

**UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE CIENCIAS ECONÓMICAS Y
EMPRESARIALES
DEPARTAMENTO DE ECONOMIA APLICADA**



**ENSAYOS SOBRE POLÍTICAS DE SALUD
PÚBLICA, REGULACIÓN ECONÓMICA DE
MEDICAMENTOS Y EVALUACIÓN
ECONÓMICA**

Tesis Doctoral

JAIME ESPIN BALBINO

GRANADA, MARZO 2011

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Jaime Espín Balbino
D.L.: GR 3136-2011
ISBN: 978-84-694-3612-7

ENSAYOS SOBRE POLÍTICAS DE SALUD PÚBLICA, REGULACIÓN ECONÓMICA DE MEDICAMENTOS Y EVALUACIÓN ECONÓMICA

Tesis Doctoral que presenta el doctorando Jaime Espín Balbino para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Granada

Granada, a 7 de Marzo de 2011

EL DOCTORANDO

Jaime Espín Balbino

Licenciado en Derecho

Master en Economía de la Salud y Dirección de Organizaciones Sanitarias

Profesor de la Escuela Andaluza de Salud Pública

EL DIRECTOR DE LA TESIS

Prof. Dr. Jose Jesús Martín Martín

Profesor Titular del Departamento de Economía Aplicada

Universidad de Granada

Profesor Asociado de la Escuela Andaluza de Salud Pública

AGRADECIMIENTOS

La realización de una tesis doctoral es un trabajo de investigación complejo, principalmente por el tiempo y dedicación invertida en él, en el que el doctorando requiere de un apoyo constante de compañeros, familiares y amigos. Sin ellos, y sin sus aportaciones, seguro que el trabajo nunca llegaría a finalizarse. Es por ello que considero esta parte de agradecimientos un capítulo obligado y necesario de cualquier tesis doctoral.

En primer lugar quisiera agradecer al Prof. José Jesús Martín Martín por su apoyo en la concreción de esta tesis doctoral, y especialmente por el gran impulso que le ha dado en esta última etapa. Sus comentarios, revisiones y conversaciones le aportan un valor añadido a este conjunto de investigaciones que aquí se recogen. Igualmente quisiera agradecer a la Profesora Puerto López por su ayuda incondicional durante la preparación de esta tesis doctoral.

Dos son las personas que, sin duda, más han influido en que una de mis principales líneas de trabajo actuales sea las políticas farmacéuticas, eje central de algunas de las investigaciones incluidas en esta tesis doctoral. En primer lugar, José Martínez Olmos, profesor de la EASP y actualmente en el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, que tutorizó mis primeros trabajos en este ámbito. En segundo lugar, el Prof. Joan Rovira, con el que he tenido la oportunidad (y suerte) de trabajar desde el año 2006 y al que considero un referente en todo mi trabajo en esta materia. Es, además de maestro, amigo.

Por el camino, muchos grandes colaboradores y amigos han sido importantes para llegar hasta este momento. El Prof. Panos Kanavos, de la London School of Economics, gran experto en la materia y con el que he tenido el privilegio de colaborar muy estrechamente en estos últimos años; Claudia Habl y Sabine Vogler, del Instituto Austriaco de Salud, con las que he tenido la suerte de compartir proyectos europeos; Stefaan Van der Spiegel, de la Comisión Europea, con el que hace unos años tuve la suerte de colaborar y al que agradezco su gran apoyo; y James Fitzgerald y Nelly Marin, de la Organización Panamericana de la Salud, con los que últimamente he tenido la

oportunidad de colaborar en labores de investigación y editando documentos para esta institución.

Fuera del mundo de los temas de esta tesis, pero aún dentro del mundo académico quiero agradecer el apoyo del Prof. Juan Antonio Roca, del Departamento de Derecho Mercantil de la Universidad de Granada, con el que inicié mis estudios de doctorado.

La última parte del agradecimiento queda siempre reservado a la familia, porque a ella es a la que le he robado tiempo para que este trabajo concluyera. Mis padres, esposa e hijos siempre están ahí apoyando y, sin duda, sin ellos nada de esto hubiera salido adelante.

