

**ACUERDOS DE RIESGO COMPARTIDO
CON FÁRMACOS DE ALTO IMPACTO EN
EL ÁMBITO SANITARIO. EVALUACIÓN
ECONÓMICA Y RESULTADOS EN SALUD.**

Programa de Doctorado en Farmacia

Carlos Gustavo García Collado

Granada abril 2021

UNIVERSIDAD
DE GRANADA

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Carlos García Collado
ISBN: 978-84-1306-886-2
URI: <http://hdl.handle.net/10481/69099>

Agradecimientos

Desde que empecé a estudiar en la facultad de Farmacia de Granada, mi más alta ilusión académica ha sido obtener el grado máximo de reconocimiento, que es el de Doctor. Hoy en día, 20 años después de empezar la carrera, estoy a punto de conseguirlo y quiero agradecer sincera y cariñosamente a aquellas personas que lo han hecho posible y me han ayudado en el camino. Si me dejo alguna, espero que me perdone y comprenda los nervios y la emoción del momento de escribir estas líneas.

A Carmen: mi mujer, mi compañera, mi amiga, pero también mi consejera, mi apoyo en los momentos difíciles y mi consuelo en los momentos malos. A ella especialmente va dedicado este trabajo. Nunca me cansaré de decirte que te quiero y que sin ti sería un hombre completamente perdido.

A mis hijos, padres, hermanos, suegros, cuñados y demás familia que ha estado a mi lado siempre. Mil gracias y perdón por los momentos que os he robado para dedicarlos al trabajo, conferencias, congresos y cursos.

A mi director y codirector de Tesis: Miguel Ángel y Kike. Kike, sin ti no hubiera sido posible sacar esto adelante. Has sido mi guía y el que ha tirado siempre del carro. Gracias de corazón por tu apoyo, tus consejos y por nunca tirar la toalla. ¡¡¡Sobre todo, por creer en mí!!!

A Alberto y M.^a del Mar: muchas gracias, habéis sido auténticos amigos tanto en los momentos buenos como en los no tanto. Nunca olvidaré las experiencias vividas juntos.

A todos mis compañeros del departamento de Química inorgánica, de los Hospitales de Valme, Virgen de las Nieves y Huércal-Overa y de los Servicios Centrales del SAS, en especial a los de la Subdirección de Farmacia y Prestaciones.

A la Universidad de Granada, en especial a Ana Moreno y Fernando Martínez.

Por supuesto a Rafa y a Jesús, por su inestimable ayuda.

A Diego, Juan Antonio, Charo, Laura, Carmen y mis compañeros, a todos mis amigos de Bubión, Láchar, Sevilla y Granada.

A todo el equipo de médicos y farmacéuticos que colaboraron en el trabajo que ha hecho posible esta tesis.

Muchas gracias, seguro que habrá alguien que, cuando lea estos agradecimientos, se sienta que no está representada o que no he pensado en ella. Sin embargo, en mi defensa diré que en un folio no caben los sentimientos que tengo ahora mismo y que a todo el mundo que quiero, lo llevo en el corazón.

La vida es todo un acuerdo de riesgo compartido....

Glosario



AEM: Acuerdo de entrada al mercado

Anti-TNF: inhibidores del factor de necrosis tumoral

ARC: Acuerdos de riesgo compartido

AR: Artritis reumatoide

CED: Coverage with evidence development

CTC: Conditional treatment continuation

CZP: Certolizumab pegol

DAS: Disease Activity Score

DAS28: 28-joint DAS; EULAR: European League Against Rheumatism

EM: Esclerosis Múltiple

FAME: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

HbA1c: Prueba de hemoglobina glicosilada

HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

ICER: Incremental cost-effectiveness ratio

MEA: Managed entry agreement

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos

OMS: Organización Mundial de la Salud

PbR: Payment by result

PVL: Precio venta del laboratorio

SNS: Sistema Nacional de Salud

SESPAS: Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria

UK: United Kingdom



Índice

Capítulo 1: Resumen

Capítulo 2: Antecedentes

Capítulo 3: Justificación e Hipótesis

Capítulo 4: Objetivos

Capítulo 5: Metodología

Capítulo 6: Resultados

Capítulo 7: Discusión

Capítulo 8: Conclusiones

Capítulo 9: Referencias Bibliográficas

Capítulo 10: Producción científica

Capítulo 1: Resumen

Los acuerdos de riesgo compartido (ARC) permiten a los decisores manejar la incertidumbre asociada a la efectividad y los costes de los tratamientos en la práctica clínica real. El objetivo de este estudio fue estimar el impacto económico de la implementación de un ARC para el tratamiento de pacientes adultos diagnosticados con artritis reumatoide (AR) en España con certolizumab pegol (CZP), y evaluar el potencial impacto de un diseño de ARC alternativo.

Según el ARC establecido, el coste del tratamiento con CZP se reembolsaba en su totalidad cuando la respuesta al tratamiento era óptima (DAS28 score < 3.2) o satisfactoria (DAS28 score \geq 3.2 y reducción del valor basal \geq 1.2) a las 12 semanas. Un ARC alternativo incluiría además un reembolso del 50% en casos de una mejoría moderada (DAS28 score > 3.2 y \leq 5.1, y reducción desde momento basal entre 0.6 y 1.2). Se estimó el ahorro medio por paciente para el servicio de farmacia hospitalaria a las 12 semanas, teniendo en cuenta el coste farmacológico de CZP. La incertidumbre asociada a la efectividad de CZP se evaluó mediante 1.000 simulaciones de Monte Carlo.

Tras 12 semanas de tratamiento, el 57,8% (n=52) y el 22,2% (n=20) de los pacientes tuvieron respuesta óptima y satisfactoria, respectivamente, y la actividad media de la enfermedad mejoró en 1.77 puntos. El ahorro medio para el servicio de farmacia hospitalaria ascendió a 876.9€ por paciente en el ARC inicial y 706.4€ por paciente en el alternativo. Los ahorros en la cohorte simulada alcanzaron 846.2€ y 681.8€ por paciente, respectivamente, lo que implicó un ahorro neto estimado para el servicio de farmacia hospitalaria de 846.209€ y 681.790€, respectivamente.

La implementación del ARC en pacientes con AR tratados con CZP ha mejorado la eficiencia dentro del servicio de farmacia hospitalaria.

Capítulo 2: Antecedentes

El marco regulador de los medicamentos en España

El ámbito institucional en el que se circunscribe la regulación de los medicamentos en España y los cambios que en él se han producido, han influido necesariamente en el proceso de autorización de nuevos medicamentos. Entre las razones que subyacen en las variaciones en los procesos de registro, se puede considerar el objetivo de control del gasto farmacéutico, que incentiva a los reguladores españoles a la adopción de medidas tales como la limitación de la financiación de medicamentos, la imposición de listas positivas de medicamentos no financiados o la autorización de medicamentos genéricos y biosimilares, así como el sistema de precios de referencia.

Además, en esta última década, el sector sanitario español se encuentra inmerso, como sucede a nivel internacional, en un amplio debate político sobre las propuestas de reforma que tiene reflejo en la legislación. Aspectos que se han agudizado con la crisis del COVID19. En este sentido, ya en 1986 la ley articulaba el nuevo sistema nacional de salud en torno a cuatro rasgos institucionales clave que han ido consolidándose hasta el momento actual:

- Universalización de la asistencia
- Financiación con cargo a los impuestos
- Expansión e integración de las múltiples redes sanitarias públicas
- Consolidación de una estructura descentralizada de reparto de competencias entre el Estado y las Comunidades Autónomas

Centrándonos en el ámbito farmacéutico, se observan interferencias entre las decisiones de financiación y registro y aprobación de medicamentos, teniendo en cuenta que el gasto farmacéutico es una de las partidas que va a ser más controlada por el gobierno para poder reducir el gasto público total. En este sentido, otro aspecto fundamental del marco institucional es la forma en que han evolucionado las normas que afectan a la actividad de la industria farmacéutica.

La entrada en la Comunidad Económica Europea en 1986 contribuye a introducir a España en la dinámica internacional sobre legislación del medicamento. Lo cual se plasma en la Ley del Medicamento de 1990, aún en vigor, pero ya con sucesivas

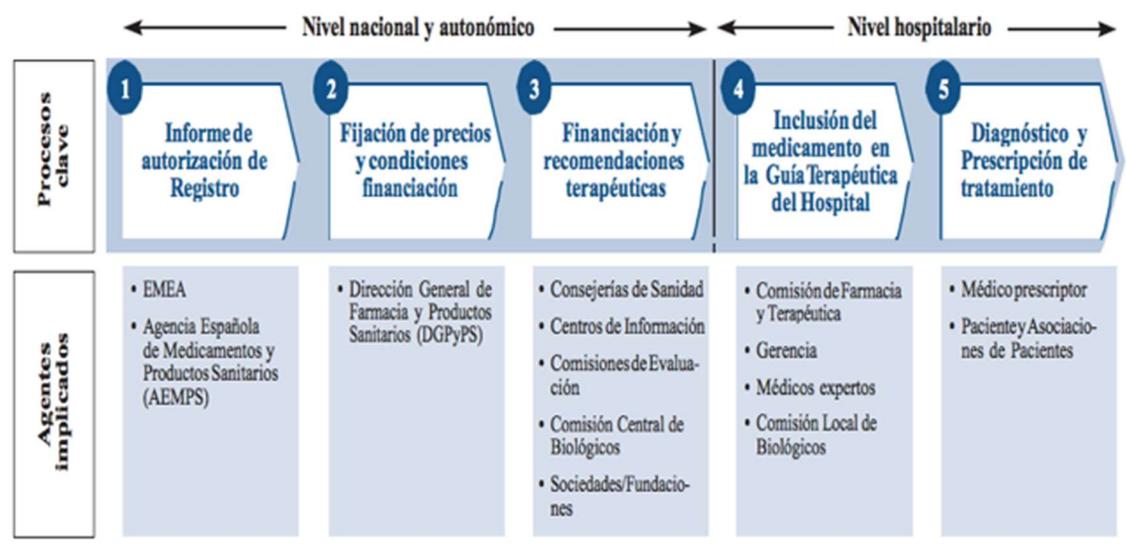
matizaciones y reformas, como son:

- Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. (BOE núm. 177, de 25 de julio de 2015).
- Corrección de errores del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. (BOE núm. 306, de 23 de diciembre de 2015).
- REAL DECRETO LEY 10/2013, de 24 de julio, por la que se incorporan al ordenamiento jurídico español las Directivas 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, sobre farmacovigilancia, y 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, sobre prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, y se modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. (BOE 177, de 25 de julio).
- REAL DECRETO LEY 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del sistema nacional de salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011. (Medidas relativas a la prestación farmacéutica. Artículo 1. Modificación de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios).
- REAL DECRETO LEY 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. (BOE núm. 126, de 24 de mayo). Ver Artículo 12 que modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- REAL DECRETO LEY 4/2010, de 26 de marzo, de racionalización del gasto farmacéutico con cargo al Sistema Nacional de Salud. (BOE núm. 75, de 27 de

marzo). Ver Disposición final segunda que modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

- LEY 28/2009, de 30 de diciembre, de modificación de la LEY 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. (BOE núm. 315, de 31 de diciembre).
- LEY 25/2009, de 22 de diciembre, de modificación de diversas leyes para su adaptación a la Ley sobre el libre acceso a las actividades de servicios y su ejercicio. (BOE núm. 308, de 23 de diciembre).
- LEY 50/1998, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social (BOE 313, de 31 de diciembre de 1998), artículo 77. Ampliación de competencias de la Agencia Española del Medicamento.
- LEY 66/1997, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social (BOE 313, de 31 de diciembre de 1997), artículos 89 al 98. Creación de la Agencia Española del Medicamento.

Figura 1. Fases para el acceso de un nuevo medicamento en el SNS



Fuente: Carrasco Mallén et al 2006(1).

Para que una innovación farmacoterapéutica para el tratamiento de cualquier enfermedad pueda ser prescrita por un médico y financiada por el Sistema Nacional de Salud, tiene que pasar por un proceso largo de acceso al mercado. Este proceso va desde

la autorización del nuevo medicamento hasta la prescripción del mismo. Las cinco grandes fases en las que podemos diferenciar dicho proceso se reflejan en la figura 1 y son las siguientes: informe de autorización de registro; fijación de precios y condiciones de financiación; financiación y recomendaciones terapéuticas; inclusión del medicamento en la guía farmacoterapéutica del hospital o de la comunidad autónoma; y diagnóstico y prescripción del medicamento.

Por esto, la introducción de un medicamento en el mercado es un proceso más o menos complejo que empieza con la autorización y finaliza con la aplicación terapéutica efectiva del mismo a un paciente. En este proceso intervienen distintos organismos que toman decisiones:

- Agencias de Evaluación de Medicamentos (Agencias Reguladoras)
- Ministerio de Sanidad y Consumo
- Consejerías de Sanidad de las Comunidades Autónomas (CCAA)
- Instituciones sanitarias de las áreas asistenciales (Comisiones de Regionales y de Farmacia)

Las agencias reguladoras, como la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA), y las agencias de los estados miembros, como la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), son las responsables de la evaluación de la documentación científica primaria de un nuevo fármaco, definen las indicaciones clínicas, aprueban la ficha técnica y realizan la propuesta de autorización para su registro, siendo las responsables de la autorización de comercialización.

Su misión es garantizar a la sociedad la calidad, seguridad, eficacia y correcta información de los medicamentos y productos sanitarios en el más amplio sentido, desde su investigación hasta su utilización. Una vez aprobado un medicamento, la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia (DGCBYF) del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Servicios

Sociales e Igualdad, a través de la Comisión Interministerial de precios de los medicamentos (CIPM), fija el precio del nuevo medicamento y las condiciones de financiación y prescripción dentro del sistema público de salud. En un tercer nivel, las

CCAA son las responsables de asumir el gasto farmacéutico, por lo que éste forma parte de los presupuestos autonómicos. Las Consejerías de Salud de las CCAA, junto con los organismos responsables de la gestión del sistema sanitario público de cada comunidad,

tienen sistemas de información y de seguimiento de la prescripción, y toman iniciativas para gestionar el uso de los medicamentos.

La mayoría de las CCAA disponen de centros de referencia dedicados a la evaluación de nuevos medicamentos, en los que se define el grado de innovación terapéutica aportado y publican boletines e informes. Normalmente realizan las evaluaciones de nuevos medicamentos de forma comparada con los medicamentos alternativos existentes en el mercado, los clasifican según el grado de innovación terapéutica y proporcionan a los profesionales sanitarios recomendaciones específicas de uso. Pero, al tener poca capacidad de decisión sobre la autorización, financiación y condiciones de prescripción, las CCAA implantan sus propias políticas de uso de los medicamentos con criterios de racionalidad y eficiencia.

En España, la selección de un nuevo medicamento a evaluar y su evaluación difiere según el ámbito de la atención especializada o la atención primaria.

Actualmente existen unidades autonómicas de evaluación de nuevos medicamentos que, denominamos Comités Autonómicos de Evaluación (CAE) de nuevos medicamentos. Los CAE están constituidos por profesionales de los Servicios de Salud y de Consejerías de Salud de las CCAA, con diverso grado de coordinación y soporte, siendo deseable que sea un equipo multidisciplinar el encargado de la selección y evaluación de los nuevos medicamentos.

Organización y funcionamiento de los Comités Autonómicos de Evaluación de Medicamentos. La función de los CAE es realizar la evaluación de nuevos medicamentos para definir su lugar en la terapéutica y ayudar en la toma de decisiones respecto a su inclusión en guías clínicas y protocolos terapéuticos asistenciales además de ayudar en el desarrollo de políticas eficientes de promoción del uso racional de medicamentos.

Estos comités elaboran informes con recomendaciones sobre los nuevos medicamentos evaluados que están dirigidos a los profesionales sanitarios dentro de su ámbito territorial.

Con intención de incrementar la eficiencia y conseguir mayor homogeneidad en las evaluaciones, 6 CCAA, Andalucía, Aragón, Castilla y León, Cataluña, Navarra y País Vasco, han creado un órgano común, el Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (Chen), que comparte información entre sus integrantes. La realización de los informes se lleva a cabo de acuerdo con un protocolo normalizado de trabajo (PNT) común en el que se tienen en cuenta los aspectos de eficacia, seguridad, relación beneficio/riesgo del medicamento, coste económico y posible lugar en la terapéutica.

La utilización de este PNT pretende, entre otras cosas, aumentar la transparencia y rigurosidad de las evaluaciones, así como disminuir la variabilidad del proceso.

La misión del CMENM es doble:

- Analizar y evaluar la aportación terapéutica de los nuevos medicamentos a la oferta farmacéutica disponible en cada momento, de acuerdo con la evidencia científica
- Proporcionar a los profesionales del área de influencia de cada CMENM recomendaciones específicas para su correspondiente utilización.

En la actualidad no existe un dictamen común acerca de la estructura, organización y procedimientos de trabajo de estas unidades autonómicas de evaluación de nuevos medicamentos y la actividad de estas varía dependiendo de la Comunidad Autónoma. Existen publicaciones relacionadas con este tema, sin embargo, no se han encontrado estudios que describan en profundidad los CAE, su forma de trabajo, criterios y herramientas para la evaluación.

La legislación que aplican las CCAA para regular la evaluación de medicamentos en cada región está apoyada por legislación a nivel nacional. A continuación, se citan las principales normas estatales.

- Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud, modificada en algunos puntos por posteriores reales decretos como:

- Real Decreto ley 9/2001, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del SNS.

- Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto

refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. (BOE núm. 177, de 25 de julio de 2015).

- Corrección de errores del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. (BOE núm. 306, de 23 de diciembre de 2015).

- REAL DECRETO LEY 10/2013, de 24 de julio, por la que se incorporan al ordenamiento jurídico español las Directivas 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, sobre farmacovigilancia, y 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, sobre prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, y se modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. (BOE 177, de 25 de julio).

- Real Decreto ley 16/2012, de 29 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del SNS y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones.

- REAL DECRETO LEY 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del sistema nacional de salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011. (Medidas relativas a la prestación farmacéutica. Artículo 1. Modificación de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios).

- Plan estratégico de Política Farmacéutica para los años 2005-2009 del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y Consumo, de 30 de noviembre de 2004.

- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

- Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, que establece la cartera de servicios comunes del SNS y el procedimiento para su actualización, modificado en ciertos puntos por Órdenes sucesivas.



- Orden SCO/3422/2007, de 21 de noviembre, por la que se desarrolla el procedimiento de actualización de la cartera de servicios comunes del SNS.

Las características de los comités autonómicos de evaluación más significativas son las siguientes:

1. Los CAE son organismos formados por profesionales sanitarios que trabajan en actividades asistenciales o de gestión de los sistemas de salud, además de dedicar parte de su tiempo a la evaluación de medicamentos.
2. Estos Comités presentan cierta variabilidad en los criterios para seleccionar los medicamentos a evaluar. En la mayoría de los casos consideran el potencial impacto presupuestario y el potencial número de pacientes a tratar como criterios de selección. Sin embargo, muchos CAE afirman evaluar todas las nuevas autorizaciones de registro. Por otro lado, en algún caso, las evaluaciones son hechas a demanda.
3. Los criterios que tienen en consideración para llevar a cabo la evaluación son los mismos en todos los casos: Problema de salud y utilización del medicamento, descripción y características técnicas del mismo, efectividad clínica y seguridad.
4. Existe bastante homogeneidad en cuanto a las herramientas generales utilizadas para la evaluación de un nuevo medicamento, como las fuentes de información o los criterios para elegir el comparador.
5. Existen diferencias entre los distintos CAE en cuanto al tipo de análisis empleado para evaluar la eficiencia de un nuevo medicamento. Además, se considera que la evaluación económica propiamente dicha que realizan los CAE es escasa.
6. La transparencia de los procedimientos realizados por los CAE, entendida como la disponibilidad pública de protocolos actualizados, tipos normalizados de informe e informes de evaluación; así como la participación en la evaluación de otras partes interesadas, como sociedades científicas, grupos de pacientes e industria farmacéutica, es limitada.

7. No existe una vinculación formal de los informes en forma de implantación de las recomendaciones. Sería recomendable medir la actividad evaluadora y el impacto de las recomendaciones en la práctica clínica.

8. De acuerdo con la actividad evaluativa, los CAE pueden clasificarse en dos grupos: aquellos con importante actividad evaluadora y aquellos con una actividad muy baja.

9. Se considera necesario mejorar la eficiencia en la evaluación de nuevos medicamentos estableciendo una mayor coordinación entre los CAE. Además, esta coordinación podría fortalecer también la robustez de los análisis, mejorando la homogeneidad en los criterios de selección y de evaluación. Esta actividad coordinada podría dar soporte a los Comités más pequeños y/o con menos recursos. Igualmente, se considera necesario mejorar la transparencia de estos procesos.

Unido a la creación de comités de evaluación de nuevos medicamentos de uso ambulatorio, comentada en el apartado anterior, la práctica totalidad de los hospitales del SNS cuenta con una Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT), o Comisión Farmacoterapéutica, como órgano consultivo y de asesoramiento, entre cuyas funciones se encuentra la evaluación y selección de medicamentos que deberán conformar la Guía Farmacoterapéutica (GFT) del hospital.

El hecho de que un determinado medicamento no se encuentre incluido en la GFT del hospital no puede impedir que los médicos de este, en base a las necesidades de sus pacientes, puedan prescribirlos, máxime si el medicamento está incluido en la prestación farmacéutica del SNS. Sin embargo, en muchas ocasiones los profesionales sanitarios encuentran dificultades administrativas que limitan o incluso imposibilitan esta prescripción y la consiguiente dispensación del medicamento. En algún caso estos comités o comisiones regionales tenían entre sus funciones la elaboración de guías farmacoterapéuticas únicas para los hospitales de su comunidad, así como adoptar medidas para su implantación y efectiva aplicación, como era el Consejo Asesor de

Farmacia de la Comunidad de Madrid, creado mediante la Orden 851/2009, de 30 de noviembre, o la Comisión de Evaluación del Medicamento de los hospitales del Sistema

Sanitario Público de Aragón, creada mediante Orden de 22 de octubre de 2009, ambas anuladas por sentencia de los Tribunales de Justicia .

Adicionalmente, en algunas CCAA se han constituido comisiones regionales que “reevalúan”, a nivel regional, los medicamentos que han calificado como de “alto impacto sanitario, social o económico”, determinando los criterios para su utilización, su posible inclusión en las GFT de la comunidad o de sus hospitales, o las solicitudes de prescripción de estos medicamentos calificados, realizadas por sus médicos.

Tabla 1. Comités de evaluación de medicamentos

COMISIONES Y COMITÉS DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS CONSTITUIDOS EN LAS CCAA		COMISIONES Y COMITÉS DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS CONSTITUIDOS EN LAS CCAA	
Comunidad Autónoma	Comités y/o Comisiones regionales	Comunidad Autónoma	Comités y/o Comisiones regionales
Andalucía	<ul style="list-style-type: none"> - Centro Andaluz de Información de Medicamentos (CADIME) - Comisión Central criterios de utilización de medicamentos alto impacto sanitario y social - Comisión Central Farmacia - C. Central Asesora uso medicamentos biológicos - C. Central Asesora uso medicamentos fuera indicación FT - C. Central Asesora sobre Calidad y Eficiencia en Prestación Farmacéutica Ambulatoria - C. Central Asesora sobre Calidad y Eficiencia en Prestación Farmacéutica Hospitalaria - Comisiones Multidisciplinares sobre Uso Racional del Medicamento (locales y provinciales) - Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) - Comisión Central para la optimización y armonización farmacoterapéutica (COAFT) 	Cataluña	<ul style="list-style-type: none"> - Consell Assessor de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària – CAMAPC - Consell Assessor de Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria (CAMHDA) - Programas de armonización de medicamentos: <ul style="list-style-type: none"> o Atención primaria y comunitaria (PHF-APC) o Medicación hospitalaria de dispensación ambulatoria (PHF-MHDA) o Tratamientos farmacológicos de alta complejidad (PASFTAC) - Programa para la optimización de los modelos de compra hospitalaria de medicamentos: <ul style="list-style-type: none"> o Consejo asesor para la optimización de los modelos de compra de MHDA o Comisión de Precios del Catálogo de MHDA y productos de nutrición artificial y material - Consejo Asesor de Tratamientos Farmacológicos de Alta Complejidad - Agencia de Calidad y Evaluación Sanitarias (AQuAS)
Aragón	<ul style="list-style-type: none"> - Comisión de Evaluación del Medicamento de los Hospitales del Sistema Sanitario Público de Aragón. Anulado por TSJ - Comisión de Seguimiento de Uso Racional del Medicamento 	Extremadura	<ul style="list-style-type: none"> - Comisión de Farmacia de Extremadura
Asturias	<ul style="list-style-type: none"> - Comisión Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios 	Galicia	<ul style="list-style-type: none"> - Comisión Autonómica Central de Farmacia y Terapéutica (CACFT)
Baleares	<ul style="list-style-type: none"> - Comité de Evaluación de Medicamentos Ib-Salut - Comisión Farmacoterapéutica Ib-Salut (proyecto decreto dic 2014) 	La Rioja	<ul style="list-style-type: none"> - Comisión de Farmacia
Canarias	<ul style="list-style-type: none"> - Comisión de apoyo para la armonización de los criterios de utilización de los medicamentos hospitalarios 	Madrid	<ul style="list-style-type: none"> - Consejo Asesor de Farmacia. Anulado por TSJ - Comité Director en Farmacoterapia del SERMAS (Resolución 169/2015 de la Dirección General de Gestión Económica y de Compras de Productos Sanitarios y Farmacéuticos)
Cantabria	<ul style="list-style-type: none"> - Comisión Corporativa de Farmacia 	Murcia	<ul style="list-style-type: none"> - Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica
Castilla-La Mancha	<ul style="list-style-type: none"> - Comisión Regional de uso racional del medicamento 	Navarra	<ul style="list-style-type: none"> - Comisión Asesora Técnica para el Uso Racional de los Medicamentos
Castilla y León	<ul style="list-style-type: none"> - Comité de Evaluación CM-SACYL 	País Vasco	<ul style="list-style-type: none"> - Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (AP) - Comité de Evaluación de Medicamentos Hospitalarios - Unidad de Farmacoeconomía - Comisión Corporativa de Farmacia de Osakidetza-Servicio Vasco de Salud

COMISIONES Y COMITÉS DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS CONSTITUIDOS EN LAS CCAA	
Comunidad Autónoma	Comités y/o Comisiones regionales
Valencia	<ul style="list-style-type: none"> - Comité Asesor en evaluación de novedades terapéuticas - Programa de Medicamentos de Alto Impacto Sanitario y/o Económico (PAISE) - Subcomités Especializados de Medicamentos de Alto Impacto Sanitario y/o Económico (SAISE) que se apoya en: <ul style="list-style-type: none"> o CAENT (Comité Asesor en Evaluación de Novedades Terapéuticas), CAGYT (Comité de Asesoramiento de Guías y Protocolos Farmacoterapéuticos) o CAUME (Comisión Asesora de Utilización de Medicamentos en situaciones Especiales) o CESME (Comité de Evaluación de la Seguridad de Medicamentos) y Observatorios Terapéuticos - Comité de Medicamentos de Alto Impacto Sanitario y/o Económico (CEMAISE)

Fuente: Actualizado de García et al. 2015 (2)

Figura 2. Comisiones de evaluación de medicamentos



Fuente: Actualizado de García et al. 2015 (2)

Figura 3. Acceso a la innovación: hospitales

ACCESO A LA INNOVACIÓN. HOSPITALES

AUNQUE EL ACCESO A LA INNOVACIÓN ES MUY VARIABLE EN FUNCIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL HOSPITAL Y DE LA COMUNIDAD, PUEDEN DARSE LAS SIGUIENTES SITUACIONES:

- Acceso centralizado.**
Prescripción supeditada a la aprobación por la Comisión Regional e inclusión en GFT.
Existe un procedimiento extraordinario para solicitar tratamientos individualizados antes de la aprobación por la Comisión Regional
- Acceso descentralizado.**
Prescripción supeditada a la aprobación por la Comisión Farmacoterapéutica de cada hospital e inclusión en GFT.
- Acceso mixto.**
Prescripción supeditada a la aprobación en la Comisión Farmacoterapéutica Regional (CCAA), vinculada a la decisión de cada CFT hospitalaria.



Fuente: Actualizado de Hernández et al 2015 (1)

Con el fin de garantizar la equidad entre las autonomías en el acceso a los tratamientos se realizan y publican por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) los “Informes de Posicionamiento Terapéutico”. La elaboración de estos informes fue aprobada el 20 de diciembre de 2012 por parte del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

Una vez se ha evaluado y autorizado un medicamento, es necesario abrir un proceso de fijación de su precio, financiación e incorporación a la práctica asistencial. Con el fin de garantizar la máxima equidad en su acceso, se realizan Informes de Posicionamiento Terapéutico. Estos informes se llevan a cabo según la evidencia científica de la posición que ocupa el nuevo medicamento en el mercado en comparación con otros medicamentos o medidas de salud ya existentes.

Los Informes de Posicionamiento Terapéutico contendrán, en una primera fase, la evaluación de la efectividad y seguridad comparada, así como los criterios de uso y seguimiento. Opcionalmente, podrá incluir una evaluación económica a juicio del Grupo de Coordinación de Posicionamiento Terapéutico (GCPT). En una segunda fase, tras el procedimiento de fijación de precio y financiación, incorporará siempre la valoración económica y de impacto presupuestario.

A continuación, se presentan los agentes implicados en la elaboración de estos informes por funciones y niveles de intervención.

Tabla 2. Funciones y agentes intervinientes en los IPT

	FUNCIONES	AGENTES
PRIMER NIVEL	Gobernanza, coordinación, decisión	Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, Responsables de Farmacia designados por las Consejerías de Salud de las comunidades autónomas, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
SEGUNDO NIVEL	Elaboración de los informes	Técnicos y profesionales sanitarios designados por el primer nivel
TERCER NIVEL	Información	Compañías, Pacientes, Profesionales sanitarios

Fuente: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

Bajo estas líneas se presenta el diagrama de flujo de las relaciones de los agentes implicados en la elaboración de los IPT.

Figura 4. Diagrama de flujo de los IPT



Fuente: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

Acuerdos de Entrada al Mercado definición y experiencias previas

Una de las potenciales líneas de mejora que se plantea en nuestro SNS, y en muchos otros, es articular y orientar más adecuadamente los recursos económicos (la financiación) a los resultados esperados y deseados del SNS.

El tipo de innovación presente y futura, su impacto en los costes, sus incertidumbres, e incluso su prioridad para nuestro sistema de salud, requiere equilibrar el acceso equitativo a la innovación efectiva, la sostenibilidad económica, la recompensa al esfuerzo innovador y, todo ello minimizando su coste de oportunidad y manteniendo el resto de los servicios esenciales. Por otra parte, es igualmente necesario alinear los objetivos y los incentivos de forma que el premio, el coste y la rentabilidad se concentren en la obtención del mejor resultado global y factible para el conjunto del sistema nacional de salud.

La incorporación y financiación de la innovación terapéutica orientada al resultado supone articular un proceso que permita valorar la capacidad de la innovación terapéutica para aportar resultados tangibles tanto al SNS en general como a aquellas áreas que se consideren prioritarias. Este planteamiento supone dos aspectos claves, en primer lugar, decidir incorporar y financiar una innovación en función de su aportación al resultado del SNS y, en segundo lugar, que no todo resultado es igualmente relevante para el SNS y que, por tanto, no toda innovación es igualmente relevante.

Relacionar las decisiones de incorporación y financiación de la innovación con los resultados obtenidos por la innovación, permitiría, en teoría, generar reglas del juego transparentes para todas las partes y una orientación clara en el desarrollo de la innovación.

Además de la valoración explícita de la innovación y su valor, existen elementos necesarios para hacer operativa esta orientación entre los que cabe señalar la definición previa y explícita de las prioridades del SNS, la información y valoración de la aportación de la innovación al resultado, la capacidad para medir resultados en cada entorno del SNS y la adecuada gestión pública que permita trasladar estas dinámicas a todos los agentes.

Para que el concepto de resultado se convierta en un elemento tangible en las decisiones de incorporación y financiación de la innovación, parece necesario que el conjunto del SNS defina lo más claramente posible el resultado deseado y que actúe como articulador de las relaciones entre los agentes, como medida de la producción y rentabilidad social y como elemento determinante de la vinculación con los recursos económicos.

La definición de “resultado en salud” deriva de un ejercicio de análisis que posibilite identificar las necesidades y sus determinantes, conocer el impacto de estas en la carga de enfermedad de la población, identificar intervenciones efectivas, factibles y disponibles, priorizar objetivos y acciones y, finalmente definir los resultados esperados. Si bien el concepto y el proceso parecen relativamente sencillos, su puesta en marcha es compleja, debido fundamentalmente a la dificultad de convertir un “concepto” macro de resultado poblacional en un conjunto de resultados esperados de las múltiples acciones que conformarían las intervenciones dirigidas a dar respuesta a los problemas prioritarios.

Se han seleccionado y revisado más de 50 artículos publicados en los últimos 15 años que describen y analizan tendencias de gestión de la innovación. Esta revisión tiene por objeto conocer las tendencias a nivel internacional sobre modelos de incorporación y financiación de la innovación, abarcando aspectos conceptuales de los mismos, criterios utilizados para su aplicación y organización a través de la cual se articulan.

La búsqueda se ha concentrado en elementos que tienen una perspectiva sistémica, concretada en la incorporación de la innovación a las carteras de prestaciones de los sistemas de salud, detallando los elementos conceptuales que diferencian y

caracterizan los modelos de incorporación y financiación, las tipologías existentes y sus utilidades, los criterios de aplicación más habituales, y la evidencia existente de impacto de la aplicación de estos modelos.

Las experiencias incluidas en la revisión afectan prácticamente todos los países desarrollados (Unión Europea, Estados Unidos, Canadá, Australia, Nueva Zelanda) y algunos otros con experiencias más puntuales. Los elementos organizativos y estructurales más relevantes identificados se focalizan en tres elementos fundamentales.

1. Desarrollo de un **proceso de evaluación de la innovación estructurado, pautado y transparente** que incluye elementos técnicos y sociales, que tiene por objetivo evaluar y ponderar su valor terapéutico e identificar las incertidumbres vinculadas. Este aspecto es considerado como imprescindible para poder abordar en condiciones la gestión de la innovación y vincular su precio y condiciones de acceso al valor que aporta ahora y en el futuro al Sistema de Salud. Todos los entornos analizados establecen unas **reglas de evaluación claras y definen (más o menos explícitamente) criterios para la toma de decisiones** de incorporación (o exclusión) y financiación de la innovación.
2. La mayoría de los entornos están desarrollando **esquemas de financiación e incorporación de la innovación, alternativos a los tradicionales, que pretenden dar respuesta a las incertidumbres** que dificultan fijar un precio basado en el valor que aporta. Su denominador común es que el precio de la innovación no será fijo, sino que variará en función de lo que ocurra en la práctica real. Estos esquemas pretenden que el proveedor de la innovación no sea indiferente a las consecuencias de la utilización del producto o, dicho de otra forma, que su beneficio vaya paralelo a lo que el producto genere en el sistema de salud, haciendo confluir los intereses de todos los agentes implicados. El cometido

básico de estos mecanismos es el de repartir el riesgo entre los agentes y obligar a las partes implicadas a:

- a. ~~Considerar las incertidumbres asociadas a la incorporación de nuevas terapias, tanto desde la perspectiva clínica como económica~~
 - b. Orientar las decisiones de inclusión y financiación hacia el valor añadido e impacto real del producto en el mercado en el que participa
 - c. Integrar las consecuencias derivadas de la utilización de la innovación de forma que todas las partes acuerden objetivos similares y tengan los incentivos adecuados a conseguirlos
 - d. Integrar un mecanismo dinámico de regulación de las relaciones en función de los resultados
3. Los entornos analizados tienden a un **mecanismo dinámico de evaluación de la innovación** que realmente **aflore su rentabilidad social en la práctica real**, y que permita su **reevaluación en el tiempo para la toma de decisiones de acceso, precio, mantenimiento y desinversión**. Estos procesos, obviamente requieren de una organización alineada, de sistemas de información adecuados y de un modelo claro de gobierno de las relaciones.

Tanto el segundo como el tercer elemento general mencionado en los párrafos anteriores suponen una evaluación dinámica de la innovación más allá del modelo binario actualmente establecido, reemplazando las fases de pre- y post - aprobación del fármaco por entradas en el mercado de las innovaciones más graduales y dinámicas. Es en este marco conceptual en el que se integran los elementos operativos de los Acuerdos de Entrada al Mercado (“manage entry agreements (MEAs)” cuya definición sería: “acuerdos entre la industria farmacéutica y el pagador, en los que el precio y nivel ~~de reembolso están basados en esquemas futuros, relacionados con resultados en salud~~

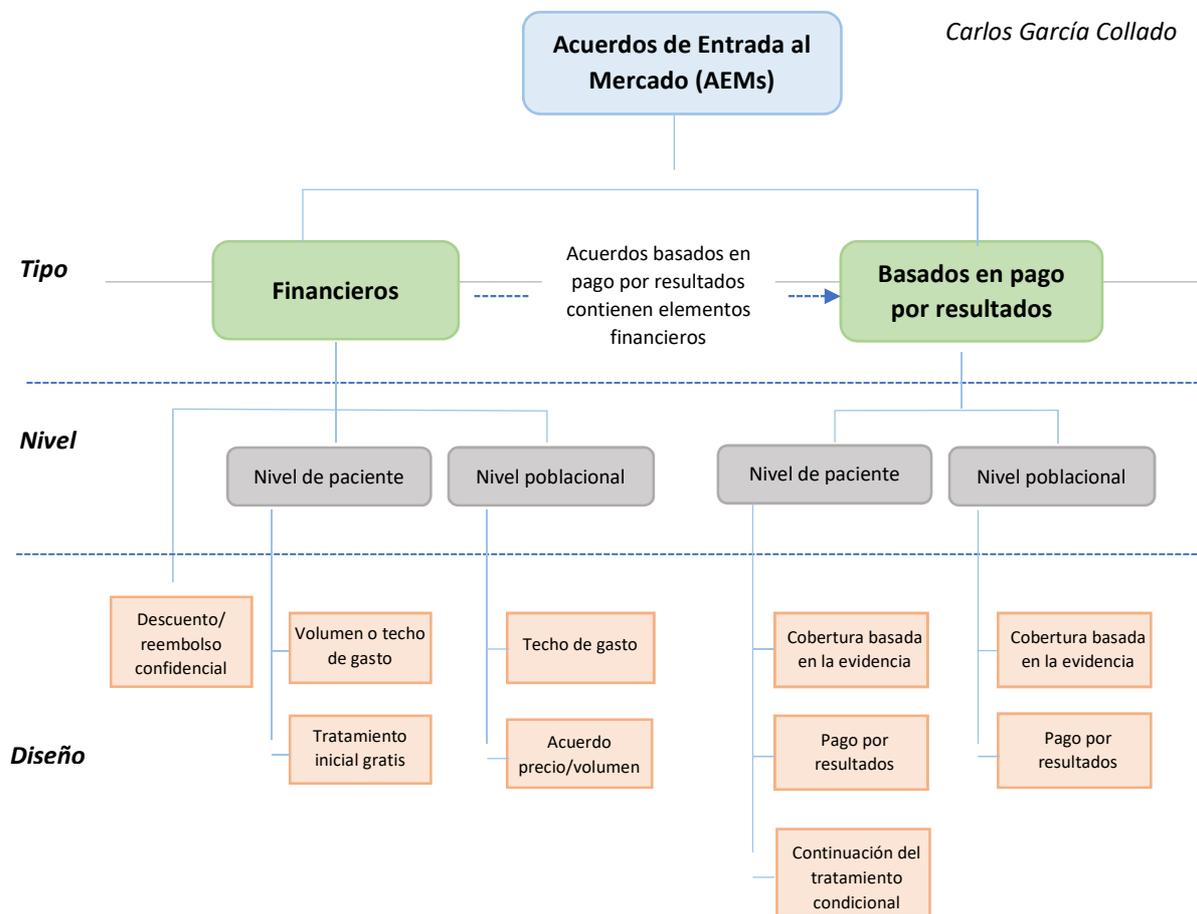
y calidad de vida de los pacientes de los nuevos fármacos, facilitando el acceso a los mismos, bajo condiciones de gran incertidumbre con el fin de maximizar su uso efectivo

o limitar su impacto presupuestario”(3) (4) . Estos tipos de acuerdo han tenido diversas denominaciones en lengua inglesa:

- Managed entry agreement (MEA)
- Performance Based Risk-Sharing Arrangements
- Outcomes-based schemes
- Risk-sharing agreements
- Coverage with evidence development (CED)
- Access with evidence development
- Patient Access schemes (PAS)
- Conditional licensing
- Pay-for-performance programs (P4P)

Un reciente documento de la OCDE (5) ha realizado un análisis de la utilización de este tipo de acuerdos en los países de la Unión Europea y los países miembros de la OCDE. En primer lugar, actualizan y proponen una taxonomía de los mismos:

Figura 5. Taxonomía Acuerdos de Entrada al Mercado (Managed Entry Agreements (MEAs))



Nota: Esta taxonomía se basa sólo en cómo se estructuran los acuerdos. Todos los tipos de acuerdos mencionados arriba pueden existir no sólo entre las empresas y los pagadores sanitarios, sino también entre empresas y otro tipo de entidades que constituyen el Sistema de Salud, incluyendo departamentos del Gobierno o las autoridades nacionales, responsables de las decisiones de cobertura y precio y/o la evaluación de tecnologías sanitarias, autoridades sanitarias regionales, proveedores de salud, etc. Los acuerdos de Entrada al Mercado pueden estar entre las empresas y los hospitales, especialmente para productos utilizados en el sector hospitalario.

Fuente: basada en Carlson (2010), Ferrario y Kanavos (2013) y Gerken (2017).

Fuente: Wenzl, M. and S. Chapman (2019)(5)

Los Acuerdos de Entrada al Mercado pueden tener diversas fórmulas: los Acuerdo de Riesgo Compartido son fórmulas de financiación o de pago vinculadas al resultado, en el cual cada una asume una parte de la incertidumbre de la introducción de un determinado fármaco en la Farmacoterapia; los modelos de financiación temporal

de la innovación sujeta a la generación de evidencia en práctica real o las licencias adaptativas. En la figura 5 se recogen distintos ejemplos de este tipo de acuerdos, distinguiendo entre si el objetivo es a nivel del paciente o a nivel poblacional.

Figura 6. Ejemplos de distintos acuerdos de entrada al mercado

		ÁMBITO DE APLICACIÓN	
		Paciente	Población
RESULTADO EN SALUD	Biomarcadores	Reembolso ligado a biomarcadores HERCEPTIN	
	Clínico a corto plazo	Reembolso ligado a variable subrogada VELCADE Reino Unido, SUTENT/NEXEVAR Italia	Contrato basado en resultados a corto plazo JANUVIA EE.UU.
	Clínico a largo plazo	Acuerdos de garantía ligados a resultados en salud individuales ACLASTA Alemania	Garantías ligadas a resultados poblacionales MS Reino Unido, ACTONEL EE.UU.
	Financiero	Acuerdos de límite de coste del tratamiento por paciente AVASTIN EE.UU., VECTIBIX EE.UU.	Acuerdos de límite máximo de volumen total de ventas PFIZER Florida, France Australia

Fuente: Schoonveld and Kloss (2010)(6)

Siguiendo a la figura 6, existen 7 tipos de AEMs en función del tipo de outcome considerado y si se evalúa a nivel de paciente o poblacional:

- Tipo 1: reembolso individual ligado a biomarcadores.
 - Reembolso INDIVIDUAL condicionado en base a resultados de test biomarcadores (caso Herceptin). Biomarcadores: limitan la población

elegible (selección de pacientes con una mayor probabilidad de éxito del tratamiento), pero pueden garantizar mejores resultados (efectividad); esta garantía puede llevar a precio más elevado y mayor cuota de

mercado (respecto competidores). Requerimiento: biomarcador disponible y financiado en el momento del lanzamiento; pagador puede ver fácil aceptar financiación condicionada a test positivo del biomarcador. Caso TRASTUZUMAB (Herceptin) indicado para cáncer de mama (metastásico, precoz) es un buen ejemplo: especialmente efectivo en pacientes con HER2 positivo (pago individual condicionado a pacientes con test positivo)

- Tipo 2: reembolso individual ligado a variables clínicas subrogadas (intermedias).
 - Variables intermedias como tasas de respuesta tumoral (efectividad) en pacientes específicos (INDIVIDUAL).
 - Es el tipo no financiero más típico y más deseado por las partes (aplicado en el día a día en Italia y UK). ¿Condición para poder entrar en el mercado o mal precedente de descuento?
 - Pagador: riesgo en resultados en salud a largo plazo poco predecible a partir de resultados intermedios a corto plazo.
 - Ejemplos: SUNITINIB (Sutent®; estroma gastrointestinal, carcinoma de células renales metastásico) y SORAFENIB (Nexavar®, carcinoma hepatocelular) en Italia entraron en el mercado con acuerdos de este tipo: reembolso parcial durante los 3 primeros meses de tratamiento; después, pago sólo para pacientes respondedores. BORTEZOMIB (Velcade®, Inglaterra): primer caso en UK, mieloma múltiple; descuento para no respondedores según criterios ligados a variable subrogada.

- Tipo 3: reembolso individual ligado a variables clínicas a largo plazo
 - Garantía (reembolso condicionado) a resultados en salud INDIVIDUALES a largo plazo (los propios de la indicación aprobada). Poco común.
 - Ejemplo: acuerdo compañía y seguros públicos en Alemania: Novartis devuelve el coste del bifosfonato Aclasta® (ácido zoledrónico) para

osteoporosis para pacientes que padecen una fractura a pesar de seguir el tratamiento.

- Este tipo es un “verdadero” riesgo compartido. Normalmente, la compañía farmacéutica demuestra que tiene muy buena información sobre los resultados del tratamiento (más que el pagador).
- Un acuerdo POBLACIONAL, en lugar de individual, puede resultar más práctico ya que reduce los costes de administración y gestión.
- Tipo 4: reembolso poblacional ligado a resultados a corto plazo (adherencia individual)
 - Es el tipo menos común y más complicado para la compañía: reembolso ligado a resultado clínico a corto plazo y a cumplimiento del tratamiento.
 - Caso de una compañía farmacéutica con acuerdo con la entidad de seguro Cigna (US) -7 millones de pacientes- para un antidiabético (garantía relacionada con HbA1c y adherencia), pero no incluye garantías sobre verdaderos resultados en salud a largo plazo. A cambio Cigna incluye el fármaco en el formulario con un copago más bajo que para otras marcas. Mejor adherencia implica menos complicaciones (coste para Cigna) y mayor volumen de ventas para la compañía. En realidad, es un acuerdo de colaboración (partnership) para optimizar adherencia. Más partnership que riesgo compartido. Gestión complicada.
- Tipo 5: Reembolso ligado a resultados poblacionales a medio plazo
 - Parece acuerdo ideal: reembolso ligado a resultados a largo plazo en una población determinada (no pacientes individuales).
 - Esclerosis múltiple (UK): primer acuerdo real de riesgo compartido; demanda de los pacientes con EM a pesar de decisión negativa del NICE basada en el ICER y a pesar de observar algún beneficio clínico. Seguimiento de los pacientes con EM durante 10 años para probar reducción de la progresión de la enfermedad (coste registro a cargo de la compañía). Si no se consigue el objetivo a largo plazo, se acuerda un descuento ex post. Se demostró que la creación de un registro de pacientes era complicada en la práctica y los datos iniciales no

demonstraron mejora respecto placebo. El efecto fue el traslado del interés por el riesgo compartido en UK hacia simples descuentos (aunque “cubiertos” bajo formas de AEM), muchos sin registros...

- Estados Unidos: es parecido a la cobertura (condicional) basada en la evidencia; cobertura a cambio de proporcionar resultados de efectividad y seguridad en la práctica real (Coverage with Evidence Development, CED). Acuerdo compañía farmacéutica con Health Alliance (asegurador): también sobre tratamiento osteoporosis ACTONEL (similar al caso alemán) pero Sanofi- Aventis reembolsa el coste de la fractura en lugar de sólo el coste del medicamento.
- Australia (2012): aprobación bajo un AEM de inclusión de IPILIMUMAB (Yervoy®) para melanoma metastásico en el Pharmaceutical Benefit Scheme (PBS); Problemas con el ICER (cuarta barrera HTA); Limitaciones en la dosis como tratamiento de primera línea; Verificación en la práctica clínica real de la mejora en supervivencia global (OS) a diversos plazos
- Tipo 6: Reembolso con límite máximo de coste por paciente (financiero, individual)
 - El pagador se asegura (limita el riesgo) de que el coste del tratamiento por paciente no podrá ser superior a un determinado límite (capping). Útil cuando el pagador está preocupado por el uso más allá de lo clínicamente razonable. No se limita el número de pacientes, pero se pueden establecer mecanismos de revisión de los pacientes elegibles y excluir de la financiación los que no cumplan las condiciones clínicas pre- establecidas en base a la evidencia.
 - UK: caso RANIBIZUMAB (Lucentis®) para degeneración macular, cuando los pacientes requieren más de 12 inyecciones del tratamiento, a partir de las cuales no hay evidencia de beneficio clínico.
 - Estados Unidos: BEVACIZUMAB (Avastin) en cáncer de mama; fuerte debate público sobre su coste anual (NYT); “Patient Assistance Program”: gratis para los pacientes que sobrepasen los 10,000 mg anuales durante el resto de los 12 meses. Equivale a una garantía límite anual por paciente de US\$55.000.

- Tipo 7: reembolso con límite máximo del volumen de ventas (poblacional, financiero)
 - El pagador relaciona el PRECIO con las VENTAS; se asegura (limita el riesgo) un límite máximo en el gasto anual. Más simples o complicados, no dejan de ser acuerdos precio/volumen (que siempre han existido) que responden a la incertidumbre sobre impacto presupuestario (precio marginal decreciente hasta cero).
 - Si la compañía supera el volumen de ventas: descuento global o reducción en el precio medio o marginal (puede llegar a marginal= 0). Incentivo para llegar, pero no superar el límite máximo (cap). Desincentivo a la investigación sobre indicaciones adicionales.
 - Francia: acuerdos sobre volumen de ventas para varios años (reduce incertidumbre financiera para ambas partes, aunque no recoge ningún resultado de salud).
 - Australia: acuerdos similares para medicamentos concretos y también para todos los de la misma indicación, implicando a varias compañías (¿acuerdo de reparto de cuotas de mercado?)

Tabla 3. Ejemplos de Acuerdos de Entrada al Mercado

Tipo de acuerdo	Nivel de acuerdo y diseño	Descripción	Ejemplo
Financiero	Descuento o reembolso confidencial	En un contrato confidencial se acuerda una reducción sin restricciones del precio de venta en forma de descuento inicial o de reembolso a	Lenvatinib (Kisplyx®) para carcinoma de células renales en Inglaterra y Gales (desde enero 2018). El Departamento de Sanidad y la empresa han acordado confidencialmente un descuento simple en la

		posteriori por parte de la empresa.	orden de compra, o en la factura.
Tratamiento a nivel de paciente o techo de gasto	Se acuerda un tratamiento a nivel de paciente (número de productos, dosis o duración) o límite de gasto, y la empresa suministra gratuitamente los productos que sobrepasan este límite.	Lenalidomide (Revlimid®) para tratar los síndromes mielodisplásicos en Inglaterra y Gales (desde 2014). La empresa recibe una remuneración por el tratamiento de hasta 26 ciclos mensuales y proporciona gratis productos a los pacientes que reciben más de 26 ciclos mensuales.	
Tratamiento inicial gratis a nivel de paciente	La empresa proporciona de forma gratuita las unidades de tratamiento inicial hasta un nivel acordado para cada paciente tratado, tras lo cual se compran las unidades adicionales a un precio acordado.	Certolizumab pegol (Cimzia®) para el tratamiento de la artritis reumatoide tras una respuesta inadecuada a los anti-TNF α en Inglaterra y Gales (desde 2016). Las primeras 12 semanas de tratamiento son gratis (10 jeringas precargadas de 200 mg cada una). El coste de adquisición es de 6,793 GBP en el primer año de tratamiento y después 9,295 GBP al año.	
Techo de gasto a nivel poblacional	Se acuerda un techo de gasto total para todos los pacientes / un número definido de	Antivirales de acción directa para hepatitis C en Australia (desde 2015). El gobierno definió un límite	

		pacientes tratados y la empresa suministra de forma gratuita los productos que superan este límite.	presupuestario anual por encima del cual las empresas ofrecen un reembolso de los costes del tratamiento completo.
	Acuerdo precio-volumen a nivel poblacional	Se acuerdan precios escalonados, que disminuyen con el aumento del volumen total comprado para todos los pacientes tratados.	Comúnmente utilizado en Francia. La información sobre acuerdos específicos no es pública.
Basado en resultados	Cobertura a nivel de paciente basada en la evidencia	El tratamiento está cubierto temporalmente por el pagador sólo para los pacientes que aceptan registrarse en un estudio que evalúa los resultados del tratamiento. En función de los resultados del estudio se cancela o amplía la cobertura o se ajustan los precios.	Clofarabine (Evoltra®) en Corea (2018). Los pacientes tienen que estar registrados en un ensayo clínico para recibir el reembolso del medicamento. Este acuerdo finalizó en diciembre de 2018 al confirmarse la eficacia clínica y mantenerse el reembolso.
	Pago por resultados a	El pago a la empresa por el tratamiento suministrado está	Alglucosidasa alfa para la enfermedad de Pompe de inicio tardío en Estonia (en

<p>nivel de paciente</p>	<p>supeditado a la obtención de una respuesta preestablecida al tratamiento en cada paciente. Los pagadores pueden retener el pago por cada paciente parcial o totalmente hasta que se alcance el resultado, recibir reembolsos totales o parciales por los pacientes que no logren la respuesta, o recibir productos adicionales gratis con los que tratar a los siguientes pacientes.</p>	<p>marcha). El producto solo se reembolsa cuando un panel de 4 médicos especialistas confirma un efecto positivo.</p>
<p>Continuación del tratamiento condicional a nivel de paciente</p>	<p>La cobertura del tratamiento se mantiene sólo para los pacientes que logran una respuesta preestablecida al tratamiento; las empresas ofrecen productos gratis o con descuento para</p>	<p>Varios medicamentos para el Alzheimer en Italia (2007). La empresa proporciona productos gratis durante los 3 primeros meses de tratamiento y se evalúa la eficacia a corto plazo. Si se alcanzan los objetivos del tratamiento después de 3 meses, el tratamiento se prolonga hasta un máximo de 2 años y el</p>

	pacientes que no logran resultados.	servicio nacional de salud paga a la empresa.
Cobertura a nivel poblacional basada en la evidencia	El tratamiento es cubierto temporalmente por el pagador para todos los pacientes escogidos para el tratamiento mientras un estudio evalúa los resultados del tratamiento. En base a los resultados del estudio la cobertura se mantiene cancelada o ampliada o se ajustan los precios.	Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) para el linfoma de células B en Inglaterra (en marcha). El Fondo de Medicamentos contra el Cáncer cubre el tratamiento con la condición de que se recojan más pruebas para reducir la incertidumbre en cuanto a las estimaciones de supervivencia. Las pruebas incluyen un ensayo en curso de fase II y datos observacionales de un registro de cáncer. Al final del acuerdo, el medicamento se vuelve a evaluar y si no hay pruebas suficientes o se considera que el medicamento no es clínicamente o coste efectivo, el medicamento puede ser retirado del Fondo de Medicamentos contra el Cáncer y dejar de estar disponible en el Sistema Nacional de Salud. En este caso los pacientes seguirán recibiendo el medicamento a

		cargo de la compañía farmacéutica hasta que el médico prescriptor considere oportuno interrumpir el tratamiento.
Pago por resultados a nivel poblacional	El pago a la empresa por los tratamientos realizados está supeditado a la obtención de un resultado acordado en la población tratada. Los pagadores pueden retener el pago parcial o totalmente hasta que se consiga el resultado, recibir un reembolso total o parcial si no se consigue el resultado, o recibir productos adicionales gratis.	Interferón beta y glatiramer acetate para esclerosis múltiple en Inglaterra y Gales (2002). Los precios de los tratamientos se fijaron inicialmente al nivel exigido por la empresa y basándose en un estudio de cohorte de 10 años que estimaba la discapacidad mediante la escala ampliada del estado de discapacidad, se preveía que los precios se ajustaran cada 2 años para alcanzar un umbral de coste-efectividad de 36,000 GBP / AVAC ganado.