ENSAYOS SOBRE REGULACIÓN ECONÓMICA DE LOS MEDICAMENTOS Y LA SALUD PÚBLICA

Resumen	9
Introducción	11
Objetivos	13
Discusión conjunta de los resultados obtenidos en los distintos trabajos	17
CAPITULO I	
Temática: Políticas de Salud Pública	21
Pandemic influenza control in Europe and the constraints resulting from incoherent public health laws	23
CAPITULO II	
Temática: Políticas Farmacéuticas y Regulación Económica de los Medicamentos	47
Acceso, financiación y regulación económica de los medicamentos	49
Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information (PPRI) – new PPRI analysis including Spain	73
La regulación económica de los medicamentos y el comercio paralelo en la Unión Europea	101
Esquemas innovadores de mejora de acceso al mercado de nuevas tecnologías: acuerdos de riesgo compartido.	121
CAPITULO III	
Temática: Evaluación Económica de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias	143
Ketone monitoring in young people with type 1 diabetes: Multi-parameter evidence synthesis and cost-effectiveness analysis	145
Conclusiones	171
Perspectiva y líneas futuras de investigación	175

Resumen

Las políticas en salud pública y de regulación económica de los medicamentos constituyen el eje principal de un conjunto de estudios sobre los que he realizado mis investigaciones y publicaciones en los últimos años, siendo estas el cuerpo principal de esta tesis doctoral.

Las políticas de salud pública en el contexto europeo requieren, sin duda, de una mayor coordinación que permitan afrontar situaciones globales y no solo nacionales, como ha sido el caso de la situación de alarma ante una posible pandemia mundial de gripe. Nuestro estudio ha demostrado la necesidad de revisar el importante papel de las legislaciones nacionales en materia de salud pública, teniendo en cuenta, por ejemplo, la disparidad de poderes asignados a las autoridades gubernamentales para que la población siga cierta pautas (por ejemplo, vacunación masiva), así como la necesidad de corregir ciertas incongruencias detectadas (capítulo I).

En segundo tema clave de esta tesis abarca el tema de las políticas farmacéuticas, donde el acceso a los medicamentos de un modo equitativo y solidario para toda la población es uno de los objetivos clave de todos los sistemas sanitarios. Para ello, los gobiernos han diseñado un conjunto de políticas farmacéuticas (algunas con medidas que cubren la oferta y otras la demanda, como se clasifican desde la economía) que permitan alcanzar los objetivos previamente marcados, aunque hay que comentar que, de modo global, los resultados no son tan halagüeños como inicialmente estaban diseñados debidos a la dificultad que tiene gran parte de la población al acceso a medicamentos esenciales (capítulo II.1).

En Europa, la regulación económica de los medicamentos tienen un amplio recorrido histórico y casi todos los países tiene un control directo o indirecto de los precios de los medicamentos, así como una amplia cobertura en la financiación o reembolso. Son sistemas complejos, con una capacidad enorme de copiar las medidas implementadas por otros países, pero sin haberse producido antes una adaptación y una evaluación de los resultados de la política farmacéutica a implementar. Existe, asimismo, una

convergencia de precios de los medicamentos en el contexto europeo, en parte producido por la práctica legal del comercio paralelo (capítulo II. 2 y 3).

En los últimos años están nuevas prácticas en las políticas farmacéuticas intentando buscar un equilibrio razonable en el gasto farmacéutico de los últimos años que ha ido aumentando en cifras de dos dígitos. Algunos países han introducido prácticas innovadoras, como el uso de los acuerdos de riesgo compartido, instrumentos que, por un lado, puede ayudar a la sostenibilidad del sistema, y por otro, puede ayudar a medir los resultados obtenidos (capítulo II.4).

Por último, esta tesis trabaja donde unos de las ramas de la economía de la salud que más trascendencia está teniendo en los últimos años: la evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias. En este caso hemos incluido una publicación, actualmente en fase de revisión, en la que se comparan dos alternativas (tiras reactivas de sangre v. orina) para evitar una patología (cetoacidosis). El resultado y las conclusiones nos abren el debate de que es una tecnología eficiente de acuerdo a un umbral previamente determinado.

Introducción

La presente tesis doctoral recopila algunos trabajos de investigación y publicaciones que he ido realizando en los últimos años de mi carrera profesional e investigadora en los temas de salud pública, políticas farmacéuticas y regulación económica de medicamentos y evaluación económica.