Fuente: Autores. Los Acuerdos de Entrada al Mercado son extraídos de Carlson et al. (2010), para Italia y Francia, Devon CCG (2016) y Raftery (2010) para el Reino Unido, y las entrevistas de OCDE con expertos de Corea y Estonia.

Fuente: Wenzl, M. and S. Chapman (2019)(5)

Una vez analizada la taxonomía de los AEMs nos vamos a centrar en la aplicación de esquemas de incorporación y financiación alternativos de la innovación terapéutica, comúnmente conocidos como ARC. Su aplicación, en todos los entornos analizados, deriva de la valoración de determinados elementos vinculados a la innovación, a su valor

terapéutico, a su coste para el sistema de salud y a las incertidumbres vinculadas a su incorporación en el mercado.

La evaluación del valor terapéutico añadido de una innovación en una determinada indicación es un elemento previo indispensable para la decisión de incorporación a la cartera de prestaciones y para el establecimiento de sus condiciones de financiación. Sin esta valoración el proceso de decisión es difícil, por no decir imposible.

Los aspectos que incluye este ejercicio previo a las decisiones de acceso y financiación abarcan casi siempre la valoración de la eficacia/efectividad de la innovación y de la eficacia/efectividad comparada con otras alternativas disponibles, el conocimiento de las condiciones de uso de la innovación, la estimación de la relación coste–efectividad incremental, fronteras de eficiencia y de su impacto presupuestario

Todos los entornos analizados disponen de mecanismos explícitos y estructurados de evaluación de la innovación, incluyendo en este concepto no solo la valoración técnica en términos de eficacia y seguridad, sino también la social, vinculada a la innovación. En la Tabla 4 se identifican como ejemplo algunos de los ámbitos evaluadores.

Tabla 4: Organismos evaluadores identificados

País	Organismo evaluador
UK	<i>National Institute of Clinical Excellence</i>
Francia	<i>Commission de la Transparence</i>
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
Italia	AIFA
Holanda	CVZ

Fuente: Hidalgo et al 2018 (7)

Uno de los elementos que en todos los ámbitos analizados se incorpora a las decisiones de financiación, es la incertidumbre que, una vez evaluada la innovación, se

identifica en cuanto a su potencial valor terapéutico. Se incluyen en este concepto 1) la Incertidumbre vinculada a la eficacia, seguridad o efectividad del tratamiento en la indicación; 2) Incertidumbre vinculada a la eficacia o efectividad comparada; 3) Incertidumbre vinculada a la evaluación económica del tratamiento en la indicación y 4) Incertidumbres vinculadas al impacto presupuestario de la innovación en el SNS.

Las experiencias revisadas indican que los elementos explícitos utilizados por los decisores, al margen del valor terapéutico y de las incertidumbres, requieren además de criterios claros de priorización vinculados con la disponibilidad y posibilidad de hacer frente a la inversión que supone la incorporación de un determinado medicamento en la cartera de prestaciones. En la Tabla 3 se resumen algunos de los criterios explícitos o implícitos identificados en la revisión de las experiencias internacionales. En la Tabla 5 se identifican algunos de los criterios utilizados en la toma de decisiones.

Tabla 5: Criterios utilizados en la toma de decisiones de financiación de la innovación

País	Existencia de incertidumbres	Precio solicitado elevado	Umbral de RCEI máxima	Impacto Presupuestario definido
Suecia	SI	Se desconoce	Se desconoce	Se desconoce
Reino Unido	SI	SI	SI	Se desconoce
Francia	SI	SI	Se desconoce	SI
Australia	SI	SI	SI	SI
Italia	SI	SI	Se desconoce	SI

Holanda	SI	SI	Se desconoce	SI
---------	----	----	--------------	----

Fuente: Hidalgo et al 2018 (7)

Es destacable que la mayoría de los entornos analizados no hace explícitos los criterios tangibles de decisión. Más allá de los umbrales de disponibilidad a pagar utilizados en Reino Unido o Australia, y los límites de impacto presupuestario definidos en este último país y en Holanda, no se aportan valores específicos.

Sin embargo, parece claro que en prácticamente todos los entornos se utilizan algunos valores de referencia y se prioriza la toma de decisiones en la aplicación de modelos de financiación alternativos para aquellos productos que, en definitiva, supongan un esfuerzo económico relevante para el sistema, ya sea por un coste o IP elevados.

En la Tabla 6 se describen algunos de los elementos más relevantes identificados en los entornos analizados vinculados con la aplicación y desarrollo de modelos de incorporación y financiación de la innovación. A parte de los especificados en la Tabla 4 existe experiencia documentada en otros entornos como Nueva Zelanda, Bélgica, Alemania, Bulgaria y Corea del Sur.

En las tablas 7 y 8 se presentan los datos sobre la aplicación de los AEMs en los países de la OCDE presentados recientemente(5)

Tabla 6: Elementos vinculados a la incorporación y financiación de la innovación a las carteras de prestaciones de los países analizados

País	Responsable y ámbito de aplicación	Elementos	Otros aspectos relevantes	Experiencia documentada
Suecia	TLV	Evaluación	Utiliza modelos	15 publicados
	Nacional	previa	dinámicos de incorporación de	Sistemas de registro

			la innovación con evaluaciones en práctica real	
Reino Unido	NICE Nacional	Evaluación previa RCEI Umbral	Incluye modelos de financiación variados englobados en el PAS (Patient Access schemes)	Mas de 25 esquemas en los últimos 10 años Múltiples modelos
Francia	CT y CP Nacional	Evaluación previa Valor de IP en el sistema	Utiliza modelos de todo tipo, incluidos garantía de resultados y financiación condicionada	Múltiples modelos Se desconoce el número
Australia	PBAC Nacional	Evaluación previa RCEI Umbral Valor de IP en el sistema		
Italia	AIFA Nacional	Evaluación previa	Utiliza modelos de garantía de resultados y de financiación condicionada	Mas de 33 desde 2012 Sistema de Registro
Holanda	CVZ Nacional	Evaluación previa	Utiliza modelos de garantía de resultados y de	26 medicamentos de alto coste y 10

		Valor de IP en el sistema	financiación condicionada	huérfanos desde 2011. Sistema de registro
EEUU	Cada Aseguradora para su población de cobertura	Cada aseguradora establece los suyos	Modelos de todo tipo	20 publicados, pero potencialmente muchos más

Fuente: Hidalgo et al 2018 (7)

Tabla 7: Tipos y numero de AEMS por país

En 14 países de los que se dispone de información

País	Número de producto / indicaciones pares en la muestra				Comentarios
	Datos disponibles para	Sujeto a AEMs (activo ¹ / total)	Sujeto a AEMs basados en resultados (activo ¹ / total)	Sujeto a AEMs basados en resultados por tipo (total)	
Australia	72	n.d. ² / ≥ 43	Confidencial	Confidencial	Dentro de los 72 productos/indicaciones pares en la muestra, para los que Australia comunicó datos, se consideraron 60 para su cobertura. Australia

					confirmó que no existía ningún AEM para 10 pares y comunicó que no se podía revelar la existencia de AEMs para 7 pares debido a la confidencialidad.
Bélgica	58	25 /28	Confidencial	Confidencial	Según las entrevistas a expertos, los acuerdos de Cobertura Basada en Evidencia son comunes, pero también se utilizan los de Pago por Resultados.
Estonia	64	n.d. ² / 11	n.d. ² / 8	Nivel de paciente Pago por Resultados: 8	
Francia	59	n.d. ² / 48	≤ 3 ² / 4	Nivel de paciente Pago por Resultados: 3 Nivel de población Cobertura	Francia informó de que se habían cerrado los AEMs para 3 productos/indicaciones pares y un acuerdo de Cobertura Basada en Evidencia a nivel de paciente para un par, pero no facilitó las fechas de finalización

				Basada en Evidencia: 1	de los acuerdos para los pares restantes.
Hungría	70	16 / 16	7 / 7	No hay datos	Hungría solo ha comunicado información sobre los AEMs actualmente activos, pero no sobre los AEMs ya cerrados. Los AEMs basados en resultados adoptan la forma de Pago por Resultados o Continuación del Tratamiento Condicional.
Italia ³	No hay datos	25 ⁴ / 37	16 ⁴ / 22	No hay datos	
Corea	58	≤ 8 / 10	0 / 1	Nivel de Cobertura Basada en Evidencia: 1	Corea informó de las fechas de finalización de los AEMs anteriores a 31 de diciembre de 2018 para 2 productos/indicaciones pares, pero no comunicó fechas para los pares restantes.
Lituania	57	n.d. ² / 22	n.d. ² / 1	Continuación del tratamiento	

				condicional a nivel de paciente: 1	
Países Bajos	19	10 / 13	No hay datos	No hay datos	3 AEMs todavía en negociación para marzo de 2019 incluyen 13 productos/indicaciones pares. Según la entrevista de expertos no se utilizan actualmente AEMs basados en resultados.
Noruega	67	1 / 2	0 / 0 ⁵	No se aplica	
Portugal	66	43 / 43	3 / 3	Nivel de paciente Pago por Resultados: 3	
España	3	3 / 3	3 / 3	Nivel de paciente Pago por Resultados: 3	
Suecia ⁶	58	22 / 26	0 / 0	No se aplica	Existen 10 acuerdos de pago por resultados a nivel de paciente para productos/indicaciones

					pares, no incluidos en la muestra inicial de 57.
Reino Unido (sólo Inglaterra) 7	No hay datos	n.d. ⁷ / 57	n.d. ⁸ / ≥ 27	Nivel de Población Cobertura Basada en Evidencia: ≥ 22 Otros: no hay datos	Todos los productos del actual Fondo de Medicamentos contra el Cáncer están sujetos al acuerdo de Cobertura Basada en Evidencia a nivel de población. El NICE confirmó la existencia de AEMs basados en resultados para una serie de otros productos/indicaciones pares. No se dispone de datos sobre el número total y los tipos de AEMs basados en resultados fuera del Fondo de Medicamentos contra el Cáncer.

Notas:

1. Para finales de 2018, es decir, los acuerdos se cuentan como activos si su fecha de finalización es posterior al 31 de diciembre de 2018.
2. Los encuestados no han facilitado datos sobre las fechas de inicio y/o finalización del acuerdo.

Fuente: Wenzl, M. and S. Chapman (2019)(5)

Tabla 8: Producto/indicación con algún AEMs en al menos 7 países

En 14 países de los que se dispone de información

Sujeto a AEMs en	Sustancia activa (código ATC)	Nombre de la marca	Área de enfermedad CIE capítulo 10	Indicación	Sujeto a AEMs en ¹
≥ 10 / 14 países	nivolumab (L01XC17)	Opdivo®	neoplasmas	cáncer de pulmón de células no pequeñas	Australia, Bélgica, Inglaterra, Italia, Corea, Lituania, Países Bajos, Portugal, Suecia
	nivolumab (L01XC17)	Opdivo®	neoplasmas	melanoma	Australia, Bélgica, Inglaterra, Italia, Corea, Lituania, Países Bajos, Portugal, Suecia
	olaparib (L01XX46)	Lynparza®	neoplasmas	cáncer de ovario, de trompa de	Australia, Bélgica, Inglaterra,

				Falopio y de peritoneo	Estonia, Hungría, Italia,
					Corea, Lituania, Portugal
	pembrolizumab (L01XC18)	Keytruda®	neoplasmas	melanoma	Australia, Bélgica, Inglaterra, Italia, Corea, Lituania, Países Bajos, Portugal, Suecia
8 – 9 / 14 países	brentuximab vedotin (L01XC12)	Adcetris®	neoplasmas	linfoma de Hodgkin	Australia, Bélgica, Inglaterra, Estonia, Italia, Lituania, Portugal
	lenalidomide (L04AX04)	Revlimid®	neoplasmas	mieloma múltiple	Australia, Bélgica, Inglaterra, Italia,
					Corea, Lituania,

					Portugal, Suecia
	osimertinib (L01XE35)	Tagrisso®	neoplasmas	cáncer de pulmón de células no pequeñas	Australia, Bélgica, Inglaterra, Hungría, Corea, Países Bajos, Portugal, Suecia
	pembrolizumab (L01XC18)	Keytruda®	neoplasmas	cáncer de pulmón de células no pequeñas	Australia, Bélgica, Inglaterra, Italia, Corea, Países Bajos, Portugal, Suecia
7 / 14 países	adalimumab (L04AB04)	Humira®	enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo	hidradenitis supurativa	Australia, Bélgica, Inglaterra, Italia, Lituania, Portugal, Suecia
	alirocumab (C10AX14)	Praluent®	enfermedades endocrinas,	hipercolesterolemia	Bélgica, Inglaterra, Hungría,

			nutricionales y metabólicas		Italia, Noruega, Suecia
	nivolumab (L01XC17)	Opdivo®	neoplasmas	carcinoma de células renales en adultos	Australia, Bélgica, Inglaterra, Países Bajos, Portugal, Suecia
	nivolumab (L01XC17)	Opdivo®	neoplasmas	cáncer de cabeza y cuello	Australia, Bélgica, Inglaterra, Países Bajos, Portugal, Suecia
	pazopanib (L01XE11)	Votrient®	neoplasmas	carcinoma de células renales avanzado	Australia, Inglaterra, Hungría, Italia, Lituania, Portugal
	sacubitril / valsartan (C09DX04)	Entresto®	enfermedades del sistema circulatorio	Insuficiencia cardíaca	Australia, Bélgica, Hungría, Lituania,

					Portugal, Suecia
--	--	--	--	--	---------------------

Notas: *La muestra final del producto / indicaciones pares para los que se proporcionó información en la encuesta varía según los países. Por lo tanto, estas cifras pueden estar subestimadas debido a la falta de respuesta para el producto / indicaciones pares individual.*

Fuente: Wenzl, M. and S. Chapman (2019) (5)

Un elemento habitual de la aplicación de modelos innovadores de financiación e incorporación de la innovación vinculada a resultados es la confidencialidad de los pactos alcanzados entre el pagador y los proveedores. Por este motivo, la información disponible aborda únicamente aspectos cualitativos lo que dificulta la evaluación cuantitativa del impacto de su aplicación.

Desde una perspectiva cualitativa, los diferentes análisis incorporan algunos elementos útiles sobre el desarrollo de estos esquemas. Todos los estudios cualitativos, identifican externalidades positivas vinculadas con la información que producen, pero sobre todo con el impacto que podrían llegar a tener en la utilización de los medicamentos, ya que incorporan a todos los agentes a un modelo óptimo de uso del fármaco, reduciendo potencialmente su utilización inadecuada y su variabilidad. No obstante, ningún estudio evalúa este impacto en la realidad ni lo cuantifica. En definitiva, es difícil estimar qué hubiera pasado sin aplicar estos modelos.

El único entorno identificado que aporta información cuantitativa y de impacto de una política de aplicación de modelos de financiación e incorporación de la innovación a nivel sistémico es el italiano en el periodo 2007 – 2012 y, pone de manifiesto que los diferentes ARC utilizados han afectado a 26 medicamentos y han generado al SNS unos retornos, en euros de 2102, de 121 millones de euros sobre los 3.696 millones gastados (3,3%)(8,8–10). Los retornos identificados son diferenciales en función del producto y de los esquemas utilizados. Se destaca que el relativamente escaso impacto económico identificado deriva de otros factores a tener en cuenta, como

son los diferentes modelos de ARC utilizados y las ineficiencias administrativas que pueden llegar a suponer hasta un 32% de los retornos que deberían haberse producido.

Se incluyen entre estas ineficiencias problemas de registro de información o errores administrativos (11%), o situaciones de litigio con las compañías (22%).

De las experiencias revisadas pueden concluirse algunos elementos organizativos y estructurales relevantes y aplicables en nuestro entorno:

- Los modelos de decisión de incorporación y financiación de la innovación son casi siempre de carácter estatal, llevados a cabo desde el ámbito financiador del sistema.
- Todas las experiencias analizadas incorporan un proceso de evaluación de la innovación de forma estructurada y pautada, que tiene por objetivo ponderar el valor añadido e identificar incertidumbres vinculadas al mismo. Este proceso evaluativo incorpora siempre aspectos técnicos y sociales, y es imprescindible para la toma de decisiones posterior.
- La utilización de estos esquemas vinculados a resultados afecta a un cierto número de productos y, en ningún caso, se aplican como estrategia general.
- La mayoría de los entornos definen criterios para la toma de decisiones en la incorporación de la innovación y su modelo de financiación. Los criterios de decisión son variables, pero se fundamentan en cuatro elementos, el coste unitario de la innovación, el coste esperado para el sistema, la RCEI o la evaluación económica y la magnitud de las incertidumbres futuras de uso o de efectividad.
- No todos los entornos disponen de criterios explícitos y cuantificados. También es cierto que estos criterios, si bien pueden tener validez desde un punto de vista conceptual, su cuantificación es difícilmente extrapolable entre entornos.
- Cada sistema establece el nivel de incertidumbre que está dispuesto a asumir, en función de las características de la innovación, de la patología a la que va dirigida y del impacto potencial en el sistema. No se hacen explícitos en la mayoría de los casos los criterios específicos de ponderación de la incertidumbre ni parece existir un criterio único y universal de decisión.

- Todos los entornos analizados parecen presentar una voluntad explícita de desarrollo de mecanismos dinámicos de evaluación de la innovación que realmente aflore su rentabilidad social en la práctica real, y que permita su reevaluación en el tiempo.

- Las evidencias disponibles del impacto de estos modelos de financiación son muy escasas. Las condiciones de confidencialidad de los acuerdos, así como las condiciones de aplicación de estos en entornos reales, complican la potencial comparación de sus efectos frente a escenarios alternativos.

Por último, vamos a revisar las experiencias de modelos de pago por resultados en los Sistemas de Salud. Bajo el concepto de Pago por Resultados (“Pay-for-performance programs”(P4P))(7) se integra un conjunto heterogéneo de fórmulas dirigidas a trasladar los recursos a los proveedores de servicios de salud mediante sistemas de pago que incorporen incentivos claros a la consecución de determinados objetivos clínicos individuales y poblacionales, a la utilización de prácticas efectivas y/o eficientes, a la reducción de la variabilidad clínica o a la adherencia de los profesionales a prácticas clínicas óptimas.

En definitiva, estos modelos intentan que la forma en que lleguen los recursos a los prestadores no sea indiferente a lo que hacen, a como lo hacen y a lo que acaban consiguiendo.

El concepto no es nuevo y parte de la base teórica de la necesidad de alinear adecuadamente los incentivos entre los diferentes agentes que participan en la construcción y consecución de los resultados de un Sistema de Salud.

Actualmente en muchos entornos se están desarrollando iniciativas de este tipo. Estados Unidos, en un entorno fundamentalmente privado, ha desarrollado iniciativas de este tipo entre aseguradoras y prestadores desde los años 90 y más recientemente, las mismas han sido claramente incentivadas por la reciente reforma sanitaria. No obstante, estas iniciativas se identifican también en la mayoría de los países europeos, incluido España y en más de 15 países de la OCDE(7).

Ya en el año 2008, el informe SESPAS(11)(12) hacía referencia a la evidencia disponible de este tipo de modelos de relación entre agentes y planteaba la inexistencia

de datos concluyentes sobre la mejora en efectividad y en eficiencia que derivaban de su aplicación. La situación ha cambiado poco, continúa sin existir, a pesar de que se han llevado a cabo y publicado muchas revisiones en estos últimos años, una evidencia clara del beneficio en términos sanitarios y/o económicos de estos programas.

Si bien es cierto que la mayoría de ellos muestran beneficios modestos en la consecución de los objetivos o indicadores planteados y parece que no generan excesivos efectos adversos, los resultados son variables y muy marcados por la heterogeneidad de los estudios y por el diseño de estos, que en muy pocos casos aporta la validez interna suficiente como para que las conclusiones puedan ser poco discutibles.

Además, los pocos estudios que estratifican los análisis en función del diseño identifican respuestas con tendencias poco homogéneas siendo, en muchas ocasiones más positivos para la intervención aquellos con diseños observacionales no controlados y cualitativamente más débiles, que los derivados de estudios experimentales o con diseños más robustos.

Respecto a la eficiencia (coste–efectividad) derivada de la aplicación de estas estrategias, la evidencia disponible es aún más escasa. Si bien las pocas evaluaciones no indican que los P4P tengan una inadecuada relación coste – efectividad, los estudios son muy pocos, con metodologías diversas y, en muchos casos no identifican claramente los costes que supone el desarrollo de estas iniciativas.

Así, por ejemplo, las conclusiones del programa QOF (Quality and Outcomes Framework)(13) desarrollado en el National Health Service (NHS)(14) del Reino Unido, que es uno de los programas P4P que lleva más tiempo de ejecución y del que se han realizado más de 125 estudios de evaluación, son similares a las conclusiones generales planteadas en otros entornos(15). Se aprecia una tendencia general a beneficios modestos, que suelen conseguirse en los primeros años de aplicación pero que con el tiempo se neutralizan. Estos beneficios están mayoritariamente vinculados a indicadores intermedios y en menor medida a modestas reducciones de mortalidad y de acceso a servicios hospitalarios y/o de urgencias, reducción de las brechas de atención entre poblaciones en función de su situación social, mejor adherencia y cumplimiento

de recomendaciones clínicas, pero, en definitiva, nada lo suficientemente concluyente en términos de efectividad y muy poco, por no decir nada en términos de eficiencia.

Todos los estudios analizados que revisan o pretenden realizar una revisión

 sistemática de los beneficios derivados de estas estrategias concluyen que falta evidencia para poder realizar recomendaciones sistemáticas y que hacen falta estudios más robustos de investigación sobre sus impactos para poder extraer recomendaciones específicas. Si los efectos positivos de estas estrategias no están hoy en día contrastados, sus potenciales efectos negativos o incentivos perversos, como el empeoramiento de indicadores en intervenciones no incentivadas, selección de pacientes, efectos negativos sobre profesionales no incluidos en los programas o inequidades en el acceso a determinados servicios, tampoco han podido ser contrastados.

En consecuencia, todos los autores, recomiendan cautela en su desarrollo y aplicación y el desarrollo de modelos evaluativos sistemáticos.

No obstante, la pregunta relevante es ¿Se han analizado adecuadamente todas las consecuencias derivadas de estas estrategias? ¿La metodología habitual de revisión de la evidencia es válida para estas estrategias? ¿Debería plantearse una evaluación más holística de estas estrategias para poder establecer sus consecuencias para los Sistemas de Salud?

Estas preguntas tienen hoy en día pocas respuestas, pero algunos autores han planteado estas dudas y algunos organismos como la OMS, ha desarrollado algún análisis más integral de casos de aplicación de estrategias P4P a nivel internacional(16).

En este sentido, algunos autores ponen en evidencia las potenciales limitaciones de las evaluaciones sistemáticas llevadas a cabo desde una perspectiva metodológica habitual y muy centrada en aspectos cuantitativos.

En primer lugar, es importante resaltar que los programas de P4P son, fundamentalmente, intervenciones organizativas, con múltiples elementos que pueden,

de una forma u otra, incorporar aspectos diferenciales entre ellas, aun siendo su objetivo el mismo. Este aspecto es relevante, ya que la mayoría de las revisiones

sistemáticas analizadas integran bajo el concepto de P4P intervenciones que potencialmente pueden ser muy diferentes desde la perspectiva operativa.

La incorporación de un sistema de pago vinculado a unos determinados resultados es, únicamente uno de los elementos relevantes de un programa de este tipo. La relevancia clínica de los indicadores, la participación de los profesionales en su selección, la direccionalidad de los mismos (una patología o un conjunto de patologías), lo fragmentada o integrada que contemple la atención, la estructura de los servicios de salud en lo que se aplica, la aplicación de los incentivos a grupos de médicos o a médicos individuales, la magnitud del incentivo, la disponibilidad de tecnologías de la información que permitan el registro y evaluación continua, la utilización de la comparación de resultados (benchmarking), la madurez organizativa y gestora de los proveedores o el propio modelo o capacidad de gestionar el cambio que tengan compradores y proveedores, son aspectos, entre otros, que potencialmente pueden tener más relevancia que el propio incentivo.

Así mismo, los programas P4P, como intervención organizativa, son muy dependientes del modelo sanitario en el que se desarrollan, de sus políticas y de la forma de articular las relaciones entre los agentes compradores y proveedor. Por tanto, tampoco está claro que estos modelos tengan, desde la perspectiva operativa, validez externa y que sus efectos, o incluso su desarrollo, en un determinado entorno sea extrapolable a otro.

En el año 2014 la Organización Mundial de la Salud a través del Observatorio Europeo de sistemas de salud, editó una extensa revisión sobre las estrategias P4P que incluye la valoración de 8 casos de P4P aplicados al ámbito asistencial de Atención primaria (Australia, Estonia, Nueva Zelanda, Alemania, Reino Unido, Francia, Turquía, California-EEUU) y 4 aplicados a hospitales (Sao Paulo – Brasil, Corea del Sur y 2 de EEUU)(16). Esta revisión, si bien llega a las mismas conclusiones de todos los autores analizados hasta ahora, utiliza una perspectiva mucho más amplia a la hora de valorar estos modelos y sus potenciales beneficios en un sistema de salud.

Los casos se analizan a través de la información que aportan 55 parámetros vinculados a los objetivos y operativa de los programas. Uno de los elementos ampliamente discutidos y analizados es el papel de los P4P como articuladores de las relaciones de compra y provisión y, por tanto, como instrumentos operativos de la gobernabilidad del Sistema de Salud.

Desde esta perspectiva los autores concluyen que estos programas juegan un importante papel en la articulación y gobierno del sistema, ya que en ellos se articulan los elementos fundamentales que permiten alinear a los agentes y trasladar los objetivos.

Así la necesidad de seleccionar y establecer los objetivos estratégicos del sistema de salud, generar incentivos alrededor de las recomendaciones basadas en la evidencia, incentivar en todos los ámbitos el registro y análisis de la información sobre los procesos asistenciales y sus resultados, canalizar las relaciones entre compradores y proveedores, disponer de la información que se genera para identificar áreas de mejora en la compra, planificación y provisión de servicios, alinear los objetivos del sistema con los objetivos organizativos y estratégicos de los proveedores o promover la mejora continua a través de la comparación de resultados entre ámbitos de prestación, son aspectos que seguramente van mucho más allá del sistema de pago que se utilice.

De acuerdo con las consideraciones de los autores es necesario poder estimar el impacto completo de estos programas, pero también su construcción y adaptación al entorno en el que se desarrollan, a efectos de poder valorar, no solo lo que producen, sino la factibilidad e idoneidad del proceso actual e identificar cuáles de los diferentes elementos que los componen pueden tener una mayor relevancia a la hora de explicar sus éxitos o fracasos(16).

La revisión de los casos llevada a cabo ofrece conclusiones similares a las ya disponibles en relación con la efectividad y eficiencia de los programas P4P(7):

- Se identifican mejoras relevantes en algunos de los programas analizados en la cobertura de algunos servicios preventivos, pero no en otros.
- Algunos de los casos analizados demuestran una modesta pero significativa mejora en la gestión de procesos crónicos.

- Los programas hospitalarios no demuestran mejoras en la gestión y resultados de los procesos incluidos en la intervención.

- En general todos los programas analizados fallan a la hora de demostrar mejoras claras en resultados sanitarios.

- Los programas analizados tienen efectos modestos en la mejora de la equidad, aunque algunos de ellos han conseguido algún éxito en mejorar el acceso a los servicios a poblaciones excluidas o a determinados ámbitos geográficos.

- Ningún programa ha puesto especial énfasis en medir la experiencia de los pacientes, por lo que este parámetro de análisis es desconocido.

- Los programas que demuestran mejoras en los procesos incluidos han identificado algunos efectos en contención de costes y una mayor eficiencia.

- No se han generado grandes eficiencias ni ahorros de costes explícitos vinculados a la generación de incentivos.

- No se han medido en general los costes que la implementación de los programas ha supuesto para los proveedores, pero éstos pueden ser importantes.

- Por otro lado, en relación con otros aspectos vinculados a los programas se destaca que las mejoras en la generación y análisis de información, es posiblemente uno de los efectos más positivos de los mismos y que la disponibilidad de información relevante y un marco concreto de objetivos supone una importante mejora en la comunicación y articulación entre proveedores y compradores. En definitiva, estos programas obligan a que los compradores mantengan posturas activas, concreten sus objetivos y tengan que medir resultados.

- Así mismo, ninguno de los programas analizados parece haber generado efectos indeseables relevantes, aunque en muchos casos este es un aspecto poco controlado en el análisis. Finalmente, el tipo y el tamaño del incentivo no parece ser un aspecto especialmente relevante a la hora de explicar los resultados y, además, es difícilmente extrapolable su efecto, ya que, según los autores, en muchas ocasiones responde a las características culturales del entorno.

Los aspectos operativos y de diseño que, para los autores del documento, tienen más relevancia la hora de explicar el éxito de los programas analizados son los siguientes(3) (16):

- Los programas son más efectivos cuando están alineados y refuerzan estrategias generales e incluyen objetivos y directrices clínicas aceptadas por todos los agentes implicados.
- Los programas parecen obtener mejores resultados cuando el incentivo está integrado en un modelo de pago subyacente y lo complementa.
- Los programas parecen ser más efectivos cuando se centran en problemas específicos e integran un enfoque amplio de mejora.
- La estructura de la prestación de servicios es un elemento importante para el resultado de los programas y éstos parecen funcionar mejor en organizaciones proveedoras amplias, que integran diferentes niveles de atención y especialmente en las urbanas.

En el SNS español no son extraños los modelos de pago a proveedores que vinculan incentivos y resultados esperados. Prácticamente en todas las CC.AA. se establecen contratos o acuerdos de gestión con los centros de atención primaria que incorporan una parte variable de la retribución a la entidad proveedora o a los profesionales vinculada con objetivos prioritarios ya sea de accesibilidad, de efectividad o de eficiencia. Los objetivos derivan normalmente de la planificación y se suelen centrar en aspectos priorizados. No obstante, existen pocas evaluaciones del impacto de estos en los resultados obtenidos.

También existen modelos de pago prospectivos en hospitales o en entornos integrados (incorporan más de un nivel asistencial), del tipo de pago por caso ponderado por complejidad (Cataluña, por ejemplo) en hospitales o modelos capitativos o parcialmente capitativos en entornos integrados(17)(12)(18)(19)(20).

Todos estos programas bastante generalizados en nuestro entorno incorporan de forma sistemática, sobre todo en primaria, objetivos relacionados con el presupuesto y/o utilización de medicamentos, ya sea en forma de topes presupuestarios por unidad

de atención primaria o médico o indicadores de utilización que modulan la parte variable de la relación económica. Uno de los aspectos frecuentemente vinculados con la retribución variable es la incorporación de innovaciones consideradas por el pagador, como ineficientes o que no aportan valor terapéutico añadido.

Como ya se ha descrito anteriormente, si bien los efectos de estos programas en la mejora de los resultados no son concluyentes y su desarrollo debe ser cauteloso y vigilar y prevenir sus potenciales perversidades, parece evidente que su utilización como estrategia sistémica no es inadecuada y es capaz de articular adecuadamente la gobernanza del sistema y las relaciones entre los agentes.

De hecho, como ya se ha desarrollado, estos programas permiten alinear objetivos, recursos y resultados y permiten, además, incorporar al Sistema de Salud la necesidad de medir y la incorporación sistemática del registro y análisis de información, así como el estar en disponibilidad de comparar el desempeño de los diferentes proveedores y monitorizar de forma adecuada sus resultados.

Respecto de la innovación terapéutica estos programas reportan como mínimo dos beneficios bastante indiscutibles:

- Toda innovación que base su valor en mejorar los resultados sanitarios se ve fortalecida por un sistema que a nivel de desempeño de la prestación premia la mejora de resultados. Dicho de otra forma, los modelos de pago y traslado de objetivos a los proveedores que en parte están vinculados a los resultados obtenidos, benefician a la innovación que ayuda a estos proveedores a cumplir los objetivos.
- El necesario desarrollo de la capacidad de medir que implica esta dinámica obliga a todas las partes a registrar y monitorizar lo que se obtiene, lo cual es también intrínsecamente útil para gestionar adecuadamente y de forma dinámica la incorporación de la innovación y sus incertidumbres.

Capítulo 3: Justificación e Hipótesis

El acceso a los nuevos medicamentos se enfrenta a distintos retos que deben tenerse en cuenta: la combinación de los elevados precios de los nuevos medicamentos

patentados y la incertidumbre relacionada con su eficacia clínica y su uso en la vida real implican un dilema para los decisores. De hecho, por un lado, se desconoce la efectividad real de un nuevo fármaco, ya que puede diferir de la eficacia demostrada en los ensayos clínicos, especialmente cuando se trata de subpoblaciones de pacientes específicos. Por otro lado, el gasto sanitario asociado a la introducción del nuevo fármaco en el mercado también es incierto, porque el gasto dependerá de las pautas de prescripción, el tamaño de la población objetivo, la demanda de los pacientes y las alternativas de tratamiento disponibles.

Una forma cada vez más común de manejar a estas incertidumbres es mediante la adopción de planes de financiación alternativos para las innovaciones farmacéuticas, como los ARCs (2-4,17-19,21). Entre las herramientas financieras más utilizadas en este contexto se encuentran los ARCs y su principal objetivo es sustituir los modelos de pago tradicionales basados en un precio fijo por envase vendido por otros en los que el pago está vinculado a los resultados clínicos (22).

Los ARCs se han implementado durante años en muchos países de ingresos altos, especialmente cuando se trata de medicamentos innovadores como los agentes biológicos y otras terapias farmacológicas dirigidas al tratamiento del cáncer, los medicamentos destinados a las enfermedades infecciosas (por ejemplo, la hepatitis C), las enfermedades raras y las enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide (AR) (23,24).

La AR es una enfermedad autoinmune crónica y debilitante que implica una importante carga humana y económica (25). A nivel mundial, sus tasas de prevalencia varían entre el 0.3% y el 1% (26). En España, la prevalencia estimada de la AR es del 0.8% (27). Además, la AR no tiene cura, y aproximadamente el 30% de los pacientes no responden a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) y se

convierten en candidatos a recibir tratamientos con fármacos biológicos, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) (28). En los últimos años, su

disponibilidad ha facilitado el mejor control de la enfermedad, lo que a su vez ha permitido mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes. Por este motivo, los anti-TNF son recomendados por las guías de práctica clínica (29).

El primer ARC sobre el tratamiento de la AR en España se desarrolló en el año 2013, entre el Hospital Universitario de Bellvitge (Cataluña) y el laboratorio fabricante de certolizumab pegol (CZP) (UCB Pharma). El CZP es un fármaco biológico bloqueante del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), indicado para el tratamiento de pacientes adultos con AR, cuya respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad ha sido inadecuada. CZP fue autorizado por la EMA en octubre 2009 (30), y se comercializa en España desde diciembre de 2009 (31). Los datos de eficacia de tres ensayos clínicos pivotaes (RAPID-1, RAPID-2 y FAST4WARD) mostraron que la mayoría de los pacientes tratados con CZP respondieron bien a las 12 semanas de tratamiento (32–35). Además, la rápida respuesta en la función física y en la reducción de los síntomas permitió predecir resultados satisfactorios a largo plazo (36–38). Por lo tanto, como la decisión de continuar con el tratamiento con CZP depende de los resultados en la semana 12, el ARC estableció que el laboratorio reembolsaría todas las dosis de CZP administradas a los pacientes que no alcanzaran una respuesta clínica óptima o satisfactoria en este momento. Este acuerdo ya se ha aplicado en varios hospitales de 9 Comunidades Autónomas de España (39).

En el año 2016 se evaluó el impacto económico esperado de este ARC en una cohorte de 81 pacientes (18). Sin embargo, hoy en día, existen datos reales de efectividad del tratamiento con CZP en una población más grande de pacientes. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue analizar el impacto económico real que ha supuesto la implementación del ARC inicial en una muestra de pacientes con AR tratados con CZP en España, y estimar el impacto potencial de un ARC alternativo.

La hipótesis es que la introducción de este tipo de esquemas de pago por resultados es una buena herramienta para eliminar incertidumbre y ahorrar costes al sistema sanitario público

Capítulo 4: Objetivos



- 1. Estimar el impacto económico de la implementación de un Acuerdo de Riesgo Compartido para el tratamiento de pacientes adultos diagnosticados con artritis reumatoide en España con Certolizumab Pegol.*
- 2. Evaluar la respuesta clínica de los pacientes diagnosticados con artritis reumatoide en España tratados con Certolizumab Pegol englobados en un Acuerdo de Riesgo Compartido*
- 3. Evaluar el potencial impacto de un diseño de Acuerdo de Riesgo Compartido alternativo.*

Capítulo 5: Metodología

Muestra de pacientes

Utilizamos los datos de un estudio de cohorte transversal realizado en 2017, con una muestra de 138 pacientes, distribuidos en 19 hospitales españoles en los que se había implementado el ARC inicial en pacientes adultos diagnosticados de AR de moderada a grave. Todos los pacientes fueron tratados con CZP después de una respuesta inadecuada a los FAMEs, incluyendo el metotrexato (MTX).

Criterios de eficacia clínica

La medida de efectividad clínica fue el Disease Activity Score (DAS), que mide la actividad de la enfermedad de la AR y combina información relativa al número de articulaciones tumefactas, articulaciones dolorosas, respuesta en fase aguda y una medición global del estado de salud. En concreto, hemos utilizado el DAS28, un instrumento simplificado y validado, que tiene en cuenta 28 articulaciones concretas (40,41), y que es uno de los sistemas de puntuación más empleados tanto en estudios clínicos como en la práctica clínica diaria (41).

Los rangos de puntuación en el DAS28 se interpretan de la siguiente manera: una puntuación $DAS28 > 5.1$ indica una actividad alta de la enfermedad; una puntuación DAS28 entre 3.2 y 5.1 indica una actividad moderada de la enfermedad; y una puntuación $DAS28 < 3.2$ indica una actividad baja de la enfermedad. Además, una puntuación DAS28 menor de 2.6 indica remisión de la enfermedad, y una reducción de 1.2 puntos o más indica una modificación significativa de la actividad de la enfermedad (42).

Criterios de eficacia en el ARC en las alternativas comparadas

Según el ARC inicial (en adelante la opción A), el financiador reembolsa el tratamiento completo con CZP en la semana 12, si la respuesta del paciente es óptima o satisfactoria. La respuesta se considera óptima cuando la puntuación DAS28 a las 12 semanas es < 3.2 . Además, la respuesta se considera satisfactoria cuando la puntuación DAS28 a las 12 semanas es superior a 3.2 y la reducción en la puntuación DAS28 entre el basal y las 12 semanas es de al menos 1.2 puntos (43).

Una limitación de la opción A es que el plan no puede reembolsar los tratamientos que son satisfactorios desde un punto de vista clínico, como es el caso de pacientes que empiezan con un nivel elevado de la actividad de la enfermedad y logran una reducción moderada de la puntuación DAS28 después del tratamiento. Por lo tanto, propusimos un ARC alternativo (en adelante, la opción B), que sigue las mismas reglas que la opción A, más el reembolso del 50% de los costes del tratamiento en la semana 12 si: 1) la puntuación DAS28 es >3.2 y ≤ 5.1 y 2) la reducción respecto al basal es entre 0.6 y 1.2 puntos (Figura 7), según el criterio de respuesta definido por van Riel (2016) (detalles en la Tabla 9) (44).

Tabla 9. Tipo de respuesta al tratamiento de los pacientes

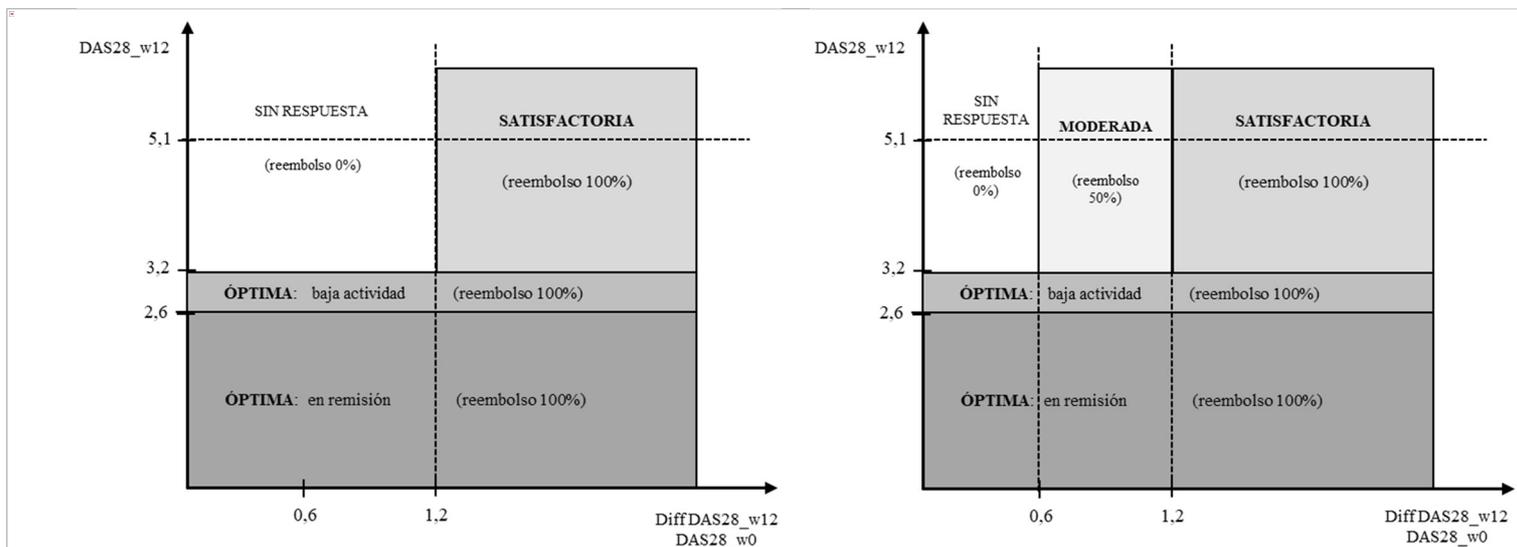
	$> 1,2$	$> 0,6$ y $\leq 1,2$	$\leq 0,6$
DAS28 $\leq 3,2$	Buena	Moderada	Sin Respuesta
$3,2 < \text{DAS28} \leq 5,1$	Moderada	Moderada	Sin Respuesta
DAS28 $> 5,1$	Moderada	Sin Respuesta	Sin Respuesta

Fuente: Van Riel, 2016 (44).

Figura 7. Diseño de los ARC en CZP

ARC original (opción A)

ARC alternativo (opción B)



Fuente: Elaboración propia

Perspectiva y horizonte temporal

El análisis de costes se realizó desde la perspectiva del servicio de farmacia hospitalaria. Por lo tanto, sólo se incluyeron los costes farmacológicos. El horizonte temporal del modelo fue de 12 semanas, como se indica en el ARC, y por lo tanto no se aplicó ninguna tasa de descuento anual.

Costes

Los costes fueron expresados en euros del 2018, y se refieren a los costes de adquisición de CZP. Dado que CZP es un medicamento de uso hospitalario, el coste para el servicio de farmacia hospitalaria es el correspondiente a su precio de venta del laboratorio (PVL) menos el descuento obligatorio aplicado por el RDL 8/2010 (45). Los PVL se obtuvieron de la base de datos de medicamentos del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España (46). El coste del tratamiento con CZP hasta la semana 12 se calculó de acuerdo con la pauta posológica recomendada en su ficha técnica (400mg en

las semanas 0, 2 y 4, seguidos de 200mg cada 2 semanas) (30). El coste estimado del tratamiento en la semana 12 fue de 4.384,50 euros por paciente (Tabla 10).

Tabla 10. Coste farmacológico por paciente tratado con CZP

Mg/Unidad	Nº unidades /envase	PVL	Descuento RDL 8/2010	PVL-Dto.	Coste/Unidad	Coste (12 semanas)
200 mg	2	948,00 €	7,5%	876,90 €	438,45 €	4.384,50 €

Fuente: Elaboración propia a partir de la ficha técnica CZP (31) y Botplus (46).

De acuerdo con nuestras reglas del ARC, se imputó un coste cero a las dosis de CZP en caso de fracaso del tratamiento en la semana 12 (es decir, no se logró una respuesta óptima o satisfactoria de la puntuación DAS28 en la semana 12). En la opción B, el coste imputado en la semana 12 fue de 2.192,25 euros por paciente para respuestas moderadas (50% del coste total).

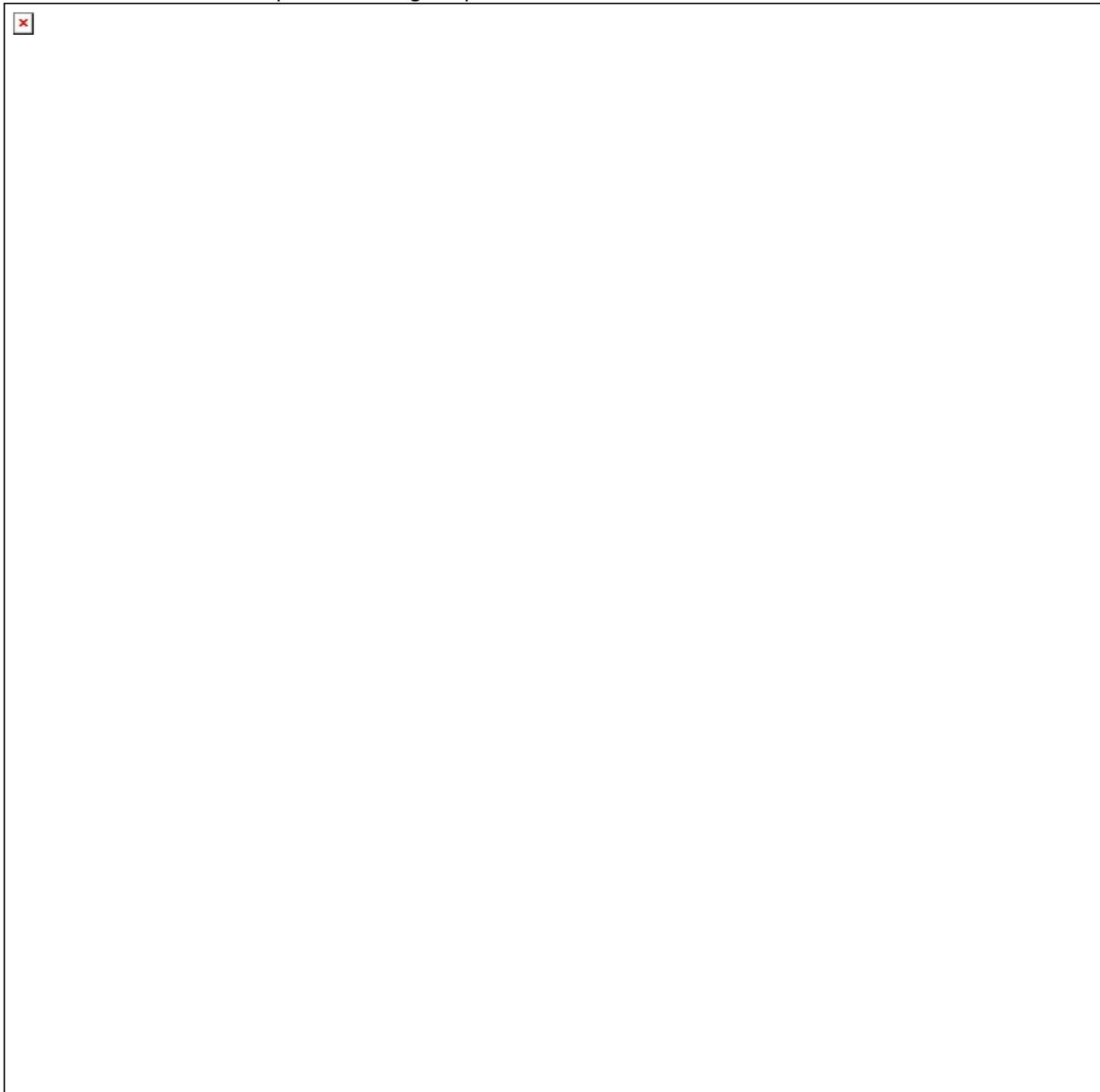
Análisis

Los impactos presupuestarios para el servicio de farmacia hospitalaria se estimaron en base a las respuestas clínicas y las condiciones de cada ARC.

Debido a la incertidumbre asociada con la efectividad de CZP en nuestra reducida cohorte de pacientes (n=97), realizamos una simulación para proporcionar resultados más robustos de lo que podría esperarse si el ARC se implementara en una población más grande. Se llevaron a cabo 1000 simulaciones de Monte Carlo utilizando Microsoft Excel. Los resultados de la población simulada se basaron en los resultados de eficiencia de los pacientes con AR que completaron 12 semanas de tratamiento con CZP. Cada simulación calculó la puntuación DAS28 en la semana 0, y la diferencia en la puntuación

DAS28 entre la semana 0 y la semana 12. Además, la puntuación DAS28 en la semana 0 se ajustó mediante una distribución normal (media: 4.82, desviación estándar: 1.03). Además, la diferencia en la puntuación DAS28 se ajustó mediante una distribución

uniforme entre 1.77 y 5.1. Finalmente, estimamos el impacto presupuestario neto que cada ARC (opción A y opción B) supondría para el servicio de farmacia hospitalaria, frente a no implementar ningún tipo de ARC.

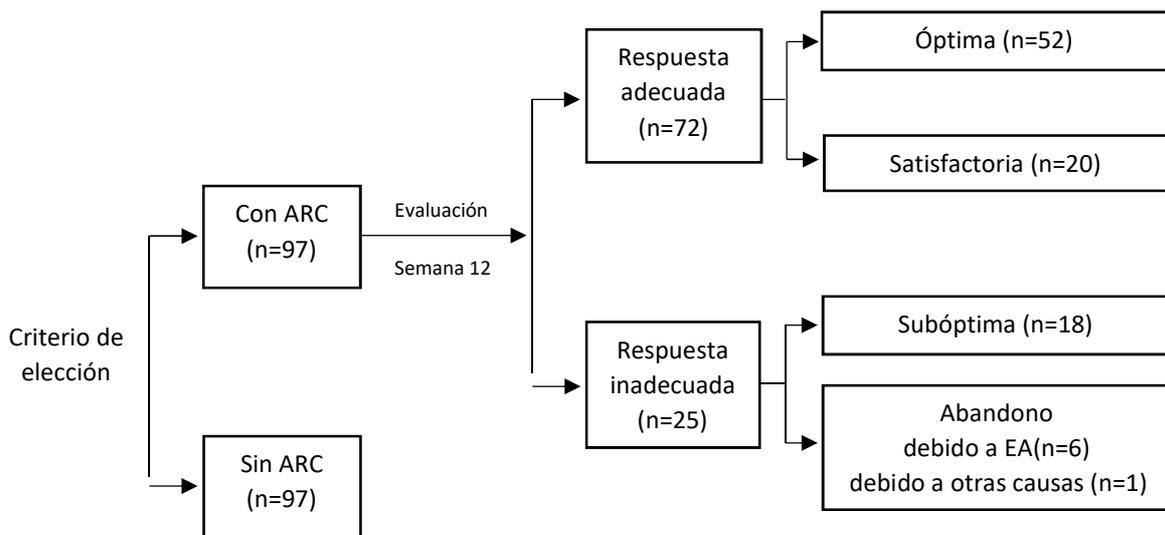


Capítulo 6: Resultados

Estructura del modelo

La estructura del estudio se muestra en la Figura 8. En 41 pacientes, de los 138 que participaron en el estudio de cohorte transversal, los datos fueron incompletos. Por lo tanto, fueron considerados para esta investigación los datos de 97 pacientes adultos (distribuidos en 18 hospitales de España). Tras 12 semanas de tratamiento, 72 pacientes mostraron una respuesta adecuada, mientras que el resto de los pacientes mostraron una respuesta inadecuada, ya sea en términos de DAS28 ($n=28$) o porque suspendieron prematuramente el tratamiento debido a eventos adversos u otras causas ($n=7$).