Las políticas de salud pública, constituye, sin duda, el eje transversal de la mayoría de mis estudios y proyectos de investigación debido a mi carrera profesional ha sido desarrollada en los últimos diez años, como profesor, en la Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP). Diversos han sido los trabajos realizados en este campo, pero para esta tesis doctoral hemos seleccionado uno de mis últimos artículos, publicado en la revista *BMC Public Health*, referido a la coordinación y desarrollo de legislaciones nacionales en Europa en materia de salud pública en el contexto de una posible pandemia. Este artículo viene a cubrir un vacío analítico de derecho comparado de las legislaciones europeas en materia de salud pública en un aspecto concreto (actuación en caso de pandemia y el papel de la legislación como instrumento el control de la enfermedades en Europa), aspecto que hasta ahora tratado de modo superficial y que esta publicación cubre de un modo más detallado y complejo. Destacar, asimismo, que la publicación de este artículo es el resultado de la participación en un proyecto europeo, dentro del Programa de Salud Pública, liderado por la Universidad de Hertfordshire (Reino Unido), con otras instituciones europeas como la *London School of Hygiene and Tropical Medicine*, la *Technische Universität Dresden*, la Universidad de Toulouse, y la Escuela Nacional de Salud Pública de Lisboa.

Las políticas farmacéuticas y la regulación económica de medicamentos han constituido en los últimos años mi campo de especialización. Si bien es un tema en el cual inicié mis primeras investigaciones en el año 2003, con la publicación de un libro monográfico en el 2004, han sido los últimos años donde mi producción científica ha sido más prolija. En este sentido, para esta tesis doctoral se han seleccionado cuatro

artículos, dos publicados en revistas con factor de impacto y/o indexadas y otros dos publicados como capítulos de libros. Los artículos plantean temáticas diversas aunque teniendo como tema clave las políticas farmacéuticas: un artículo centra su objetivo en el acceso y financiación de medicamentos en el contexto internacional, centrado principalmente en países de renta media y baja; dos artículos, centrados en el contexto europeo, realizan un análisis sobre los distintos sistemas de precios y reembolso de medicamentos y el comercio paralelo; y por último, un artículo analiza la situación internacional de los contratos de riesgo compartido de medicamentos y tecnologías sanitarias y plantea el debate sobre su posible utilización en España. Todas estas publicaciones son el resultado de mis colaboraciones internacionales, principalmente con la Comisión Europea, a través de la Dirección General de Empresa e Industria; con la Organización Mundial de la Salud, a través del proyecto *WHO/HAI Project on Medicine Prices and Availability*; y con la Organización Panamericana de la Salud, de la que soy miembro de sus grupo de expertos en políticas farmacéuticas

El último de los temas que están recogidos en esta tesis y que también ha constituido un ámbito de mi desarrollo profesional ha sido la evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias. En este campo he recibido formación específica en instituciones internacionales de prestigio y en esta tesis hemos decidido incluir un artículo que actualmente está en fase de revisión en la revista *Medical Decision Making*. El artículo realiza una evaluación económica de dos tecnologías sanitarias (tiras reactivas para muestra de sangre v. orina) para la diagnosticar y evitar cetoacidosis diabética.

Objetivos

La regulación de la salud pública es un elemento clave en el control de la difusión de las enfermedades. Las recientes alertas y situaciones de emergencia surgidas a raíz de brotes de virus de gripe como H5N1 (o los ya olvidadas H1N1 o SARS) han evidenciado la necesidad de contar con legislaciones nacionales en salud pública que sean capaces de responder antes las necesarias situaciones de coordinación global de una manera coherente. En este sentido, nuestra publicación en este campo (capítulo I) ha tenido como objetivo el conocer como las legislaciones europeas han apoyado a los planes estratégicos nacionales de preparación ante situaciones de pandemia y si las diferencias en la regulación pueden afectar o no al control coordinado necesario.

En los trabajos realizados sobre las políticas farmacéuticas (Capítulo II) el objetivo global ha sido conocer, analizar y evaluar el impacto que han tenido la implementación de las distintas prácticas e instrumentos diseñados por los decisores políticos para mejorar el acceso a los medicamentos a toda la población y a la vez controlar el aumento del gasto farmacéutico, siempre de un modo coordinado con las políticas industriales. Desgraciadamente no existe, como práctica habitual, la de evaluar los resultados de algunas de las políticas farmacéuticas implementadas, con lo que la parte de evaluación de impacto ha sido siempre complicada de completar. Varios pueden ser los motivos para que exista esta falta de evaluación: en primer lugar, muchas de las políticas farmacéuticas tienen un periodo de diseño, desarrollo e implementación mayor que el ciclo político durante el que fue diseñado, lo que a veces suele conducir a cambiar en el diseño o implementación durante el desarrollo de ésta, lo que dificulta, por no decir imposibilita, realizar una evaluación de la política inicialmente iniciada. En segundo lugar, hay que mencionar la dificultad que supone establecer una relación de causalidad entre las políticas farmacéuticas y los resultados obtenidos, debido principalmente a que muchas veces otras políticas, ya sean sanitarias o no, afectan, directa o indirectamente, en los resultados de las políticas farmacéuticas.

El primero de los capítulos sobre políticas farmacéuticas (capítulo II.1) tiene como objetivo abordar el tema del acceso a los medicamentos como meta de las políticas de

salud y el papel que tienen la financiación y la regulación económica del mercado de medicamentos, teniendo en cuenta que los medicamentos constituyen un recurso sanitario clave y esencial para mantener y mejorar el estado de salud de los individuos.

El segundo de los trabajos sobre políticas farmacéuticas (Capítulo II.2) es un artículo publicado en la revista *Pharmaceutical Policy and Law* tiene como objetivo realizar un descripción y un análisis de los distintos sistemas de precio y reembolso de medicamentos en Europa, buscando similitudes y diferencias, pero sobre todo, buscando aquellas prácticas que han sido exitosas en el país de su implementación y ver la posibilidad de implementarla en otros países teniendo en cuenta las diferencias políticas, técnicas y culturales. En artículo se enmarca dentro un proyecto europeo, financiado por la Dirección General de Salud y Consumo de la Comisión Europa, y conocido como *Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information* (PPRI), liderado por el Instituto Austriaco de Salud, y que ha tenido como objetivo recoger información específica de cada Estado Miembro de la UE y buscar indicadores que pueden servir para una análisis comparado.

En el capítulo siguiente dentro del apartado de políticas farmacéuticas (Capítulo II.3) tiene como objetivo contextualizar la dimensión europea de la regulación económica de los medicamentos y sus resultados más visibles como son el comercio paralelo y la conversación de los precios de los medicamentos en la UE. Si bien existe cierta controversia acerca de si los medicamentos, como productos de precio intervenido, deben estar sujetos a la libre circulación de mercancías como cualquier otro bien no sujetos a estas restricciones, la realidad es que existe un gran movimiento de comercio paralelo en Europa con unas consecuencias ya manifestadas en algunas publicaciones anteriores: el beneficiario de este comercio no es el financiador/pagador público que puede beneficiarse de los medicamentos más baratos en otros países, sino de un “tercero” que es el que realiza las transacciones; existe un convergencia de precios que dificulta la accesibilidad, y sobre todo asequibilidad, de los medicamentos a los países de renta baja, etc.

El último de los capítulos del apartado relacionado con las políticas farmacéuticas (Capítulo II.4) hemos incluido un artículo, publicado en el año 2010 en la revista *Gaceta Sanitaria* con el título “Esquemas innovadores de mejora de acceso al mercado de

nuevas tecnologías: acuerdos de riesgo compartido” y que tiene un objetivo doble: por un lado, realizar un análisis de las experiencias internacionales de los instrumentos existentes para mejorar el acceso al mercado de nuevas tecnologías, especialmente los contratos de riesgo compartido; y, en segundo lugar, sentar las bases para un debate acerca de la necesidad y posibilidad de implantar este tipo de esquemas innovadores en el complejo sistema autonómico nacional español.

La última parte de la tesis tiene que ver con la evaluación económica como disciplina académica dentro de la economía de la salud. En este sentido, hemos incluido una publicación, actualmente en fase de revisión de acuerdo a los comentarios recibidos por los editores y revisores de la revista *Medical Decision Making*, que con el título “Ketone monitoring in young people with type 1 diabetes: Multi-parameter evidence synthesis and cost-effectiveness análisis” tiene como objetivo realizar un estudio de coste efectividad que compara dos métodos (tiras reactivas de sangres v. tiras reactivas de orina) usados en casa para la detección de la presencia de cuerpos cetónicos en pacientes con diabetes tipo 1 en España.

Discusión conjunta de los resultados obtenidos en los distintos trabajos

Esta tesis que se presenta recoge la síntesis de mi actividad investigadora en el campo de la salud pública, las políticas farmacéuticas de regulación económica de los precios de los medicamentos y de la rama de la economía de la salud conocida como evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias.