Figura 8. Estructura del modelo



Evolución clínica

En el basal, solo el 5.56% de los pacientes tenían una actividad baja de la enfermedad. Después de 12 semanas de tratamiento con CZP, este porcentaje aumentó al 60%. Además, la proporción de pacientes con actividad alta de la enfermedad se redujo del 36.67% en la semana 0 al 6.67% en la semana 12 (Tabla 11)

Tabla 11. Evolución clínica de los pacientes de la muestra que completaron las 12 semanas de tratamiento con CZP (n=90)

	DAS 28 (inicial)	DAS 28 (12 semanas)
Actividad baja: DAS28 \leq 3,2	5,56%	38,89%
Actividad media: 3,2<DAS28 \leq 5,1	54,44%	25,56%
Actividad alta: DAS28 >5,1	40,00%	35,56%

Fuente: Elaboración propia.

Según la opción A, tras 12 semanas de tratamiento con CZP, 52 pacientes (57.8%) mostraron una respuesta óptima (32 en remisión, y 20 con baja actividad de la enfermedad), y 20 pacientes (22.2%) mostraron una respuesta satisfactoria. Entre la semana 0 y la semana 12, la actividad de la enfermedad mejoró en promedio 1.77 puntos en la escala DAS28 (Tabla 12), con una mayor reducción promedio entre los que respondieron peor.

Tabla 12. Grado de respuesta tras 12 semanas de tratamiento con CZP, y variación en el DAS28, entre los pacientes de la muestra que completaron las 12 semanas de tratamiento (n=90)

Respuesta	n	%	Variación DAS28 (DE)
Óptima	52	57,8%	2,25 (1,14)
Óptima (en remisión)	32	35,6%	2,62 (0,11)
Óptima (baja actividad)	20	22,2%	1,66 (0,95)
Satisfactoria	20	22,2%	1,93 (0,59)
Óptima o satisfactoria	72	80,0%	2,16 (1,03)

Subóptima	18	20,0%	0,21 (0,84)
Total	90	100%	1,77 (1,26)

Fuente: Elaboración propia.

Impacto económico de los Acuerdos de Riesgos Compartidos

La opción A generó para el servicio de farmacia hospitalaria un ahorro medio de 876.90 euros por paciente (IC95%: 512.53€ a 1.241,27€), mientras que la opción B generaría un ahorro medio de 706.39 euros por paciente (IC95%: 394.80€ a 1.017,99€), dado que las dosis adicionales de tratamiento se reembolsarían en el marco de esta opción de ARC. Por lo tanto, las opciones A y B implicaban un ahorro de costes del 20.00% y del 16.11%, respectivamente, en comparación con el coste del tratamiento sin ARC (Tabla **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.13**). En la muestra de pacientes que completaron el tratamiento de 12 semanas con CZP (n=90), el ahorro total estimado alcanzó los 78.921,00 euros en la opción A, y habría alcanzado los 63.575,25 euros en la opción B.

Tabla 13. Impacto económico promedio por paciente en cada ARC, a las 12 semanas de tratamiento con CZP

90 PACIENTES				
	ARC Opción A		ARC Opción B	
	Media	DE	Media	DE
Costes sin ARC	4,384.50 €	0.00 €	4,384.50 €	0.00 €
Costes con ARC	3,507.60 €	1,763.65 €	3,678.11 €	1,499.82 €

Diferencia	876.90 €	1,763.65 €	706.39 €	1,499.82 €
Diferencia (%)	20.00%	-	16.11%	-
COHORTE SIMULADA 1.000 PACIENTES				
	ARC Opción A		ARC Opción B	
	Media	DE	Media	DE
Costes sin ARC	4,384.50 €	0.00 €	4,384.50 €	0.00 €
Costes con ARC	3,538.29 €	1,731.22 €	3,702.71 €	1,471.80 €
Diferencia	846.21 €	1,731.22 €	681.79 €	1,471.80 €
Diferencia (%)	19.30%	-	15.55%	-

En el supuesto de que el servicio de farmacia hospitalaria no reembolsara los casos de abandono del tratamiento (7 pacientes en nuestra muestra), los ahorros ascenderían a 1.163,23 euros y 1.006,65 euros por paciente en la opción A y la opción B, respectivamente. Por consiguiente, el ahorro total generado por los pacientes de nuestra muestra (n=97) ascendería a 113.997,00 euros y 98.651,25 euros, respectivamente.

Cohorte simulada de pacientes con AR

Nuestra cohorte simulada de 1.000 pacientes con AR mostró que el 71% tenía una respuesta óptima, el 9.7% una respuesta satisfactoria y el 19.3% una respuesta subóptima. La reducción promedio del DAS28 fue de 3.25 puntos (desviación estándar: 2.17). Cuanto mejor sea la respuesta al tratamiento, mayor será la reducción en la puntuación DAS28.

En cuanto al impacto económico de los ARCs en esta cohorte simulada, el ahorro medio para el servicio de farmacia hospitalaria ascendió a 846.21 euros por paciente (IC95%: 738.91€ a 953.51€) en la opción A, y a 681.79 euros por paciente (IC95%:

590.57€ a 773.01€) en la opción B. Por lo tanto, las opciones A y B supusieron un ahorro de costes del 19.30% y del 15.55%, respectivamente, en comparación con el coste del tratamiento sin ARC (5).

Estos resultados implican que, si se aplicara el ARC a una cohorte de 1.000 pacientes, el ahorro neto para el servicio de farmacia hospitalaria ascendería a 846.208,50 euros y 681.789,75 euros en la opción A y la opción B, respectivamente.

Capítulo 7: Discusión



Los ARCs son un instrumento financiero innovador cada vez más utilizado, cuyo propósito es controlar la incertidumbre asociada a la efectividad y/o la seguridad real de las nuevas intervenciones sanitarias, especialmente en las etapas tempranas de adopción. Bajo el marco de un ARC, los diferentes agentes del sistema son corresponsables del éxito y los riesgos asociados a un nuevo tratamiento, lo que puede favorecer el acceso a la innovación, la generación de descenso de costes, la racionalización del gasto público en salud y la eficiencia del sistema sanitario (21). En este sentido, los ARCs están alineados con la actual tendencia hacia unos enfoques de financiación basados en el valor de las innovaciones (47). Su principal defecto es que conllevan un cierto coste de negociación, implementación y seguimiento, y que su éxito depende de la buena estructura de su diseño inicial (48,49).

Actualmente, diferentes países como Italia, el Reino Unido, los Estados Unidos o Australia han utilizado acuerdos basados en resultados (23,50). En España, un país donde las decisiones de reembolso sanitario están descentralizadas regionalmente, se han llevado a cabo desde 2011 diferentes proyectos piloto para evaluar la conveniencia de pagar por las innovaciones farmacéuticas en función de sus resultados clínicos. Concretamente, Cataluña y Andalucía son las dos regiones con mayor experiencia en materia de ARCs (51,52).

Lamentablemente, no se suelen realizar evaluaciones post del impacto económico de los ARCs [31]. En España, uno de los pocos estudios que se han publicado se refiere a un estudio piloto realizado en Cataluña, donde se implementó un ARC sobre el uso de gefitinib para el tratamiento de un tipo de cáncer de pulmón no microcítico (19). Los resultados de este estudio demostraron que el ARC sobre el gefitinib generó un ahorro medio de 880 euros por paciente y un ahorro total de, aproximadamente, 36.000 euros para el sistema sanitario regional (una reducción del 4.15% del coste del tratamiento global).

En este contexto, nuestro estudio es uno de los pocos que presentan datos reales en cuanto a la implementación de un ARC en España, en este caso para CZP en el tratamiento de la AR. Cataluña fue la primera región española en implementar este

innovador modelo de financiación para CZP (opción A en nuestro análisis), y fue seguida por otras ocho Comunidades Autónomas (53). Nuestras conclusiones muestran que, bajo el ARC inicial (opción A), el ahorro generado para el servicio de farmacia hospitalaria equivale a la cantidad necesaria para financiar el tratamiento de, aproximadamente, un 20% más de pacientes con AR que si no se aplicara ningún ARC. Nuestras conclusiones también corroboran la utilidad y conveniencia de los acuerdos de pago por resultados, que permiten gestionar la incertidumbre asociada a la eficacia real de un nuevo medicamento, proporcionando al pagador una cobertura de riesgos. Otro estudio describió la implementación y los resultados de un ARC sobre terapia de reemplazo enzimático para enfermedades lisosomales en España (54). Según el ARC, como la nueva terapia era eficiente para cada paciente, el hospital tenía que pagar por todo el tratamiento. Sin embargo, los autores concluyeron que el ARC permite gestionar la incertidumbre asociada con la eficacia de los nuevos medicamentos, incluyendo aquellos para las enfermedades raras.

En este análisis hemos comparado la eficiencia generada para el servicio de farmacia hospitalaria en el marco del ARC actual (opción A, un plan del tipo “todo o nada”), con los de un hipotético plan alternativo (opción B), en el que las respuestas clínicas moderadas supondrían un reembolso del 50% del tratamiento. Aunque la opción B generó menos ahorros económicos (16%), puede considerarse a priori más acorde con los planes de financiación basados en resultados, en comparación con la opción A.

Cabe señalar que nuestro análisis tenía como objetivo complementar los resultados del análisis anterior, que se basaba en resultados preliminares (18). El anterior modelo evaluó el impacto económico del ARC convencional (opción A) en una cohorte de 81 pacientes tratados con CZP en diferentes hospitales españoles. Los autores concluyeron que el ARC generaría un ahorro medio anual de 866 euros por paciente (una reducción del 7% en los costes de tratamiento).

Otros estudios han demostrado que se han generado importantes descensos de costes con la implementación de los ARCs para el uso de CZP en Finlandia, Estados

Unidos (EE.UU.) y Francia (55–57). El estudio finlandés desarrolló un modelo de coste efectividad para un ARC hipotético desde una perspectiva social y un horizonte temporal de 5 años, en comparación con una mezcla de biológicos disponibles y utilizando los

 criterios del ACR20 como principal medida de resultado. El estudio concluyó que el CZP era coste-efectivo, ya que aumentó la calidad de vida y redujo el coste medio por paciente en 7.866 € al año. El ARC permitiría reducir el gasto anual entre el 1.7% en 2015 y el 5.6% en 2019, con lo que se podría financiar el tratamiento de un 6% más de pacientes con AR (55). El estudio estadounidense evaluó la aplicación de un hipotético ARC en una población de 50 millones de pacientes asegurados que eran naive a otros anti-TNF y demostró que el plan generaría un ahorro de 3.6 millones de dólares en el primer año y 2 millones de dólares en el segundo y tercer año (56). Por último, el estudio francés comparó el coste-efectividad de una estrategia “treat- to- target” frente a la práctica clínica actual con CZP, en pacientes con AR en el contexto de un ARC. La primera alternativa terapéutica consistía en utilizar CZP y cambiar a un anti-TNF de segunda línea en caso de falta de respuesta en una hipotética cohorte de pacientes, mientras que la segunda se basaba en los registros de la principal base de datos del seguro médico. Los investigadores llegaron a la conclusión de que la estrategia de “treat-to-target” proporcionaba mejores resultados y mayores costes, que podrían compensarse mediante la aplicación de un ARC (57).

Otro dato a destacar, es que los resultados obtenidos muestran que el ARC, no ha interferido en los resultados en salud esperables si no existiera. Esto es porque, de ninguna manera, un acuerdo más que nada financiero o administrativo, puede interferir en el cuidado, tratamiento, seguimiento y estado de un paciente o de una cohorte de pacientes.

Nuestro estudio no está exento de limitaciones. En primer lugar, aunque se utilizaron datos de efectividad real en nuestro modelo, nuestra muestra fue reducida, y sólo incluyó a pacientes naive a anti-TNF. En segundo lugar, el modelo era una versión simplificada de la realidad, ya que no tenía en cuenta la complejidad real de la toma de decisiones terapéuticas en AR. En tercer lugar, como no se disponía de la dosis real en el estudio transversal, consideramos la dosis recomendada en la ficha técnica. Se

necesitan más estudios para complementar nuestro análisis, utilizando una muestra más grande que también incluya pacientes que cambian de otros biológicos a CZP. También debería de ser mejorado el modelo, evaluando el impacto del ARC a largo plazo

y considerando diferentes alternativas terapéuticas, los resultados clínicos y eventos adversos. Asimismo, sería deseable incluir en el modelo costes directos sanitarios distintos a los costes farmacológicos y también costes no sanitarios.

En general, el sistema sanitario debe aprovechar el potencial de los acuerdos basados en resultados para vincular el reembolso de los nuevos medicamentos con su valor real. Para ello, los acuerdos deben diseñarse, implementarse y evaluarse de manera adecuada, es decir, siguiendo buenas prácticas metodológicas (49). Los aspectos instrumentales incluyen sistemas adecuados de información y seguimiento con rápido acceso a datos homogéneos y validados de resultados clínicos y económicos. Los aspectos organizativos clave incluyen la implicación de un equipo multidisciplinar en el diseño del ARC, la disponibilidad de fondos financieros para llevarlo a cabo, y un marco legal alineado con la legislación local (19). Lo ideal sería que el ARC se evaluara desde una perspectiva social, y a largo plazo, y que incluyera los resultados reportados por los pacientes. La participación de los pacientes y la toma de decisiones compartidas son cruciales, no sólo para decidir el tratamiento más adecuado, sino también para evaluar los resultados del tratamiento desde un punto de vista clínico y financiero (58).

Capítulo 8: Conclusiones

- 
- I. *La eficiencia generada en el marco de un Acuerdo de Riesgo Compartido para el tratamiento de los pacientes de Artritis Reumatoide con Certolizumab puede rondar el 15-20% respecto a no realizarlo.*
 - II. *La eficacia en la respuesta clínica de los pacientes de Artritis Reumatoide tratados con Certolizumab Pegol no se ve alterada por la introducción de Acuerdos de Riesgo Compartido*
 - III. *Los Acuerdos de Riesgo Compartido pueden ser instrumentos relevantes y con impacto para alcanzar la eficiencia en el sistema sanitario y misma efectividad para los pacientes.*

Capítulo 9: Referencias Bibliográficas

1. Carrasco Mallén M M, Sulleiro Avendaño S, Tejera Ortega S, Díaz Fidalgo M. Estudio sobre la accesibilidad de los pacientes a los tratamientos biológicos de Artritis Reumatoide. *Revista Española de Economía de la Salud*. 2006;8(1):1-35.
2. García, S, Polo, M, Gómez Pajuelo, P, Sarría, A. Organización y funcionamiento de los comités autonómicos de evaluación de medicamentos [Internet]. Monografía del Instituto de Salud Carlos III; 2015. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=02/10/2014-4a73cebe24>
3. Carlson JJ, Sullivan SD, Garrison LP, Neumann PJ, Veenstra DL. Linking payment to health outcomes: A taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. *Health Policy*. agosto de 2010;96(3):179-90.
4. Carlson J, Garrison LP, Sullivan SD. Paying for Outcomes: Innovative Coverage and Reimbursement Schemes for Pharmaceuticals. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(8):683-7.
5. Wenzl M, Chapman S. Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU member states: How they work and possible improvements going forward. *OECD Health Working Papers No. 115* [Internet]. 2019. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/policies/docs/2019_entryagreements_newmedicines_oecdeu_en.pdf
6. Schoonveld E, Kloss S, Associates ZS. Unpacking Risk Sharing and Alternative Pricing Schemes [Internet]. *Pharmaceutical Commerce*. 2010 [citado 7 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.pharmaceuticalcommerce.com/business-and-finance/unpacking-risk-sharing-and-alternative-pricing-schemes/>
7. Hidalgo A, Lobo F, Oliva J, Rubio J, Sánchez Fierro J, Segu L. Financiación de la innovación sanitaria orientada a resultados: ¿es posible en nuestro Sistema Nacional de Salud? Madrid: Ergon; 2018.
8. AIFA. Procedure Applicazione Managed Entry Agreements. Agenzia Italiana del Farmaco [Internet]. 2017 [citado 21 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.aifa.gov.it/content/procedure-applicazione-managed-entry-agreements>
9. Gianfrate F. The new AIFA Algorithm for Innovation: what is it and how to use for your best Market Access [Internet]. LinkedIn Pulse. 2017 [citado 29 de junio de

2017]. Disponible en: <https://www.linkedin.com/pulse/new-aifa-algorithm-innovation-what-how-use-your-best-market-fabrizio>

10. AIFA. L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2016 [Internet]. 2017 [citado 18 de enero de 2018]. Disponible en: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2016_AIFA-acc.pdf
11. Ortún V. El impacto de los medicamentos en el bienestar. Informe SESPAS 2008. Gac Sanit. abril de 2008;22, Supplement 1:111-7.
12. Peiró S, García-Altés A. Posibilidades y limitaciones de la gestión por resultados de salud, el pago por objetivos y el redireccionamiento de los incentivos. Informe SESPAS 2008. Gac Sanit. 2008;22:143-55.
13. Langdown C, Peckham S. The use of financial incentives to help improve health outcomes: is the quality and outcomes framework fit for purpose? A systematic review. J Public Health Oxf Engl. 2014;36(2):251-8.
14. Boeckxstaens P, Smedt DD, Maeseneer JD, Annemans L, Willems S. The equity dimension in evaluations of the quality and outcomes framework: A systematic review. BMC Health Serv Res. 2011;11(1):209.
15. Gillam SJ, Siriwardena AN, Steel N. Pay-for-performance in the United Kingdom: impact of the quality and outcomes framework: a systematic review. Ann Fam Med. 2012;10(5):461-8.
16. Cashin C, editor. Paying for performance in health care: implications for health system performance and accountability. Maidenhead [u.a]: Open Univ. Press; 2014. 312 p. (European Observatory on Health Systems and Policies series).
17. Puig-Peiró R, Mestre-Ferrandiz J, Sussex J, Towse A. RS1 Literature Review On Patient Access Schemes, Flexible Pricing Schemes And Risk Sharing Agreements For Medicines. Value Health. 2011;14(7):undefined-undefined.
18. Calleja, MA, Martín Mola E, Garcia Collado, C, Rubio-Terrés C, Rubio-Rodríguez. Análisis del impacto económico del acuerdo de riesgo compartido clínico (ARCC) con certolizumab pegol (Cimzia®) para el tratamiento de la artritis reumatoide. Rev Esp Econ Salud. 2016;11:92-105.
19. Clopes A, Gasol M, Cajal R, Segú L, Crespo R, Mora R, et al. Financial consequences of a payment-by-results scheme in Catalonia: gefitinib in advanced EGFR-mutation positive non-small-cell lung cancer. J Med Econ. 2017;20(1):1-7.
20. Segú L, Puig J, Espinosa C. Guía para la definición de criterios de aplicación de esquemas de pago basados en resultados (EPR) en el ámbito farmacoterapéutico (acuerdos de riesgo compartido). 2014.

21. Piatkiewicz TJ, Traulsen JM, Holm-Larsen T. Risk-Sharing Agreements in the EU: A Systematic Review of Major Trends. *PharmacoEconomics - Open*. 2018;2(2):109-23.
22. Puig-Junoy J, Meneu, R. ~~Aplicación de los contratos de riesgo compartido a la financiación de nuevos medicamentos.~~ *Gest Clínica Sanit*. 2005;7:88-94.
23. Ferrario A, Arāja D, Bochenek T, Čatić T, Dankó D, Dimitrova M, et al. The Implementation of Managed Entry Agreements in Central and Eastern Europe: Findings and Implications. *Pharmacoeconomics*. 2017;35(12):1271-85.
24. Yu JS, Chin L, Oh J, Farias J. Performance-Based Risk-Sharing Arrangements for Pharmaceutical Products in the United States: A Systematic Review. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(10):1028-40.
25. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: Estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. Vol. 73. 2014.
26. WHO. Chronic rheumatic conditions [Internet]. WHO. [citado 29 de julio de 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>
27. Merino M, Ivanova Y, Gómez-García T, Hidalgo-Vega Á, Díaz González F, García de Vicuña R, et al. Proyecto SROI-AR. Impacto clínico, asistencial, económico y social del abordaje ideal de la artritis reumatoide en comparación con el abordaje actual [Internet]. Madrid: Fundación Weber; 2019. Disponible en: http://weber.org.es/wp-content/uploads/2019/04/Informe_completo_SROI_Lilly_AAFF-1.pdf
28. Chaabo K, Kirkham B. Rheumatoid Arthritis — Anti-TNF. *Int Immunopharmacol*. 2015;27(2):180-4.
29. González-Álvaro I, Martínez-Fernández C, Dorantes-Calderón B, García-Vicuña R, Hernández-Cruz B, Herrero-Ambrosio A, et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2015;54(7):1200-9.
30. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Cimzia, 200 mg solución inyectable [Internet]. [citado 10 de septiembre de 2018]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170428137807/anx_137807_es.pdf
31. AEMPS. CIMA: Centro de información de medicamentos [Internet]. [citado 11 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/lista.html>

32. Mease PJ. Certolizumab pegol in the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review of its clinical efficacy and safety. *Rheumatol Oxf Engl*. 2011;50(2):261-70.
33. Keystone E, Heijde D van der, Mason D, Landewé R, Vollenhoven RV, Combe B, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*. 2008;58(11):3319-29.
34. Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Lijntens K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):797-804.
35. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):805-11.
36. Keystone EC, Curtis JR, Fleischmann RM, Furst DE, Khanna D, Smolen JS, et al. Rapid improvement in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis following certolizumab pegol treatment predicts better longterm outcomes: post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2011;38(6):990-6.
37. Sarzi-Puttini P, Filippucci E, Adami S, Meroni PL, Batticciotto A, Idolazzi L, et al. Clinical, Ultrasound, and Predictability Outcomes Following Certolizumab Pegol Treatment (with Methotrexate) in Patients with Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis: 52-Week Results from the CZP-SPEED Study. *Adv Ther*. 2018;35(8):1153-68.
38. van der Heijde D, Keystone EC, Curtis JR, Landewé RB, Schiff MH, Khanna D, et al. Timing and magnitude of initial change in disease activity score 28 predicts the likelihood of achieving low disease activity at 1 year in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol: a post-hoc analysis of the RAPID 1 trial. *J Rheumatol*. 2012;39(7):1326-33.
39. Acuerdos de Riesgo compartido con punto de corte para la evaluación de resultados [Internet]. *Diariomedico.com*. 2016 [citado 17 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.diariomedico.com/especiales/aniversarios/xxiv/acuerdos-de-riesgo-compartido-con-punto-de-corte-para-la-evaluacion-de-resultados.html>
40. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):44-8.

41. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-77.

42. Keystone EC, Combe B, Smolen J, Strand V, Goel N, van Vollenhoven R, et al. Sustained efficacy of certolizumab pegol added to methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: 2-year results from the RAPID 1 trial. *Rheumatology*. 1 de septiembre de 2012;51(9):1628-38.

43. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum*. 1996;39(1):34-40.

44. van Riel PLCM, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. octubre de 2016;34(5 Suppl 101):S40-4.

45. BOE. Real Decreto Ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. [Internet]. 2010. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2010-8228

46. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF). BotPlus [Internet]. 2020 [citado 13 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>

47. Paris V, Belloni A. Value in Pharmaceutical Pricing [Internet]. 2013 [citado 18 de abril de 2017]. Report No.: 63. Disponible en: http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/value-in-pharmaceutical-pricing_5k43jc9v6knx-en

48. Gonçalves FR, Santos S, Silva C, Sousa G. Risk-sharing agreements, present and future. *Ecancermedalscience*. 2018;12:823.

49. Garrison LP, Towse A, Briggs A, de Pouvourville G, Grueger J, Mohr PE, et al. Performance-Based Risk-Sharing Arrangements—Good Practices for Design, Implementation, and Evaluation: Report of the ISPOR Good Practices for Performance-Based Risk-Sharing Arrangements Task Force. *Value Health*. julio de 2013;16(5):703-19.

50. Carlson JJ, Chen S, Garrison LP. Performance-Based Risk-Sharing Arrangements: An Updated International Review. *PharmacoEconomics*. 2017;35(10):1063-72.

51. AIMFA A. Acuerdos de riesgo compartido “Estado del Arte” [Internet]. Agrupación de Investigación y Marketing Farmacéutico. 2016 [citado 10 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.aimfa.es/acuerdos-de-riesgo-compartido-estado-del-arte/>

52. Rojas García, P, Antoñanzas Villar, F. Los contratos de riesgo compartido en el Sistema Nacional de Salud: percepciones de los profesionales sanitarios. Rev Esp Salud Pública [Internet]. 2018;92. Disponible en: http://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/VOL92/ORIGINALES/RS92C_201807041.pdf
53. DiarioFarma. UCB ha firmado 38 acuerdos de riesgo compartido en nueve autonomías [Internet]. Diariofarma. 2015 [citado 10 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.diariofarma.com/2015/10/07/ucb-ha-firmado-38-acuerdos-de-riesgo-compartido-en-nueve-autonomias>
54. Solsona MDE, Miñana IV, Andrés JLP. Implantación y resultados de un programa de riesgo compartido para terapias de sustitución enzimática en enfermedades de depósito lisosomal. Farm Hosp Órgano Of Expr Científica Soc Esp Farm Hosp. 2020;44(1):10-5.
55. Soini E, Asseburg C, Taiha M, Puolakka K, Purcaru O, Luosujärvi R. Modeled Health Economic Impact of a Hypothetical Certolizumab Pegol Risk-Sharing Scheme for Patients with Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis in Finland. Adv Ther. 2017;34(10):2316-32.
56. Fust, K, O'Sullivan, AK, Bedenbaugh, A. Effect of risk-share agreements on budget impact: a case study of CZP in the treatment of rheumatoid arthritis. PSY13. Value Health. 2012;15:A100.
57. Fagnani F, Pham T, Claudepierre P, Berenbaum F, De Chalus T, Saadoun C, et al. Modeling of the clinical and economic impact of a risk-sharing agreement supporting a treat-to-target strategy in the management of patients with rheumatoid arthritis in France. J Med Econ. 2016;19(8):812-21.
58. Mathews AL, Coleska A, Burns PB, Chung KC. The Evolution of Patient Decision-Making Regarding Medical Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res. 2016;68(3):318-24.



Capítulo 10: Producción científica

Análisis del impacto económico del acuerdo de riesgo compartido clínico (ARCC) con Certolizumab Pegol (Cimzia®) para el tratamiento de la artritis reumatoide

Revista española de economía de la salud. 2016; 11(2):178-191



Análisis del impacto económico del acuerdo de riesgo compartido clínico (ARCC) con certolizumab pegol (Cimzia®) para el tratamiento de la artritis reumatoide

MIGUEL ÁNGEL CALLEJA¹, EMILIO MARTÍN MOLA², CARLOS GARCÍA COLLADO¹, CARLOS RUBIO-TERRÉS¹, DARIO RUBIO-RODRIGUEZ³

¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. ²Hospital Universitario La Paz, Madrid. ³Health Value, Madrid.

Resumen

Objetivos: El objetivo fue analizar el impacto económico de los acuerdos de riesgo compartido clínico (ARCC) con certolizumab pegol (Cimzia®) para el tratamiento de la artritis reumatoide activa, de moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) incluyendo metotrexato haya sido inadecuada.