El conjunto de publicaciones que a continuación se detallan han sido seleccionadas por dos razones principales: en primer lugar, son publicaciones recientes y han sido publicadas a partir del año 2008; y en segundo lugar, presentan un amplio abanico en el ámbito de publicación, desde capítulos de libros, revistas indexadas y/o revistas con factor de impacto.

A continuación se presenta un pequeño resumen de cada una de las publicaciones.

El primero de los artículos que se presenta en esta tesis abarca el tema de la legislación sobre la salud pública en el contexto internacional, especialmente ante situaciones excepcionales como puede ser una pandemia (en este caso, pandemia de gripe aviar). El artículo, publicado en *BMC Public Health* en septiembre de 2010 y calificado por la revista como artículo de alto acceso por parte de lectores e investigadores, lleva por título “Pandemic influenza control in Europe and the constraints resulting from incoherent public health laws” y forma parte de uno de los productos de un proyecto europeo (conocido como PHLawFlu), financiado por la Comisión Europea (DG SANCO) y que tiene como objetivo principal el papel de la legislación y del derecho en el apoyo y/o capacidad de obligación para el supuesto de una pandemia. El proyecto, que funcionó desde el año 2007 hasta el año 2010, también tuvo como objetivo crear una red de expertos en la materia, así como un repositorio de literatura disponible en la página web www.ephln.org. El artículo recoge los resultados del proyecto, donde se diseñó un cuestionario y se analizó los planes estratégicos de preparación ante el caso de pandemia que se habían diseñado hasta el momento en Europa. Los resultados del artículo muestran grandes diferencias en la legislación sobre salud pública en el

contexto, así como en el diseño de los planes estratégicos, lo que podría dar como resultado problemas en la coordinación en el caso de una pandemia en Europa.

La segunda publicación de esta tesis, primera dentro del capítulo de políticas farmacéuticas, en uno de los capítulos del libro “Medicamentos. Entre la salud y el mercado”, publicado por la Editorial Icaria en el año 2009. El capítulo, realizado conjuntamente con el Profesor Joan Rovira, de la Universidad de Barcelona, lleva por título “Acceso, financiación y regulación económica de los medicamentos” y aborda el tema del acceso a los medicamentos como objetivo de las políticas de salud y el papel que tiene la financiación y la regulación económica del mercado de los medicamentos. El artículo presenta un planteamiento detallado de los elementos clave de todas las políticas farmacéuticas, como son los derechos de propiedad intelectual (patentes), los fallos del mercado desde el punto de vista de la economía de la salud, el concepto de innovación, la regulación de los precios de los medicamentos. Asimismo, este capítulo plantea cuales son los retos con los que se enfrentan los responsables de las políticas farmacéuticas en los próximos años como es la gestión de la propiedad intelectual, la utilización de la evaluación económica como criterio para la fijación del precio y/o reembolso de los medicamentos, etc.

La tercera publicación de esta tesis, también enmarcado dentro del capítulo de políticas farmacéuticas, está basado en el artículo que lleva por título “Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information (PPRI) – new PPRI analysis including Spain” publicado en la revista *Pharmaceuticals Policy and Law* en el año 2009 junto con Sabine Vogler y Claudia Hahl del Instituto Austriaco de Salud (GÖG/ÖBIG). El proyecto *Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information (PPRI)* es un proyecto co-financiado por la Comisión Europea (DG SANCO) que tiene como objetivo mejorar la información sobre los sistemas actuales de precio y reembolso de medicamentos en Europa. Es un proyecto en el que se también se cuenta con la participación de la Organización Mundial de la Salud y con algunos países no europeos (Canadá, Sudáfrica, etc.). Este artículo es una síntesis de los resultados del proyecto, en el que se añadió una descripción específica del sistema de precios y reembolso de España, que aunque había participado en el proyecto a través de varios representantes del Ministerio de Sanidad, no había conseguido terminar su perfil de país. Mi colaboración en el proyecto, que aún sigue en activo, consistió, para esta ocasión, en

hacer un resumen del nuestro sistema de política farmacéutica y sacar un conjunto de indicadores y datos que ayudara a compararlo con el contexto europeo.