Métodos: Se realizó un modelo económico, estimando el coste por paciente con y sin ARCC, asumiendo que la inclusión de un paciente en un ARCC no afecta a la eficacia del tratamiento. Dado que la eficacia a las 12 semanas puede diferir según los factores pronósticos de los pacientes, se consideraron los datos de eficacia de dos cohortes diferentes de pacientes: la cohorte de pacientes del propio ARCC (N= 81) (cohorte 1) y la cohorte de los pacientes del estudio observacional prospectivo RENACER (N= 168) (cohorte 2). Las probabilidades de respuesta al tratamiento a la semana 12 se obtuvieron de ambas cohortes; las correspondientes a la semana 52 se obtuvieron de los ensayos clínicos publicados. Los costes incluidos fueron de adquisición de los medicamentos, devolución de la medicación empleada (en caso de fracaso en la semana 12), tratamiento de rescate en ese caso y coste de las reacciones adversas graves. Se estimó el coste por paciente y el impacto presupuestario con y sin ARCC en cada una de las dos cohortes. Se hicieron análisis determinísticos y probabilísticos.

Resultados: La respuesta a certolizumab pegol en la semana 12 fue del 80,2% en la cohorte 1 y del 49,4% en la cohorte 2. El uso de tratamientos biológicos previos fue menor en la cohorte 1 que en la cohorte 2 (22% vs. 46%). En los pacientes de la cohorte 1 el coste por paciente fue de 11.831 euros ± 227 euros con ARCC y de 12.702 euros ± 37 euros, de no haberse aplicado un esquema como el descrito. Por tanto, el ahorro por paciente de la cohorte 1 incluido en un ARCC fue de 871 euros (IC95% 546-1.272 euros). En los pacientes de la cohorte 2 el ahorro habría sido de 2.213 euros (IC95% 1.910-2.549 euros) en el paciente con ARCC. El ahorro en la cohorte 2 fue mayor que en la cohorte 1 por haber menor tasa de respuesta en la semana 12.

Conclusiones: El ARCC con certolizumab pegol supone un considerable ahorro para los hospitales del Sistema Nacional de Salud.

Palabras clave: Certolizumab pegol. Rheumatoid arthritis. Clinical risk-sharing agreement.

Abstract

Objectives: The objective was to analyse the economic impact of clinical risk-sharing agreements (CRSA) with certolizumab pegol (Cimzia®) for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis, in adults patients, when the response to the disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), including methotrexate, has been inadequate.

Methods: An economic model was performed, estimating the cost per patient with and without CRSA, assuming that CRSA patient inclusion does not affect treatment efficacy. Given that the efficacy at 12 weeks may differ depending on the prognostic factors of the patients, efficacy data from two different patient cohorts were considered: the cohort of CRSA patients (N= 81) (cohort 1) and the patients of RENACER prospective observational study (N= 168) (cohort 2).

Treatment response probabilities at week 12 were obtained from both cohorts; corresponding responses at week 52 were obtained from published clinical trials. The costs included were the acquisition of drugs, return of the medication used (in case of failure in the week 12), rescue treatment in this case and cost of severe adverse reactions. It estimated the cost per patient and the budgetary impact with and without CRSA in each of both cohorts. Deterministic and probabilistic analyzes were performed.

Results: Certolizumab pegol response at week 12 was 80.2% in cohort 1 and 49.4% in cohort 2. The use of previous biological treatments was minor in cohort 1 than in cohort 2 (22% vs. 46%). For patients in cohort 1 the cost by patient was euros 11,831 ± euros 227 with CRSA and euros 12,702 ± euros 37 when the described scheme was not applied. Therefore, the savings per cohort 1 patient included in CRSA was of 871 euros (95% CI euros 546-1,272). In patients of cohort 2 the savings would have been euros 2,213 (95% CI euros 1,910-2,549) with CRSA. The savings in cohort 2 were higher than in cohort 1 for having lower response rate at week 12.

Conclusions: The ACSR with certolizumab pegol means a considerable saving for hospitals of the National Health System.

Key words: Certolizumab pegol. Rheumatoid arthritis. Clinical risk-sharing agreement.

INTRODUCCIÓN

La financiación de los nuevos medicamentos se enfrenta a varias incertidumbres. Entre las posibles, cabe citar en primer lugar que es difícil saber con certeza cuál será el impacto presupuestario del nuevo fármaco. En segundo lugar, puede haber cierta incertidumbre sobre su efectividad, por la ausencia de ensayos clínicos que lo comparen con todas las posibles opciones terapéuticas¹. Una medida para afrontar estas incertidumbres pueden ser los denominados acuerdos de riesgo compartido clínico (ARCC). El objetivo básico de los ARCC aplicados a la financiación de los nuevos medicamentos es el de modificar el sistema de pago tradicional de éstos, basado en un precio fijo por cada envase vendido, por otro que tiene en cuenta los resultados del tratamiento¹. De este modo, se realiza un pago diferenciado del medicamento en función del resultado clínico obtenido, reduciéndose las incertidumbres derivadas de los resultados sanitarios y pagando por lo que realmente se obtiene².

Los agentes biológicos, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), han revolucionado el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) en los últimos años³. Su disponibilidad ha hecho posible un mejor control de la enfermedad y, consiguientemente, una mejoría en la capacidad funcional y en la calidad de vida de los pacientes con AR⁴. Certolizumab pegol (Cimzia®) es un fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) expresado en *Escherichia coli* y conjugado con polietilenglicol⁵. Está indicado, en combinación con metotrexato (MTX), en el tratamiento de la AR activa (de moderada a grave) en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) incluyendo MTX, haya sido inadecuada. También puede

Autor para correspondencia

Dario Rubio Rodríguez
HEALTH VALUE
C/ Virgen de Aránzazu, 21. 5º B.
28034- Madrid
E-mail: drubiorodriguez@healthvalue.org



administrarse en monoterapia cuando exista intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea adecuado⁵. Certolizumab pegol, además de en AR, también está indicado en España en espondiloartritis axial (sin evidencia radiográfica y anquilosante), psoriásica y, fuera del entorno europeo, en la enfermedad de Crohn⁶.

Evidencias recientes sugieren que los pacientes con Artritis Reumatoide (AR) con una respuesta rápida al tratamiento con medicamentos biológicos presentan, a largo plazo, mejorías funcionales superiores cuando se comparan con los respondedores tardíos o los no-respondedores⁷. En los estudios de Keystone y cols.⁸, van der Heijde y cols.⁹ y Curtis y cols.¹⁰ se ha demostrado que una buena respuesta a certolizumab pegol obtenida a las 12 semanas de tratamiento predice una buena respuesta en la semana 52. En concreto se ha observado el valor predictivo de una respuesta DAS28 de al menos 1,2 unidades a certolizumab pegol⁸⁻¹⁰. Este criterio de efectividad y predictibilidad en la semana 12 ha sido clave para basar y desarrollar los ARCC con certolizumab pegol. La evaluación de la actividad de la enfermedad a las 12 semanas es recomendada tanto en la ficha técnica de certolizumab pegol⁶ como en las recomendaciones europeas de la European League Against Rheumatism¹¹. Esta predictibilidad descrita con certolizumab pegol no se ha observado con otros fármacos anti-TNF¹².

Desde 2013 la afiliada española del laboratorio UCB ha firmado varios ARCC en relación con certolizumab pegol en la indicación de AR. Este esquema de acceso mediante ARCC se pactó con hospitales de las comunidades autónomas de Andalucía, Cataluña, Comunidad Valenciana, Extremadura, Madrid, Castilla-La Mancha y País Vasco. Según estos acuerdos de pago por resultados, el laboratorio procedería a la devolución de las dosis de certolizumab pegol (Cimzia®) administradas a los pacientes que en la semana decimosegunda no consiguieron una respuesta clínica óptima o satisfactoria (los criterios de respuesta se explican en el apartado de Métodos)¹³.

Por tanto, el objetivo de este estudio fue analizar el impacto económico en los hospitales españoles de los ARCC con certolizumab pegol (Cimzia®) para el tratamiento de la AR

activa, de moderada a grave, en pacientes adultos, cuando la respuesta a los FAMES, incluyendo MTX, haya sido inadecuada.

MÉTODOS

Poblaciones analizadas

Se realizó un modelo económico para estimar el coste por paciente incluido o no en un ARCC (véase su definición en la Introducción) asumiendo que la inclusión de un paciente en un ARCC no afecta a la eficacia del tratamiento de la AR. Dado que la eficacia a las 12 semanas (momento en el que se realiza la primera evaluación del paciente) puede diferir según los factores pronósticos de los pacientes, se consideraron los datos de eficacia de dos cohortes diferentes: la cohorte de pacientes del propio ARCC de UCB con hospitales españoles (denominada cohorte 1) y la cohorte de los pacientes españoles del estudio observacional prospectivo RENACER (denominada cohorte 2)¹⁴. Por tanto, se hicieron dos análisis sobre el impacto económico de los ARCC con certolizumab pegol: uno con la cohorte 1 y otro con la cohorte 2.

La cohorte 1 incluyó pacientes adultos (N= 81) con AR diagnosticada de acuerdo con los criterios del American College of Rheumatology (ACR) del año 2010¹⁵, no tratados previamente con fármacos biológicos o que hubieran recibido únicamente un primer fármaco biológico, que cumplirían la dosificación de certolizumab pegol recomendada en su ficha técnica (dosis de inducción de 400 mg las semanas 0, 2 y 4 y, posteriormente, 200 mg cada 2 semanas), en los que se prescribió certolizumab pegol de acuerdo con la indicación aprobada y con posibilidad de evaluación de la respuesta clínica a las 12 semanas del inicio del tratamiento^{13,16}. Estos pacientes proceden de 16 hospitales españoles, que contaron en febrero de 2016 con la evaluación de la respuesta DAS28 (Disease Activity Score de 28 articulaciones)¹⁶ en la semana 12, conocida en función de las unidades de certolizumab pegol devueltas al hospital cuando no se produce una respuesta óptima o satisfactoria (véase el epígrafe de Criterios de efectividad) según el ARCC¹³.

La cohorte 2 incluyó pacientes adultos (N= 168) con AR diagnosticada de acuerdo con los criterios de 1987 del ACR¹⁷, incluidos en un



registro de pacientes de 35 hospitales españoles. Al contrario que en la cohorte 1, los pacientes de la cohorte 2 no se incluyeron en ningún ARCC. Todos los pacientes fueron evaluados con DAS28 a las 12 semanas. El 93,5% de los pacientes recibieron las dosis de inducción de certolizumab pegol[®].

Críterios de efectividad

El Disease Activity Score (DAS) es un sistema de puntuación para evaluar la actividad de la enfermedad reumatoide, habiendo sido recomendado por la European League Against Rheumatism (EULAR) para este fin tanto en estudios clínicos como para la práctica clínica diaria. El índice DAS combina información relativa al número de articulaciones tumefactas, dolorosas, reactantes de fase aguda y una medición global del estado de salud[®]. Para aumentar el pragmatismo de este índice se ha propuesto el empleo de un índice DAS modificado incluyendo 28 articulaciones (DAS28)^{®38}. Se considera que la actividad de la AR es baja con un $DAS28 \leq 3,2$ y que la actividad es alta con un $DAS28 > 5,1$. Una puntuación DAS28 menor de 2,6 indica remisión de la enfermedad y un cambio de 1,2 puntos en la puntuación DAS28 indica una modificación significativa de la actividad de la enfermedad[®].

Como se indicó anteriormente, se ha demostrado que una buena respuesta a certolizumab pegol obtenida a las 12 semanas de tratamiento predice una buena respuesta DAS28 en la semana 52. En concreto se ha observado el valor predictivo de una respuesta DAS28 de al menos 1,2 unidades a certolizumab pegol^{®39}. La tasa de respuesta DAS28 en la semana 12 de tratamiento fue conocida en función de las unidades devueltas de certolizumab pegol según el ARCC^{®40}.

En los ARCC de certolizumab pegol, se consideró que una respuesta al tratamiento a las 12 semanas era óptima si la puntuación de la actividad de la enfermedad en DAS28 es $\leq 2,6$ (remisión) o $< 3,2$ (baja actividad). Del mismo modo, se consideró que una respuesta al tratamiento era satisfactoria, en el caso de pacientes con un DAS28 entre 3,2 y 5,1, en los que se consigue una reducción del DAS28 de al menos 1,2 unidades (adicionalmente se consideró que con una disminución de al menos 1,2 unidades, la respuesta sería satisfactoria

igualmente aunque no se alcanzase la puntuación de 3,2)^{®41}.

Modelo económico

Se ha realizado un análisis de costes y de impacto presupuestario mediante un modelo con diseño de árbol de decisiones. Se asume que el programa de ARCC no influye sobre la efectividad de los tratamientos, solo sobre los costes, dado que el manejo de los pacientes es el de la práctica clínica habitual y no está determinado por la existencia o no de un ARCC. Por estos motivos no se realizó un análisis de coste-efectividad. No obstante, sí se calculó el coste por respuesta en la cohorte 1, siendo éste un análisis secundario del estudio. Se han efectuado análisis determinísticos y probabilísticos.

Las premisas del modelo se indican a continuación. La estructura del árbol de decisiones es la representada en la figura 1, siendo la misma para las cohortes 1 y 2. El paciente con AR activa es tratado con certolizumab pegol, con dos posibles decisiones: incluirlo en un ARCC (rama CON ARCC) o no incluirlo (rama SIN ARCC). A partir de estas ramas, la estructura es idéntica en ambas. En ambos casos, se produce la evaluación de la eficacia a las 12 semanas de tratamiento, medida mediante el índice DAS28. En ese momento, hay dos posibles resultados: que haya respuesta DAS28 óptima o satisfactoria al tratamiento (Respuesta DAS28) por lo que éste se prosigue hasta la semana 52, o bien que no se produzca una respuesta adecuada (No respuesta). En este último caso el reumatólogo debe decidir si a pesar de ello prosigue el tratamiento con certolizumab pegol (Sigue tratamiento) o, por el contrario, instaura un tratamiento diferente de la AR (Nuevo tratamiento) mediante otros fármacos anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab) hasta la semana 52. Finalmente, tanto si se prosigue el tratamiento con certolizumab pegol (con o sin respuesta a las 12 semanas) como si se administra un nuevo fármaco, se evalúa la respuesta al cabo de 52 semanas de iniciarse el tratamiento con certolizumab pegol. En uno y otro caso, existe la posibilidad de que el paciente sufra o no reacciones adversas (RA) graves, entendidas como aquellas que obligan a la interrupción del tratamiento.



FIGURA 1

ESTRUCTURA DEL MODELO ECONÓMICO

La estructura del árbol de decisiones es idéntica para los pacientes con AR activa de las cohortes 1 y 2 tratados con certolizumab pegol (Cimzia®).

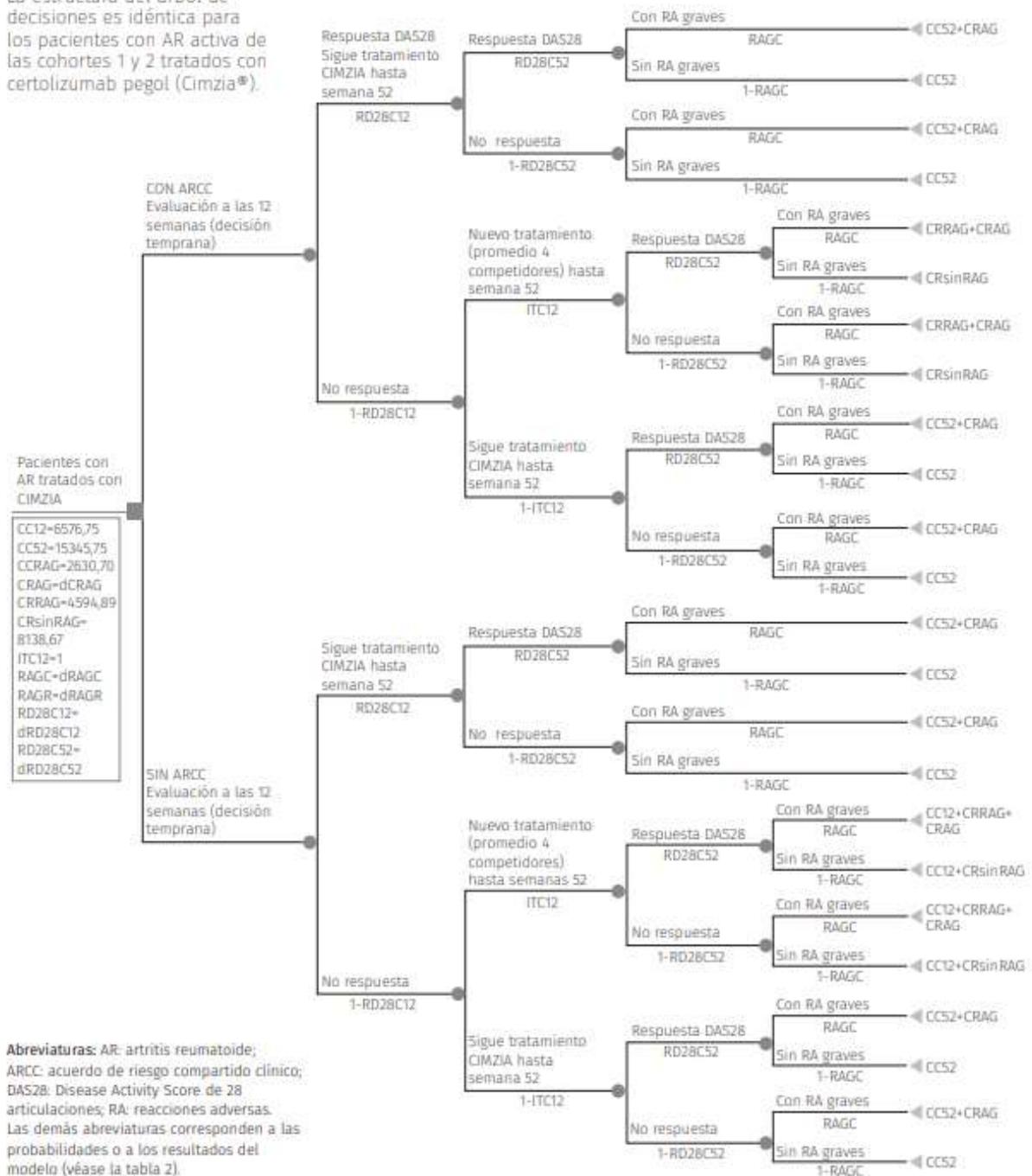




TABLA 1

RESULTADOS DE EFICACIA OBTENIDOS EN LAS COHORTES 1 Y 2*

Ítem	Cohorte 1	Cohorte 2
Pacientes evaluados en la semana 12	81	168
Pacientes con respuesta óptima/satisfactoria en la semana 12	65 (80,25%)	83 (49,4%)
De éstos, continuaron el tratamiento con Cimzia®	100%	100%*
Pacientes con respuesta NO óptima/satisfactoria	16 (19,75%)	85 (50,6%)
De éstos, abandonaron el tratamiento con Cimzia®	100%	100%*

*Se asume igual que en la cohorte 1.

TABLA 2

PROBABILIDADES DEL MODELO

Ítem	Media	LI IC9%	LS IC 95%	DE	Distribución	Alfa	Beta	Referencias
CERTOLIZUMAB PEGOL								
Respuesta DAS28 (12 semanas)								
Cohorte 1	0,8025	0,7030	0,8746	0,0438	Beta	65,5	16,1	Cohorte 1
Cohorte 2	0,4940	0,4194	0,5689	0,0381	Beta	84,4	86,4	14
Con respuesta, ¿sigue el tratamiento?	1,0000	0,9000	1,0000	0,0255	Normal	1536	0,0007	Cohorte 1
Sin respuesta, ¿se interrumpe?	1,0000	0,9000	1,0000	0,0255	Normal	1536	0,0007	Cohorte 1
Respuesta DAS28 (52 semanas)	0,3181	0,2740	0,3657	0,0234	Beta	125,7	269,5	20
RA graves (interrupción tratamiento)	0,0440	0,0344	0,0561	0,0055	Beta	60,3	1309	22
NUEVO TRATAMIENTO								
Respuesta DAS28 (52 semanas)	0,3181	0,2740	0,3657	0,0234	Beta	125,7	269,5	20
RA graves (interrupción tratamiento)	0,0685	0,0574	0,0694	0,0031	Beta	464,3	6316	22

Abreviaturas: DE: desviación estándar; DAS28: Disease Activity Score de 28 articulaciones; LI y LS IC95%: límite inferior y superior del intervalo de confianza del 95%; RA: reacciones adversas.

Las probabilidades de respuesta al tratamiento a la semana 12 se obtuvieron de ambas cohortes. Los datos de la cohorte 1 no han sido publicados y sí lo han sido los de la cohorte 2²⁴ (Tablas 1 y 2). Las probabilidades de respuesta al tratamiento en la semana 52 y la probabilidad de que se produzcan RA graves se obtuvieron de los ensayos clínicos publicados^{20,22-24} (Tabla 2).

En el modelo se asumió que la efectividad de los otros fármacos anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab) es similar a la observada con certolizumab pegol, de acuerdo con dos metaanálisis publicados^{22,23}.

Perspectiva y horizonte temporal

La perspectiva del modelo fue la de los hospitales del Sistema Nacional de Salud (SNS) español, por lo que solo se incluyeron costes directos sanitarios. El horizonte temporal del modelo fue de 52 semanas.

Estimación de los costes

Los costes incluidos fueron los de adquisición de los medicamentos; la devolución de las dosis de certolizumab pegol (Cimzia®) administradas a los pacientes que en la semana decimosegunda no consiguen una respuesta óptima o satisfactoria; y, finalmente, el trata-



miento de rescate en ese caso y el coste de las RA graves (Tabla 3).

Los precios de venta del laboratorio (PVL) de los medicamentos se obtuvieron de la base de datos BotPlus²⁵. El coste del tratamiento hasta la semana 12 y de las semanas 13-52 con certolizumab pegol se calculó conforme a la pauta posológica recomendada en su ficha técnica⁶. Conforme a lo suscrito en el ARCC, en el caso de fracaso del tratamiento en la semana 12 (no se obtiene una respuesta DAS28 óptima o satisfactoria) al hospital se le devuelven sin cargo las dosis de Cimzia[®] por paciente correspondientes al tratamiento en ese periodo²⁷. El coste del tratamiento de rescate de los pacientes sin respuesta óptima/satisfactoria con certolizumab pegol es el coste promedio de los anti-TNF infliximab, etanercept, adalimumab y golimumab, administrados entre las semanas 13 y 52. El coste de los tratamientos de rescate se calculó conforme a la pauta posológica recomendada en sus fichas técnicas^{28,29} (Tabla 3). Respecto a infliximab, se consideró el precio de Inflectra[®] y no el de Remicade[®], por ser el de menor precio.

Se asume que las RA graves (las que llevan al abandono del tratamiento) se producirán en los tres primeros meses del mismo²⁵. Con el fin de contabilizar el coste de estas RA, se asumió que son en su mayoría infecciones, concretamente neumonías (GRD 89 y 90)³⁰. El coste de los Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD) números 89 y 90 se obtuvo de los datos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad³⁰. Todos los costes se actualizaron al año 2015 (Tabla 3).

Análisis realizados

Se realizaron dos análisis de costes, uno para cada cohorte de pacientes (cohortes 1 y 2). Así mismo, en cada análisis se consideraron dos escenarios: un caso base determinístico (con los valores promedio de las probabilidades y los costes unitarios) y análisis de sensibilidad, cuyo objetivo fue evaluar el impacto de la incertidumbre de las variables incluidas en el modelo³¹. Con tal propósito se efectuó en primer lugar un análisis de sensibilidad univariante determinístico, representándolo como un diagrama de tornado. En segundo lugar, se realizó un análisis probabilístico, mediante una simulación

de Monte Carlo de segundo orden para una cohorte hipotética de 1.000 pacientes. El análisis probabilístico se llevó a cabo igualmente con el objetivo de evaluar la incertidumbre de las variables del modelo, que se ajustaron a distribuciones beta (en el caso de las probabilidades) o lognormales (en el caso de los costes)³² (Tablas 2 y 3). Por otra parte, se estimó el impacto presupuestario únicamente en la cohorte 1 (la adscrita a un ARCC).

Aunque se considera que no hay diferencias de efectividad ligadas a los ARCC, se calculó el coste por respuesta DAS28 óptima/satisfactoria así como el coste por año de vida ajustado por la calidad de vida (AVAC), en ambos casos con y sin ARCC, en la cohorte 1. Como se indicó anteriormente, el análisis primario del estudio fue de costes. El cálculo del coste por respuesta en la cohorte 1 fue un análisis secundario del estudio. Las utilidades asociadas a la respuesta DAS28 óptima/satisfactoria o a la ausencia de respuesta, se obtuvieron a partir del instrumento EQ-5D utilizado en el estudio de Sørensen y cols.³³ Para pacientes de 30 años de edad con AR activa y hasta la edad de 79 años, a una respuesta DAS28 < 2,6 corresponderían 0,90612 (0,89184-0,91837) AVAC y a una respuesta DAS28 ≥ 2,6 corresponderían 0,74082 (0,72857-0,75714) AVAC. Finalmente, se consideró que la pérdida de AVAC en el caso de una RA grave (neumonía) sería de 0,006 AVAC según dos estudios previos^{34,35}.

RESULTADOS

Análisis de costes determinístico

Cohorte 1: En el caso base del análisis la estrategia con ARCC generaría unos ahorros de 866 euros por paciente (tabla 4).

En la Figura 2-A se representa el análisis de sensibilidad univariante mediante un diagrama de tornado. Como puede observarse, las variables que más afectan al resultado son: (i) el coste de 12 semanas de tratamiento con certolizumab pegol; y (ii) la probabilidad de respuesta DAS28 óptima/satisfactoria con certolizumab pegol en la semana 12 de tratamiento. No obstante, debe señalarse que en todos los casos la estrategia con ARCC generaría ahorros para el SNS.



TABLA 3
COSTES DEL MODELO (€ DE 2015)

Ítem	Coste (€)	Referencia
COSTE DE LOS MEDICAMENTOS		
Cimzia® (Certolizumab pegol, 200 mg) (PVL, deducción del 7,5%)	876,90	25
Inflixtra® (Infliximab, 100 mg) (PVL, deducción del 7,5%)	406,77	25
Enbrel® (Etanercept, 25 mg) (PVL, deducción del 7,5%)	390,97	25
Humira® (Adalimumab, 40 mg) (PVL, deducción del 7,5%)	951,17	25
Simponi® (Golimumab, 50 mg) (PVL, deducción del 7,5%)	1.033,23	25
Coste del tratamiento con Cimzia® hasta la semana 12	4.384,50	Calculado
Coste del tratamiento en las semanas 13-52		
Certolizumab pegol	8.330,25	5
Infliximab®	4.067,69	26
Etanercept®	7.819,40	27
Adalimumab®	9.511,68	28
Golimumab®	10.332,25	29
Coste promedio de los tratamientos de rescate	7.932,75	Calculado
COSTE DE LAS REACCIONES ADVERSAS GRAVES		
GRD 89 (neumonía simple y pleuritis, edad > 17 años con CC)		
Medio	3.492,24	30
LI IC95%	2.743,39	Calculado
LS IC95%	4.115,09	Calculado
DE	349,92	Calculado
Distribución	Lognormal	Calculado
Alfa	96,04	Calculado
Beta	35,71	Calculado
GRD 90 (neumonía simple y pleuritis, edad > 17 años sin CC)		
Medio	2.422,15	30
LI IC95%	1.937,72	Calculado
LS IC95%	2.906,58	Calculado
DE	247,16	Calculado
Distribución	Lognormal	Calculado
Alfa	96,04	Calculado
Beta	25,22	Calculado
Promedio de los GRD 89 y 90		
Medio	2.925,69	Calculado
LI IC95%	2.340,56	Calculado
LS IC95%	3.510,83	Calculado
DE	298,54	Calculado
Distribución	Lognormal	Calculado
Alfa	96,04	Calculado
Beta	30,46	Calculado

Abreviaturas: CC: complicaciones; DE: desviación estándar; GRD: grupo relacionado por el diagnóstico; IC95%: intervalo de confianza del 95%; LI: límite inferior; LS: límite superior; PVL: precio de venta del laboratorio.