La cuarta publicación que configura esta tesis y que tiene como título “La regulación económica de los medicamentos y el comercio paralelo en la Unión Europea” constituye uno de los capítulos de libro “El acceso al medicamento. Retos jurídicos actuales, intervención pública y su vinculación al derecho a la salud”, publicado en el año 2010 por la granadina editorial Comares. Este capítulo es un recorrido por la regulación de los precios y los sistemas de financiación de los medicamentos en Europa, que recoge en parte los datos del informe que en año 2007 realizamos por encargo de la Comisión Europea sobre los sistemas de precio y reembolso de medicamentos en Europa. Además, este capítulo recoge con detalle un apartado acerca de la importancia del comercio paralelo de los medicamentos en la Unión Europea, incluyendo una recopilatoria jurisprudencial al respecto.

La quinta publicación recogida en esta tesis y la que cierra el capítulo de políticas farmacéuticas trata en exclusividad sobre los contratos de riesgo compartido, nuevos instrumentos de financiación de los medicamentos o tecnologías sanitarias en los que el pago final de éstos vendrá condicionados por el resultado (financiero o en salud) que el medicamento produzca. Este artículo, publicado en la revista Gaceta Sanitaria en noviembre de 2010, es una de las pocas publicaciones en español sobre esta nueva forma de financiar medicamentos. El artículo recoge un número importante de experiencias internacionales de los últimos años sobre algún tiempo de contrato de financiación de medicamentos basado en resultados financieros y clínicos, presenta las ventajas y desventajas de este tipo de acuerdos, y planea como sería la posible implementación de estos acuerdos en el sistema nacional español. Recientemente, los acuerdos de riesgo compartido han aparecido como nuevos esquemas de acceso basados en resultados cuyo objetivo es reducir la incertidumbre de los diferentes agentes implicados buscando un acuerdo en materia de financiación y de condiciones de uso de una tecnología sanitaria. Como elementos centrales del debate sobre su utilización se encuentra la variedad de instrumentos, siendo de especial interés aquellos basados en resultados, las implicaciones para los distintos agentes involucrados en su diseño y supervisión y su posible aplicación en nuestro país. Como conclusión principal, los acuerdos de riesgo compartido deberían de ser unos esquemas de acceso al mercado a

utilizar en casos muy concretos, cuando las condiciones estándar de acceso no puedan ser aplicables debido a la incertidumbre de resultados a largo plazo en condiciones de efectividad. Asimismo, estas medidas no están orientadas sólo a regular el precio sino también a actuar sobre la adecuación en la utilización, si bien dada la experiencia internacional es pronto para llegar a una conclusión sólida sobre los resultados de su aplicación

La última de las publicaciones incluidas en esta tesis configura un nuevo capítulo de una de las ramas de la economía de la salud que más auge está teniendo en los últimos años en el contexto internacional como es la evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias. El artículo, en fase de revisión por los comentarios recibidos por los editores de la revista *Medical Decision Making*, lleva por título “Ketone monitoring in young people with type 1 diabetes: Multi-parameter evidence synthesis and cost-effectiveness analysis” es un estudio coste efectividad ante dos alternativas para la detección de cuerpos cetónicos bien utilizando tiras reactivas de orina o de sangre. Se realizó un árbol de decisión para comparar los costes sanitarios esperados, el número de efectos adversos (debido a la cetoacidosis o hipoglucemia) y los años de vida ajustados por calidad. La mayoría de los datos de la evidencia se extrajo del ensayo clínico y de los estudios del laboratorio. Se realizó un método bayesiano de metanálisis de evidencia directa e indirecta basado en cadenas de Markov de Montecarlo. La diferencia de costes entre ambos tests fue de €0,28 por día, y la diferencia en efectos adversos fue de 11 por cada 10.000 pacientes a favor del test de sangre. El ratio coste efectividad incremental fue de €36.000 por Años de Vida Ajustado por Calidad (AVAC). Los resultados son sensibles al coste de los tests, al coste de los efectos adversos y a la prevalencia de cetoacidosis en los días de enfermedad. Como conclusión se puede señalar que si bien los test de sangre parecen no ser coste efectivos según el umbral implícito utilizado en España para la financiación eficiente (€30.000), para que este test puede ser eficiente si la media de los eventos adversos evitados cuesta más de €500, si el test no cuesta más de €1,54 o si la prevalencia de cetoacidosis en un día de enfermedad es 0,5 o más.