TABLA 4

RESULTADO DETERMINÍSTICO: CASO BASE
Coste por paciente con y sin ARCC, en un horizonte temporal de 52 semanas

Estrategia	Coste anual por paciente	Diferencia
Cohorte 1		
Con ARCC	11.837 €	-866 €
Sin ARCC	12.703 €	
Cohorte 2		
Con ARCC	10.264 €	-2.219 €
Sin ARCC	12.483 €	

ARCC: acuerdo de riesgo compartido clínico.

Cohorte 2: En esta cohorte de pacientes, el ARCC generaría un mayor ahorro (2.219 euros) en comparación con la cohorte 1.

Según el análisis de sensibilidad univariante, las variables más determinantes del resultado fueron las mismas que en la cohorte 1, generándose ahorros igualmente con la estrategia ARCC (Figura 2-B).

Análisis de costes probabilístico

Cohorte 1: Como se indica en la Tabla 5, el ahorro por paciente incluido en el programa de ARCC ascendería a 871 euros (IC95% 546; 1.272 euros). El ahorro se produjo en los 1.000 análisis realizados, por lo que la probabilidad de que el ARCC genere ahorros para el SNS sería del 100%.

Cohorte 2: Al igual que en la cohorte 1, en la cohorte 2 la probabilidad de ahorro en los pacientes con ARCC fue del 100%, con un ahorro medio de 2.213 euros (IC95% 1.910; 2.549 euros) por paciente (Tabla 5).

Impacto presupuestario en la cohorte 1

Considerando el ahorro por paciente de la estrategia con ARCC obtenido en el análisis probabilístico (871 euros; IC95% 546; 1.272 euros) en la muestra de 81 pacientes analizada en este estudio el ahorro estimado ascendería a 70.551 euros, pudiendo oscilar entre un mínimo de 44.226 euros y un máximo de 103.032 euros. Por cada 100 pacientes incluidos en el ARCC el ahorro ascendería a 87100 euros (54.600 - 127.200 euros).

Coste por unidad de efectividad en la cohorte 1

Coste por respuesta DAS28 óptima/satisfactoria: La probabilidad de obtener una respuesta DAS28 óptima/satisfactoria con certolizumab pegol en la semana 12 oscila entre el 80% de los pacientes de la cohorte 1 o el 81% (en el estudio REALISTIC)²⁸ y el 87% (en el estudio RAPID 1)²⁹. El coste por paciente, obtenido en los análisis previos sería de 11.831 euros con ARCC y de 12.702 euros sin ARCC. En consecuencia, el coste de obtener una respuesta DAS28 óptima/satisfactoria sería menor con ARCC que sin acuerdo. En concreto, se estima que para una respuesta del 80% el coste por respuesta sería de unos 1.089 euros menor (entre 683 euros y 1.590 euros menos) en los pacientes incluidos en el programa de ARCC, en comparación con los pacientes no incluidos en el acuerdo.

Coste por AVAC: Para los costes por paciente indicados en el apartado anterior y los AVAC anteriormente descritos, el coste por AVAC sería menor con ARCC que sin acuerdo. En concreto, se estima que el coste por AVAC sería 1.098 euros menor (entre 688 y 1.604 euros menos) en los pacientes incluidos en el programa de ARCC.

DISCUSIÓN

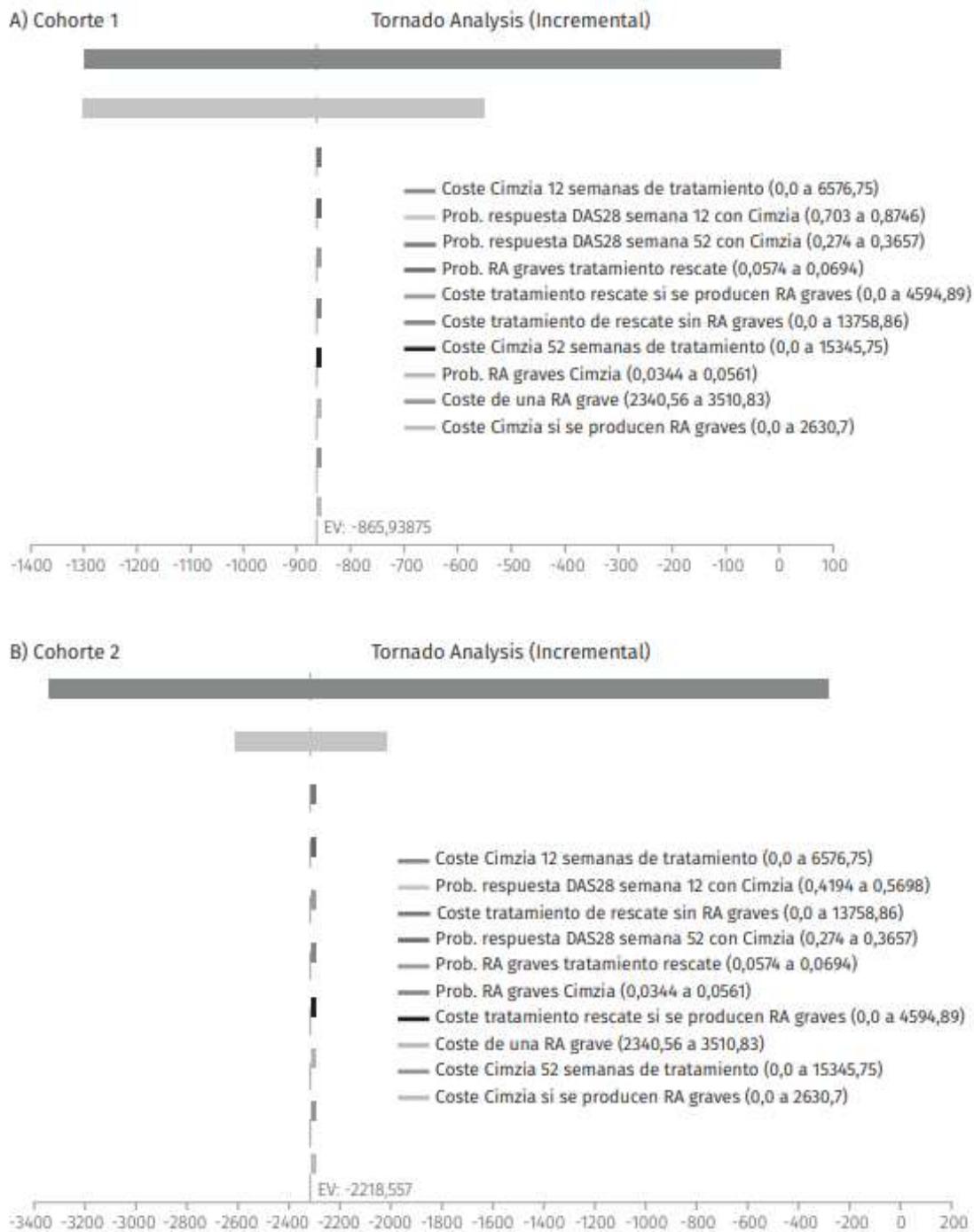
La principal conclusión de este estudio es la constatación de que el ARCC de certolizumab pegol con hospitales de siete comunidades autónomas estaría generando considerables ahorros al SNS español. Esto corrobora la utilidad y conveniencia de los acuerdos de pago por resultados asociados al resultado clínico, ya que reducen las incertidumbres aparejadas a la comercialización de los nuevos fármacos.

En la valoración de los resultados del estudio debemos tener en cuenta tanto las posibles limitaciones como las consistencias del mismo. Respecto a las primeras, debe recordarse que se trata de un modelo teórico que es, por definición, una simulación simplificada de la realidad. No obstante, los datos de efectividad en la semana 12 se obtuvieron de dos cohortes de pacientes reales. Por otra parte, el análisis económico contó con una simulación de Monte Carlo²⁷. Este es un método computarizado de análisis, desarrollado en la década de



FIGURA 2

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DETERMINÍSTICO UNIVARIANTE. DIAGRAMA DE TORNADO





1940, que utiliza técnicas de muestreo estadístico para obtener una aproximación probabilística a la solución de una ecuación o modelo matemático³⁷. En el campo de la salud, es un método numérico que permite representar la evolución sanitaria de cada individuo de una muestra de pacientes hipotéticos mediante el muestreo teórico de variables aleatorias cuyo comportamiento se describe mediante unas determinadas distribuciones de muestreo³⁸. Por tanto, la simulación de Monte Carlo, permite simular el efecto de los cambios simultáneos y al azar efectuados en diferentes parámetros, intentando imitar de ese modo la evolución clínica real de los pacientes.

El ahorro por paciente ligado al ARCC fue mayor en los pacientes con las características de la cohorte 2 (2.219 euros por paciente) que el observado en los pacientes de la cohorte 1 (866 euros por paciente). Esta diferencia, debida evidentemente a la mayor tasa de devolución en la cohorte 2, podría estar relacionada con posibles diferencias en las características basales de las cohortes (tasa de cumplimiento del tratamiento, tasa de tratamiento de inducción, porcentaje y número de tratamientos biológicos previos, años de evolución de la enfermedad). No obstante, estas variables no estuvieron disponibles para la cohorte 1, motivo por el cual no fue posible investigar las posibles explicaciones mencionadas. Otra diferencia a reseñar entre las cohortes 1 y 2 fue que incluyeron pacientes con AR diagnosticada de acuerdo con diferentes criterios ACR: de los años 2010 y 1987 respectivamente^{39,40}.

Todos los costes utilizados en el modelo se tomaron de fuentes españolas^{35,36}. La plausibilidad clínica de los supuestos del modelo se validaron con un reumatólogo (EMM) y dos farmacéuticos hospitalarios (MAC, CGC) españoles.

Para evaluar el impacto de las incertidumbres asociadas a cualquier modelo, se hicieron los análisis de sensibilidad determinísticos univariantes, además de los análisis probabilísticos ya descritos. En ambos casos se confirmó la estabilidad del resultado del caso base.

Se han identificado dos estudios del impacto de ARCC con certolizumab pegol, uno realizado en Finlandia³⁹ y otro en Estados Unidos⁴⁰. El estudio

TABLA 5

RESULTADO PROBABILÍSTICO. SIMULACIÓN DE MONTE CARLO.
Coste anual por paciente

Ítem	Con ARCC	Sin ARCC	Diferencia
Cohorte 1			
Coste medio anual	11.831 €	12.702 €	-871 €
Desviación estándar	227 €	37 €	—
LI del IC95%	11.354 €	12.626 €	-1.272 €
LS del IC95%	12.224 €	12.770 €	-546 €
Probabilidad de ahorro	100%	—	—
Cohorte 2			
Coste medio anual	10.271 €	12.484 €	-2.213 €
Desviación estándar	193 €	32 €	—
LI del IC95%	9.874 €	12.423 €	-2.549 €
LS del IC95%	10.641 €	12.551 €	-1.910 €
Probabilidad de ahorro	100%	—	—

ARCC: acuerdo de riesgo compartido clínico; LI/LS: límite inferior/superior del IC95%.

finlandés fue un metaanálisis en red y un modelo de coste-efectividad aplicados a un ARCC. Este estudio concluyó que el coste por paciente y año se reduciría en 1.132 euros gracias a la implantación de un ARCC para certolizumab pegol en AR. En el estudio estadounidense, la aplicación de un programa con ARCC daría lugar a un ahorro anual en la población hipotética del estudio (50 millones de usuarios) de 4,22; 2,26; y 2,26 millones de dólares estadounidenses en los años 1, 2 y 3. No obstante, el estudio de Finlandia sería el más comparable al estudio español debido a la mayor semejanza en los sistemas de salud. En este sentido, ambos estudios indican ahorros similares.

Un aspecto que habrá que tener en cuenta para la realización de futuros estudios de ARCC es el papel cada vez mayor de los fármacos biológicos con biosimilares, ya que en un futuro próximo podrían generar un desplazamiento parcial de los fármacos actualmente comercializados.

Según el presente modelo, la puesta en marcha de ARCC con certolizumab pegol supone unos ahorros considerables para los hospitales del Sistema Nacional de Salud español.



REFERENCIAS

1. Puig-Junoy J, Meneu R. Aplicación de los contratos de riesgo compartido a la financiación de nuevos medicamentos. *Gestión Clínica y Sanitaria*. 2005; 7: 88-94.
2. Segú JL. Nuevos medicamentos y nuevas formas de financiación: contratos de riesgo compartido. En: *La evaluación económica en farmacogenómica oncológica y hematológica*, 2009: 115-25. Disponible en URL: http://contenidos.insitutoroche.es/pdf/2009/farmacoroche/Farmacoroche_10.pdf (consulta: 9 de febrero de 2016).
3. Mease PJ. Certolizumab pegol in the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review of its clinical efficacy and safety. *Rheumatology*. 2011; 50:261-70.
4. González-Álvarez I, Martínez-Fernández C, Dorantes-Calderón B, García-Vicuña R, Hernández-Cruz B, Herrero-Ambrosio A, et al; Spanish Rheumatology Society; Spanish Rheumatology Society. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54: 1200-9.
5. Cimzia 200 mg solución inyectable. Ficha técnica o Resumen de características del producto. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf (consulta: 9 de febrero de 2016).
6. Cimzia (certolizumab pegol). Highlights of prescribing information. Disponible en URL: http://www.cimzia.com/assets/pdf/Prescribing_Information.pdf (consulta: 1 de marzo de 2016).
7. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 3226-35.
8. Keystone EC, Curtis JR, Fleischmann RM, Furst DE, Khanna D, Smolen JS, Mease PJ, Schiff MH, Coteur G, Davies D, Combe B. Rapid improvement in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis following certolizumab pegol treatment predicts better long-term outcomes: post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2011; 38: 990-6.
9. van der Heijde D, Keystone EC, Curtis JR, Landewe RB, Schiff MH, Khanna D, et al. Timing and magnitude of initial change in disease activity score 28 predicts the likelihood of achieving low disease activity at 1 year in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol: a post-hoc analysis of the RAPID 1 trial. *J Rheumatol*. 2012; 39: 1326-33.



10. Curtis JR, Luytens K, Kavanaugh A. Predicting future response to certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients: features at 12 weeks associated with low disease activity at 1 year. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64: 658-67.
11. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 492-509.
12. Protocolo del Acuerdo de riesgo compartido en pacientes con artritis reumatoide de Cimzia (certolizumab pegol). UCB Pharma, 2015.
13. ARCC Ccatsalut. 13 de mayo de 2013. http://catsalut.gencat.cat/web/contenut/minisite/catsalut/convencions_catsalut/convencions_contractes/convencions/1482_13.pdf (consulta: 9 de febrero de 2016).
14. Torrente-Segarra V, Urruticoechea A, Sánchez-Andrade A, Tovar JV, Muñoz A, Martínez-Cristóbal A, et al. (RENACER Study Group). RENACER study: Assessment of 12-month efficacy and safety of 168 certolizumab pegol rheumatoid arthritis-treated patients from a Spanish multicenter national database. *Mod Rheumatol*. 2015; 7: 1-6.
15. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 2599-81.
16. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44-8.
17. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
18. Santos-Ramirez C, Rojas J, Santos-Soler G, González-Ferrández, Martínez-Cristóbal A, Muñoz-Gil S, et al. Estudio de correlación entre DAS28-VSG y DAS28-PCR en la cohorte valenciana de pacientes con artritis reumatoide precoz (CoAR-SVR). *Rev. Sociedad Val. Reuma*. 2011; 4: 23-5.
19. Fransen J, Stucki G, Twisk J, Chamot AM, Gerster JC, Langenegger T, et al. members of the Swiss Clinical Quality Management in Rheumatoid Arthritis (SCQM). Effectiveness of a measurement feedback system on outcome in rheumatoid arthritis: a controlled clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 624-9.
20. Keystone EC, Combe B, Smolen J, Strand V, Goel N, van Vollenhoven R, Mease P, Landewe R, Fleischmann R, Luytens K, van der Heijde D. Sustained efficacy of certolizumab pegol added to methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: 2-year results from the RAPID 1 trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51: 1628-38.
21. van Gestel AM, Prevoo ML, van't Hof MA et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 34-40.
22. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Konttinen YT, Nordstrom DC, et al. (2012) Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Existing TNF Blocking Agents in Treatment of Rheumatoid Arthritis. *PLoS ONE* 7(1): e30275. doi:10.1371/journal.pone.0030275.
23. Bykark VP, Cush J, Winthrop K, Calabrese L, Lortholary O, de Longueville M, van Vollenhoven R, Mariette X. Update on the safety profile of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: an integrated analysis from clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 96-103.
24. Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S, Gatto R, De Rosa M, Marinai C. Biological drugs for the treatment of rheumatoid arthritis by the subcutaneous route: interpreting efficacy data to assess statistical equivalence. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014; 6: 207-16.
25. Bot Plus 2.0. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en URL: <https://botplusweb.portal-farma.com/botplus.aspx> (consulta: 11 de febrero de 2016).
26. Inflectra 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_information/human/002778/WC500151489.pdf (consulta: 12 de septiembre de 2015).
27. Enbrel 25 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_information/human/000262/WC500027361.pdf (consulta: 12 de septiembre de 2015).
28. Humira 40 mg solución inyectable en jeringa precargada. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_information/human/000481/WC500050870.pdf (consulta: 12 de septiembre de 2015).



29. Simponi 50 mg solución inyectable en pluma precargada. Disponible en URL: http://www.ama.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf (consulta: 12 de septiembre de 2015).
30. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad. Norma estatal de los GRD (AP-GRD V25) por grupos de hospitales (cluster). Año 2010. Disponible en URL: http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/NormaGRD2010/NORMA_2010_AF_GRD_V25_CLUSTER.pdf (consulta: 12 de septiembre de 2015).
31. Rubio-Terrés C, Cobo E, Sacristán JA, Prieto L, del Llano J, Badia X, por el Grupo ECOMED. Análisis de la incertidumbre en las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122: 668-74.
32. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford: Oxford University Press; 2006.
33. Sprensen J, Linde L, Ostergaard M, Hetland ML. Quality-adjusted life expectancies in patients with rheumatoid arthritis—comparison of index scores from EQ-5D, TSD, and SF-6D. *Value Health*. 2012 Mar-Apr;15(2):334-9.
34. Rozenbaum MH, Sanders EA, van Hoek AJ, Jansen AG, van der Ende A, van den Dobbelsteen G, et al. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination among Dutch infants: economic analysis of the seven valent pneumococcal conjugated vaccine and forecast for the 10 valent and 13 valent vaccines. *BMJ* 2010;340:c2509.
35. Rozenbaum MH, van Hoek AJ, Fleming D, Trotter CL, Miller E, Edmunds WJ. Vaccination of risk groups in England using the 13 valent pneumococcal conjugate vaccine: economic analysis. *BMJ*. 2012 Oct 26;345:e6879.
36. Weinblatt ME, Fleischmann R, Huizinga TW, Emery P, Pope J, Massarotti EM, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: results from the REALISTIC phase IIIb study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51: 2204-14.
37. Firestone M, Fenner-Crisp P, Barry T, Bennett D, Chang S, Callahan M, et al. *Guiding Principles for Monte Carlo Analysis*. Risk Assessment Forum. U.S. Environmental Protection Agency. EPA/630/R-97/001. Washington, March 1997.
38. Paxton P, Curran PJ, Bollen KA, Kirby J, Chen F. Monte Carlo Experiments: Design and Implementation. *Struct Equat Mod*. 2007; 8: 287-312.
39. Asseburg C, Soini E, Puolakka K, Purcaru O, Taiha M, Luosujarvi R. FR10184. Cost-effectiveness and budget impact of certolizumab pegol against the current mix of anti-tmf treatments in an outcomes-based risk-sharing scheme in finland. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: A434. doi:10.1136/annrheumdis-2013-eular1311.
40. Fust K, Parthan A, O'Sullivan AK, Bedenbaugh A. PSY13. Effect of risk-share agreements on budget impact: a case study of certolizumab pegol in the treatment of rheumatoid arthritis. *Value in Health*. 2012; 15: A100.

Impacto de un acuerdo de riesgo compartido en artritis reumatoide en España



Health Policy. 2020 Nov 16;S0168-8510(20)30281-5.
doi:10.1016/j.healthpol.2020.11.009.



Contents lists available at ScienceDirect

Health Policy

journal homepage: www.elsevier.com/locate/healthpol

Impact of a risk-sharing agreement in rheumatoid arthritis in Spain



Carlos Gustavo García-Collado^a, Juan Enrique Martínez-de-la-Plata^{c,*},
María del Mar Maldonado Montoro^b, Alberto Jiménez Morales^a,
Miguel Ángel Calleja Hernández^c, Fernando Martínez Martínez^d

^a Pharmacy Department, Hospital Virgen de las Nieves, Avenida de las Fuerzas Armadas 2, 18014, Granada, Spain

^b Laboratory Department, Hospital Clínico San Cecilio, Avenida de la Innovación, s/n, 18016, Granada, Spain

^c Pharmacy Department, Hospital Virgen Macarena, Calle Dr. Fedriani, 3, 41009 Sevilla, Spain

^d Department of Physicochemistry, School of Pharmacy, University of Granada, Spain

^e Pharmacy Department, Hospital de Poniente, Carretera de Almería, 31, 04700, El Ejido, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 25 February 2020

Received in revised form 8 October 2020

Accepted 9 November 2020

Keywords:

Risk-sharing agreement

Pay for performance

Certolizumab

Spain

Rheumatoid arthritis

ABSTRACT

Context and objective: Risk-sharing agreements (RSA) allow decision-makers to manage the uncertainty associated with effectiveness and costs of treatments. Our objective was to estimate the economic impact of RSA implementation on treatment of patients diagnosed with rheumatoid arthritis (RA) with certolizumab pegol (CZP) and assess the potential impact of alternative RSA.

Methods: Under original RSA, treatment with CZP was reimbursed when the response was optimal (DAS28 score <3.2) or satisfactory (DAS28 score ≥3.2 and reduction from baseline ≥1.2) at 12 weeks. Alternative RSA would additionally include a 50 % reimbursement for moderate responders (DAS28 score >3.2 and ≤5.1, and reduction from baseline between 0.6 and 1.2). We estimated average savings per patient for hospital's pharmacy service (HPS) at 12 weeks, taking into account the pharmacological cost of CZP. Uncertainty associated with effectiveness of CZP was assessed through 1000 Monte Carlo simulations.

Results: After 12 weeks of treatment, 57.8 % (n = 52) and 22.2 % (n = 20) of patients had optimal and satisfactory responses, respectively, and average disease activity improved by 1.77 points. Average savings for HPS amounted to 876.9€ and 706.4€ per patient under original and alternative RSA, respectively. Savings in simulated cohort reached 846.2€ and 681.8€ per patient, respectively, leading to estimated net savings for HPS of 846,209€ and 681,790€, respectively.

Conclusions: RSA implementation on patients with RA treated with CZP has generated savings and improved efficiency within HPS.

© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Access to new drugs faces different challenges that must be taken into account: a combination of high prices of new patented medicines and the uncertainty related to their clinical effectiveness and use in real life imply a dilemma for decision-makers [1]. Indeed, on the one hand, the real effectiveness of a new drug is unknown, as it may differ from the efficacy shown in clinical trials, especially when it comes to specific patient sub-populations. On the other hand, the health expenditure associated with the introduction of the new drug in the market is also uncertain, because expenditure

will depend on prescription patterns, the dimension of the target population, patients' demand, and available treatment alternatives.

An increasingly common way of dealing with these uncertainties is through the adoption of alternative financing schemes for pharmaceutical innovations, such as Risk Sharing Agreements (RSAs) [2]. RSAs are among the most commonly used financial tools in this context, and their main objective is to replace traditional payment models based on a fixed price per drug container, for alternative models where payment is linked to clinical results [3]. RSAs have been implemented for years in many high-income countries, especially when it comes to new drugs such as biological agents and other cancer-related drug therapies, drugs targeting infectious diseases (e.g. hepatitis C), rare diseases, and autoimmune diseases like rheumatoid arthritis (RA) [4,5].

RA is a chronic autoimmune disease that entails a significant human and economic burden [6]. Worldwide, its prevalence rates vary between 0.3 % and 1% [7]. In Spain, the estimated prevalence

* Corresponding author.

E-mail address: juanenriquequemartinezdelaplata@gmail.com (J.E. Martínez-de-la-Plata).

of RA is 0.8 % [8]. In addition, RA has no cure, and approximately 30 % of patients do not respond to traditional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and become candidates for biologic treatments such as tumor necrosis factor inhibitors (TNFi) [9]. In recent years, the availability of TNFi has enabled a better control of the disease, which in turn has allowed for improvements in patients' functional capacity and quality of life. For this reason, TNFi are recommended by clinical guidelines [10].

The first RSA on the treatment of RA in Spain was developed in 2013, between the University Hospital of Bellvitge (Catalonia) and the certolizumab pegol (CZP) manufacturing laboratory (UCB Pharma). CZP is a biologic TNF alpha blocker for the treatment of adult RA patients whose response to DMARDs has been inadequate. CZP was authorized by the EMA in October 2009 [11], and has been commercialized in Spain since December 2009 [12]. Efficacy data from three pivotal trials (RAPID-1, RAPID-2, and FAST4WARD) showed that most patients treated with CZP were good responders at 12 weeks of treatment [13–16]. Furthermore, fast improvements in physical function and in symptom reduction were able to predict satisfactory results in the long run [17–19]. Hence, as the decision to continue treatment with CZP depends on the results at week 12, the RSA stated that the laboratory would refund all CZP doses provided to patients who did not reach an optimal or satisfactory clinical response at that time. This agreement has already been implemented in several hospitals across 9 Autonomous Communities in Spain [20].

In 2016, the expected economic impact of this RSA was assessed in a cohort of 81 patients [21]. However, nowadays, there are real effectiveness data regarding the CZP treatment in a larger population of patients. Therefore, the objective of this study was to assess the real economic impact associated with the implementation of the current RSA in a sample of RA patients treated with CZP in Spain, and to assess the potential impact of an alternative RSA.

2. Methods

2.1. Patients

We used data from a cross-sectional study carried out in 2017 on a sample of 138 patients distributed across 19 Spanish hospitals where the original RSA had been implemented on adult patients diagnosed with moderate to severe RA. All patients were treated with CZP after an inadequate response to DMARDs, including methotrexate.

2.2. Clinical effectiveness criteria

The clinical effectiveness measure was the Disease Activity Score (DAS), which is a continuous measure of RA disease activity that combines information from swollen joints, tender joints, acute phase response, and general health. Specifically, we used the DAS28, a validated simplified instrument that takes into account 28 specific joints [22,23], and is one of the most employed scores both in clinical studies and in daily clinical practice [23].

DAS28 scores are interpreted as follows: a DAS28 score > 5.1 indicates high disease activity; a DAS28 score between 3.2 and 5.1 indicates moderate disease activity; and a DAS28 score < 3.2 indicates low disease activity. Moreover, a DAS28 score under 2.6 indicates remission, and a reduction of 1.2 points or more indicates a significant modification of disease activity [24].

2.3. RSA effectiveness criteria in the compared alternatives

Under the current RSA (hereafter option A), the payer pays the full treatment with CZP at week 12 if the patient's response is optimal or satisfactory. The response is considered optimal when the DAS28 score at 12 weeks is < 3.2. Furthermore, the response is considered satisfactory when the DAS28 score at 12 weeks is above 3.2 and reduction in the DAS28 score from baseline to 12 weeks is at least 1.2 points [25].

A limitation of option A is that the scheme may not reimburse treatments that are satisfactory from a clinical viewpoint, such as patients who start from a high disease activity level and achieve a moderate reduction in the DAS28 score after treatment. Therefore, we proposed an alternative RSA (hereafter option B), which follows the same rules as option A plus the reimbursement of the 50 % of the treatment costs at week 12 if: 1) the DAS28 score is > 3.2 and ≤ 5.1 and 2) reduction from baseline is between 0.6 and 1.2 points (Fig. 1), according to the response criteria defined by van Riel (2016) (details in Table 1) [26].

2.4. Perspective and time horizon

The cost analysis was carried out from the perspective of the hospital's pharmacy service. Hence, only pharmaceutical costs were included. The time horizon of the model was 12 weeks, as stated in the RSA, and therefore no annual discount rate was applied.

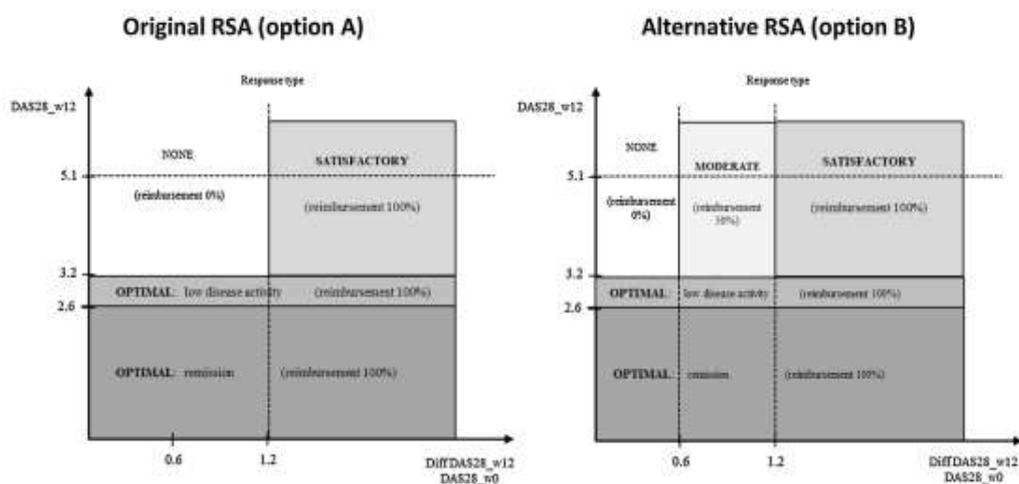


Fig. 1. RSA designs for CZP.

Table 1
Clinical evolution of the patients who completed 12 weeks of treatment with CZP (n = 90).

DAS28	Baseline		Week 12	
	n	%	n	%
Low disease activity: DAS28 ≤ 3.2	5	5.56 %	54	60.00 %
Moderate disease activity: 3.2 < DAS28 ≤ 5.1	52	57.78%	30	33.33%
High disease activity: DAS28 > 5.1	33	36.67 %	6	6.67 %

2.5. Costs

Costs were expressed in 2018 euros and refer to CZP acquisition costs. Given that CZP is a drug for hospital use, the cost for the hospital's pharmacy service is its ex-factory price (EFP) minus the mandatory discount set by the Royal Decree-Law (RDL) 8/2010 [27]. EFPs were obtained from the Drug catalog of the General Council of Pharmaceutical Associations of Spain [28]. The cost of treatment with CZP up to week 12 was calculated according to the recommended dose regimen in the summary of product characteristics (400 mg at weeks 0, 2 and 4, followed by 200 mg every 2 weeks) [11]. The estimated cost of treatment at week 12 was 4,384.50 euros per patient.

In accordance with our RSA rules, CZP doses were imputed a zero cost in case of treatment failure at week 12 (i.e. no optimal or satisfactory DAS28 score response was achieved at week 12). Under option B, the cost imputed at week 12 was 2,192.25 euros per patient for moderate responders (50 % of full cost).

2.6. Analysis

The budget impacts for the hospital's pharmacy service were assessed based on clinical responses and the conditions of each RSA.

Due to the uncertainty associated with CZP effectiveness in our reduced cohort of patients (n = 97), we performed a simulation to provide more robust results of what could be expected if the RSA were to be implemented on a larger population. 1000 Monte Carlo simulations were carried out using Microsoft Excel. The outcomes of the simulated population were based on the efficiency results of the RA patients who completed 12 weeks of treatment with CZP. Each simulation calculated the DAS28 score at week 0, and the difference in the DAS28 score between week 0 and week 12. Moreover, the DAS28 score at week 0 was adjusted following a normal distribution (mean: 4.82, standard deviation: 1.03). Furthermore, the difference in the DAS28 score was adjusted following a uniform distribution between 1.77 and 5.1. Finally, we estimated the net budget impact that each RSA (option A and option B) represented for the hospital's pharmacy service, compared with the absence of an RSA.

3. Results

3.1. Structure of the model

The structure of the study is shown in Fig. 2. Of the 138 patients who participated in the cross-sectional study, data was incomplete in 41 patients. Therefore, the data from 97 adult patients (distributed across 18 hospitals in Spain) were considered for this research. After 12 weeks of treatment, 72 patients showed an adequate response, whereas the remaining patients showed an inadequate response, either in terms of DAS28 (n = 28) or because

Table 2
Response after 12 weeks of treatment with CZP, and DAS28 score variation, in patients who completed 12 weeks of treatment (n = 90).

Response	n	%	Variation in DAS28 (SD)
Optimal	52	57.8 %	2.25 (1.14)
Optimal (remission)	32	35.6 %	2.62 (0.11)
Optimal (low disease activity)	20	22.2 %	1.66 (0.95)
Satisfactory	20	22.2 %	1.93 (0.59)
Optimal or satisfactory	72	80.0%	2.16 (1.03)
Suboptimal	18	20.0%	0.21 (0.84)
Total	90	100%	1.77 (1.26)

they prematurely discontinued treatment due to adverse events or other causes (n = 7).

3.2. Clinical evolution

At baseline, only 5.56 % of the patients had low disease activity. After 12 weeks of treatment with CZP, this percentage increased to 60.00 %. Moreover, the proportion of patients with high disease activity level decreased from 36.67 % in week 0–6.67% in week 12 (Table 1).

Under option A, after 12 weeks of treatment with CZP, 52 patients (57.8 %) showed an optimal response (32 in remission, and 20 with low disease activity level), and 20 patients (22.2 %) showed a satisfactory response. Between week 0 and week 12, disease activity level improved on average by 1.77 points in the DAS28 score (Table 2), with a higher average reduction among worse responders.

3.3. Economic impact of the RSAs

Option A generated average financial savings for the hospital's pharmacy service of 876.90 euros per patient (CI95 %: 512.53€ to 1,241.27€), whereas option B would generate average savings of 706.39 euros per patient (CI95 %: 394.80€ to 1,017.99€) given that additional treatment doses would be reimbursed under this RSA option. Therefore, option A and B implied cost savings of 20.00 % and 16.11 %, respectively, in comparison to the cost of the treatment under no RSA (Table 3). In the sample of patients who completed 12 weeks of treatment with CZP (n = 90), total estimated savings reached 78,921.00 euros under option A, and would have reached 63,575.25 euros under option B.

Under the assumption that the hospital's pharmacy service does not reimburse cases of treatment discontinuation (7 patients in our sample), savings amounted to 1,163.23 euros and 1,006.65 euros per patient under option A and option B, respectively. Accordingly, total savings generated by the patients in our sample (n = 97) amounted to 113,997.00 euros and 98,651.25 euros, respectively.

3.4. Simulated cohort of RA patients

Our simulated cohort of 1000 RA patients showed that 71 % had an optimal response, 9.7 % had a satisfactory response, and 19.3 % had a suboptimal response. Average reduction in the DAS28 score was 3.25 points (SD: 2.17). The worse the response to treatment, the higher the reduction in the DAS28 score.

With regards to the economic impact of RSAs in this simulated cohort, average savings for the hospital's pharmacy service amounted to 846.21 euros per patient (CI95 %: 738.91€ to 953.51€) under option A, and to 681.79 euros per patient (CI95 %: 590.57€ to 773.01€) under option B. Therefore, option A and B implied cost savings of 19.30 % and 15.55 %, respectively, in comparison to the cost of the treatment under no RSA (Table 3).

These results imply that if the RSA were applied to a cohort of 1000 patients, net savings for the hospital's pharmacy service

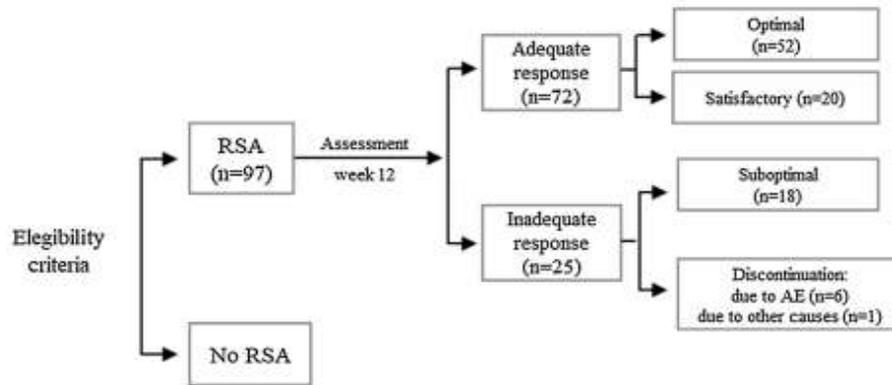


Fig. 2. Structure of the study.

Table 3 Average economic impact per patient under each RSA at 12 weeks of treatment with CZP.

90 PATIENTS				
	RSA Option A		RSA Option B	
	Mean	SD	Mean	SD
Costs without RSA	4,384.50 €	0.00 €	4,384.50 €	0.00 €
Costs with RSA	3,507.60 €	1,763.65 €	3,678.11 €	1,499.82 €
Difference (savings)	876.90 €	1,763.65 €	706.39 €	1,499.82 €
Difference (% savings)	20.00 %	–	16.11 %	–
SIMULATED COHORT 1000 PATIENTS				
	RSA Option A		RSA Option B	
	Mean	SD	Mean	SD
Costs without RSA	4,384.50 €	0.00 €	4,384.50 €	0.00 €
Costs with RSA	3,538.29 €	1,731.22 €	3,702.71 €	1,471.80 €
Difference (savings)	846.21 €	1,731.22 €	681.79 €	1,471.80 €
Difference (% savings)	19.30 %	–	15.55 %	–

would amount to 846,208.50 euros and 681,789.75 euros under option A and option B, respectively.

4. Discussion

RSAs are an increasingly used innovative financial tool whose purpose is to control the uncertainty associated with the effectiveness and/or real safety of new healthcare interventions, especially in early stages of adoption. Under an RSA, different healthcare stakeholders become jointly responsible for the success and risks associated with a new treatment, which may favor access to innovation, savings generation, rationalization of public expenditure on health, and efficiency in the healthcare system [2]. In this sense, RSAs are aligned with the current trend towards financial schemes based on the value of innovations [29]. Their main shortcoming is that they carry certain negotiation, implementation and monitoring costs, and that their success depends on the good structure of their initial design [30,31].

Currently, different countries like Italy, the United Kingdom, the United States, or Australia have used performance-based agreements [4,32]. In Spain, where healthcare reimbursement decisions are regionally decentralized, different pilot projects have been carried out since 2011 to assess the convenience of paying for pharmaceutical innovations on the basis of their clinical outcomes. Specifically, Catalonia and Andalusia are the two regions with the most experience in RSAs [33,34].

Unfortunately, ex-post evaluations of the economic impact of the RSAs are not usually carried out [31]. In Spain, one of the few studies that has been published concerns a pilot study carried out in Catalonia, where an RSA was implemented on the use of gefi-

tinib for the treatment of a type of non-small cell lung cancer [35]. The results of this study showed that the RSA on gefitinib generated average savings of 880 euros per patient and total savings of approximately 36,000 euros for the regional health system (a 4.15 % reduction in the cost of the overall treatment).

In this context, our study is one of the few studies that present real data regarding the implementation of an RSA in Spain, in this case for CZP in the treatment of RA. Catalonia was the first Spanish region to implement this innovative financing scheme for CZP (option A in our analysis), and was then followed by eight other Autonomous Communities [36]. Our findings show that, under the current RSA (option A), the savings generated for the hospital's pharmacy service are equivalent to the amount needed to pay for the treatment of around 20 % more RA patients than under no RSA. Our findings also corroborate the usefulness and convenience of performance-based agreements, which allow managing uncertainty associated with the real effectiveness of a new drug providing the payer with risk coverage. Another study described the implementation and results of an RSA on enzyme replacement therapy for lysosomal diseases in Spain [37]. According to the RSA, as the new therapy was efficient for every patient, the hospital had to pay for the whole treatment. However, the authors concluded that the RSA allows managing uncertainty surrounding the effectiveness of new drugs, including those for rare diseases.

In this analysis we compared the savings generated for the hospital's pharmacy service under the current RSA (option A, an "all or nothing" type scheme), with those of a hypothetical alternative scheme (option B) under which moderate clinical responses would entail a 50 % reimbursement of the treatment. Although option B generated less economic savings (16 %), it can a priori be considered

more in line with performance-based financing schemes, compared to option A.

It must be noted that our analysis aimed to complement the results from the prior analysis, which was based on preliminary results [21]. The former model assessed the economic impact of the conventional RSA (option A) on a cohort of 81 patients treated with CZP across different Spanish hospitals. The authors concluded that the RSA would generate annual average savings of 866 euros per patient (a 7% reduction in treatment costs).

Other studies have shown that significant savings were generated by the implementation of RSAs on the use of CZP in Finland, the United States (US), and France [38–40]. The Finnish study modelled the cost-effectiveness of a hypothetical RSA from a social perspective and a 5 year time horizon, compared to a mix of available biological agents and using the ACR20 criteria as the main outcome measure. The study concluded that CZP was cost-effective, as it increased quality of life and reduced the average cost per patient by 7866 euros per year. The RSA would allow reducing the annual expenditure between 1.7 % in 2015 and 5.6 % in 2019, which was equivalent to financing the treatment of 6% more RA patients [38]. The US study assessed the implementation of a hypothetical RSA on a population of 50 million insured patients who were naive to other TNFi, and showed that the scheme would generate savings of 3.6 million dollars on the first year and 2 million dollars on the second and third years [39]. Finally, the French study compared the cost-effectiveness of a treat-to-target strategy vs. the current clinical practice with CZP in RA patients in the context of an RSA. The first therapeutic alternative consisted of using CZP and switching to a second-line TNFi in case of a lack of response in a hypothetical cohort of patients, while the second one was based on the records from the principal health insurance database. The researchers concluded that the treat-to-target strategy provided better outcomes and higher costs, which could be offset by implementing an RSA [40].

Our study is not without limitations. First, even if real effectiveness data was used in our model, our sample was small and only included TNFi-naïve patients in Spain. Second, the model was a simplified version of reality, as it did not consider the real complexity involved in RA therapeutic decision making. Third, as the actual dose in the cross-sectional study was not available, we considered the recommended dose in the summary of product characteristics. Further studies are needed to complement our analysis, using a larger sample that would also include patients switching from other biologics to CZP. The model would also be improved, assessing the long-term impact of the RSA and considering different therapeutic alternatives, final clinical endpoints, and adverse events. Likewise, including direct healthcare costs other than pharmaceutical costs and non-healthcare costs into the model would be desirable.

In general, the healthcare system should take advantage of the strengths of result-based agreements in order to associate the reimbursement of new drugs to their real value. For this, agreements must be designed, implemented, and evaluated in an appropriate manner, that is, following adequate methodological practices [31]. Instrumental aspects include adequate information and follow-up systems with rapid access to homogeneous and validated clinical and economic data. Key organization aspects include involving a multidisciplinary team in the design of the RSA, the availability of financial funds to carry out the RSA, and a legal framework aligned with local legislation [35]. Ideally, RSAs should be assessed from a social perspective and in the long run, and should include patient reported outcomes. Patient engagement and shared decision making are crucial not only when deciding upon the most adequate treatment, but also when assessing the results of the treatment from a clinical and a financial viewpoint [41].

5. Conclusions

This study sheds light on the savings that have been generated within the hospital's pharmacy service under the current RSA for the treatment of RA patients with CZP in Spain. Beyond isolated pilot experiences, the implementation of performance-based financial schemes is a way of introducing continuous evaluation in healthcare management. Adequately designed and evaluated RSAs may be relevant instruments for reaching efficiency in the healthcare system.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that there is no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of the research reported and there is not any competing financial interest in relation to the work described in this article.

Acknowledgments

The participating investigators of the Study Group Ariesgo collected data. They were Rosa García Portales, José Manuel Fernández Ovies, Antonio Fernández Nebro, Isabel Muñoz, Jose María Salazar, José Luis Álvarez, Juan Francisco Rangel, Manuel Romero, Florentina Horno, Juan Povedano, Javier Bautista, Juan Povedano, Gabriel Ramírez, Enrique Raya, Sara Marsall, Julio Martínez Cutilas, Raimón Sanmartí, Ramón Casabona, Inés Gozalo, José Miguel Ruiz, Tomás Casasin, Nuria San Juan, Azucena Hernández, Paloma Moya, María Luisa González, Mercedes Morcillo Valle, Susana Sánchez, Hospital de Torrejón: Alejandro Prada, Lorena Morales, Jose Ramon Lamua, Federico Tutau, Indalecio Monteagudo, María Sanjurjo, Alejandro Balsa, Alicia Herrero, José Luis de Pablos, Jose Miguel Ferrari, Txaro García de Vicuña, Alberto Morell, Ginés Sanchez Nuevas, Ana Valladolid.

References

- [1] Ferrario A, Kanavos P. Dealing with uncertainty and high prices of new medicines: a comparative analysis of the use of managed entry agreements in Belgium, England, the Netherlands and Sweden. *Soc Sci Med* 2015;124:39–47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2014.11.003>.
- [2] Patkiewicz TJ, Traulsen JM, Holm-Larsen T. Risk-sharing agreements in the EU: a systematic review of major trends. *Pharm Open Access* 2018;2:109–23. <http://dx.doi.org/10.1007/s41669-017-0044-1>.
- [3] Puig-Junoy J, Meneu R. Aplicación de los contratos de riesgo compartido a la financiación de nuevos medicamentos. *Gestión Clínica y Sanitaria* 2005;7:88–94.
- [4] Ferrario A, Arāja D, Bochenek T, Čatič T, Dankó D, Dimitrova M, et al. The implementation of managed entry agreements in central and Eastern Europe: findings and implications. *Pharmacoeconomics* 2017;35:1271–85. <http://dx.doi.org/10.1007/s40273-017-0559-4>.
- [5] Yu JS, Chin L, Oh J, Farias J. Performance-based risk-sharing arrangements for pharmaceutical products in the United States: a systematic review. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23:1028–40. <http://dx.doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.10.1028>.
- [6] Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Clin Epidemiol Res* 2014;73. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204627>.
- [7] WHO. Chronic rheumatic conditions. WHO n.d. <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/> (accessed July 29, 2019).
- [8] Merino M, Ivanova Y, Gómez-García T, Hidalgo-Vega Á, Díaz González F, García de Vicuña R, et al. Proyecto SROI-AR Impacto clínico, asistencial, económico y social del abordaje ideal de la artritis reumatoide en comparación con el abordaje actual. Madrid: Fundación Weber 2019.
- [9] Chaabo K, Kirkham B. Rheumatoid arthritis – Anti-TNF. *Int Immunopharmacol* 2015;27:180–4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2015.04.051>.
- [10] González-Álvarez I, Martínez-Fernández C, Dorantes-Calderón B, García-Vicuña R, Hernández-Cruz B, Herrero-Ambrosio A, et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2015;54:1200–9. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keu461>.

- [11] Ficha técnica o resumen de las características del producto. Cimzia, 200 mg solución inyectable. n.d.
- [12] AEMPS. CIMA: Centro de información de medicamentos n.d. <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/lista.html> (accessed September 11, 2018).
- [13] Mease PJ. Certolizumab pegol in the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review of its clinical efficacy and safety. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:261–70. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq285>.
- [14] Keystone E, van der Heijde D, Mason D, Landewé R, Vollenhoven RV, Combe B, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008;58:3319–29. <http://dx.doi.org/10.1002/art.23964>.
- [15] Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijckens K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:797–804. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.101659>.
- [16] Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:805–11. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.099291>.
- [17] Keystone EC, Curtis JR, Fleischmann RM, Furst DE, Khanna D, Smolen JS, et al. Rapid improvement in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis following certolizumab pegol treatment predicts better long-term outcomes: post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2011;38:990–6. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.100935>.
- [18] Sarzi-Puttini P, Filippucci E, Adams S, Meroni PL, Batticciotto A, Idolazzi L, et al. Clinical, ultrasound, and predictability outcomes following certolizumab pegol treatment (with methotrexate) in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: 52-Week results from the CZP-SPEED study. *Adv Ther* 2018;35:1153–68. <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-018-0751-8>.
- [19] van der Heijde D, Keystone EC, Curtis JR, Landewé RB, Schiff MH, Khanna D, et al. Timing and magnitude of initial change in disease activity score 28 predicts the likelihood of achieving low disease activity at 1 year in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol: a post-hoc analysis of the RAPID 1 trial. *J Rheumatol* 2012;39:1326–33. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.111171>.
- [20] Acuerdos de Riesgo compartido con punto de corte para la evaluación de resultados. *Diariomedico.com*; 2016 (accessed September 17, 2018) <https://www.diariomedico.com/especiales/aniversarios/xxiv/acuerdos-de-riesgo-compartido-con-punto-de-corte-para-la-evaluacion-de-resultados.html>.
- [21] Calleja MA, Martín Mola E, García Collado C, Rubio-Terrés C, Rubio-Rodríguez. Análisis del impacto económico del acuerdo de riesgo compartido clínico (ARCC) con certolizumab pegol (Cimzia®) para el tratamiento de la artritis reumatoide. *Rev Esp Econ Salud* 2016;11:92–105.
- [22] Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44–8.
- [23] Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:960–77. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210715>.
- [24] Keystone EC, Combe B, Smolen J, Strand V, Goel N, van Vollenhoven R, et al. Sustained efficacy of certolizumab pegol added to methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: 2-year results from the RAPID 1 trial. *Rheumatology* 2012;51:1628–38. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes082>.
- [25] van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996;39:34–40.
- [26] van Riel PL, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:S40–4.
- [27] BOE Num 126. Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. n.d.
- [28] Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot Plus 2.0 Base de Datos de Medicamentos n.d. <https://botplusweb.portalafarma.com/botplus.aspx>.
- [29] Paris V, Belloni A. Value in pharmaceutical pricing; 2013. <http://dx.doi.org/10.1787/5k43jc9v6kx-en>.
- [30] Gonçalves FR, Santos S, Silva C, Sousa G. Risk-sharing agreements, present and future. *Ecancermedicalscience* 2018;12:823. <http://dx.doi.org/10.3332/ecancer.2018.823>.
- [31] Garrison LP, Towse A, Briggs A, de Pouvourville G, Grueger J, Mohr PE, et al. Performance-based risk-sharing arrangements—good practices for design, implementation, and evaluation: report of the ISPOR good practices for performance-based risk-sharing arrangements task force. *Value Health* 2013;16:703–19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.04.011>.
- [32] Carlson JJ, Chen S, Garrison LP. Performance-based risk-sharing arrangements: an updated international review. *Pharmacoeconomics* 2017;35:1063–72. <http://dx.doi.org/10.1007/s40273-017-0535-z>.
- [33] AIMFA A. Acuerdos de riesgo compartido “Estado del Arte.” *Agrupación de Investigación y Marketing Farmacéutico*; 2016 (accessed January 10, 2017) <http://www.aimfa.es/acuerdos-de-riesgo-compartido-estado-del-arte/>.
- [34] Rojas García P, Antoñanzas Villar F. Los contratos de riesgo compartido en el Sistema Nacional de Salud: percepciones de las profesionales sanitarias. *Rev Esp Salud Pública* 2018;92.
- [35] Clapes A, Gasol M, Cajal R, Segú I, Crespo R, Mora R, et al. Financial consequences of a payment-by-results scheme in Catalonia: gefitinib in advanced EGFR-mutation positive non-small-cell lung cancer. *J Med Econ* 2017;20:1–7. <http://dx.doi.org/10.1080/13696998.2016.1215991>.
- [36] DiarioFarma. UCB ha firmado 38 acuerdos de riesgo compartido en nueve autonomías. *DiarioFarma* 2015 (accessed September 10, 2018). <https://www.diariofarma.com/2015/10/07/ucb-ha-firmado-38-acuerdos-de-riesgo-compartido-en-nueve-autonomias>.
- [37] Solsona MDE, Miñana IV, Andrés JLP. Implantación y resultados de un programa de riesgo compartido para terapias de sustitución enzimática en enfermedades de depósito lisosomal. *Farmacia Hospitalaria: órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria* 2020;44:10–5.
- [38] Soini E, Asseburg C, Taiha M, Puolakka K, Purcaru O, Luosujärvi R. Modeled health economic impact of a hypothetical certolizumab pegol risk-sharing scheme for patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis in Finland. *Adv Ther* 2017;34:2316–32. <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-017-0614-8>.
- [39] Fust K, O'Sullivan AK, Bedenbaugh A. Effect of risk-share agreements on budget impact: a case study of CZP in the treatment of rheumatoid arthritis. *PSY13. Value Health* 2012;15:A100.
- [40] Fagnani F, Pham T, Claudepierre P, Berenbaum F, De Chalus T, Saadoun C, et al. Modeling of the clinical and economic impact of a risk-sharing agreement supporting a treat-to-target strategy in the management of patients with rheumatoid arthritis in France. *J Med Econ* 2016;19:812–21. <http://dx.doi.org/10.1080/13696998.2016.1176576>.
- [41] Mathews AI, Coleska A, Burns Pb, Chung Kc. The evolution of patient decision-making regarding medical treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:318–24. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22688>.