CAPITULO I:

Temática: Políticas de Salud Pública

ARTICULO DE REFERENCIA

Martin R, Conseil A, Longstaff A, Kodo J, Siegert J, Duguet AM, Lobato de Faria P, Haringhuizen G, **Espin J**, Coker R. *Pandemic influenza control in Europe and the constraints resulting from incoherent public health laws*. BMC Public Health. 2010 Sep 3;10:532.

Pandemic influenza control in Europe and the constraints resulting from incoherent public health laws

Robyn Martin^{1§}
Alexandra Conseil²
Abie Longstaff¹
Jimmy Kodo¹
Joachim Siegert³
Anne-Marie Duguet⁴
Paula Lobato de Faria⁵
George Haringhuizen⁶
Jaime Espin⁷
Richard Coker²

¹ Centre for Research in Primary and Community Care, University of Hertfordshire, College Lane, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9AB, UK.

² Communicable Diseases Policy Research Group, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel Street, London, WC1E 7HT, UK.

³ Technische Universität Dresden, Mommsenstraße 13 01069 Dresden, Germany.

⁴ INSERM 558 Unit / Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, 3 Centre Hospitalier Universitaire, Toulouse, France.

⁵ Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade Nova de Lisboa, Avenida Padre Cruz 1600-560 Lisboa, Portugal.

⁶ National Institute for Public Health and the Environment, Centre for Disease Control, RIVM, Ant. van Leeuwenhoeklaan 9, PO Box 1, 3720 BA Bilthoven, The Netherlands.

⁷ Escuela Andaluza de Salud Pública (Andalusian School of Public Health) Campus Universitario de Cartuja, 4 Apdo de correos 2.070 Granada 18080, Spain.

§ Corresponding author

Email addresses:

RM : R.M.Martin@herts.ac.uk

AC: alexandra.conseil@lshtm.ac.uk

AL: a.m.longstaff@herts.ac.uk
JK: jimmykodo@gmail.com
JS: joachim.siegert@mailbox.tu-dresden.de
A-M G: aduguet@club-internet.fr
PLF: pa.lobfaria@ensp.unl.pt
GH: george.haringhuizen@rivm.nl
JE: jaime@easp.es
RC: Richard.Coker@lshtm.ac.uk

Abstract

Background

With the emergence of influenza H1N1v the world is facing its first 21st century global pandemic. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and avian influenza H5N1 prompted development of pandemic preparedness plans. National systems of public health law are essential for public health stewardship and for the implementation of public health policy[1]. International coherence will contribute to effective regional and global responses. However little research has been undertaken on the how law works as a tool for disease control in Europe. With co-funding from the European Union, we investigated the extent to which laws across Europe support or constrain pandemic preparedness planning, and whether national differences are likely to constrain control efforts.

Methods

We undertook a survey of national public health laws across 32 European states using a questionnaire designed around a disease scenario based on pandemic influenza. Questionnaire results were reviewed in workshops, analysing how differences between national laws might support or hinder regional responses to pandemic influenza. Respondents examined the impact of national laws on the movements of information, goods, services and people across borders in a time of pandemic, the capacity for surveillance, case detection, case management and community control, the deployment

of strategies of prevention, containment, mitigation and recovery and the identification of commonalities and disconnects across states.

Results

Results of this study show differences across Europe in the extent to which national pandemic policy and pandemic plans have been integrated with public health laws. We found significant differences in legislation and in the legitimacy of strategic plans. . States differ in the range and the nature of intervention measures authorized by law, the extent to which borders could be closed to movement of persons and goods during a pandemic, and access to healthcare of non-resident persons. Some states propose use of emergency powers that might potentially override human rights protections while other states propose to limit interventions to those authorized by public health laws.

Conclusion

These differences could create problems for European strategies if an evolving influenza pandemic results in more serious public health challenges or, indeed, if a novel disease other than influenza emerges with pandemic potential. There is insufficient understanding across Europe of the role and importance of law in pandemic planning. States need to build capacity in public health law to support disease prevention and control policies. Our research suggests that states would welcome further guidance from the EU on management of a pandemic, and guidance to assist in greater commonality of legal approaches across states.

Background

Emerging infectious diseases pose global challenges to human health protection. SARS and the emergence of avian influenza H5N1 galvanized political and public health communities to strengthen international, national and local preparedness and response capacities, and the emergence of H1N1 influenza has tested those responses. The International Health Regulations 2005 (IHR) represent an important international commitment to strengthening global capacity and acknowledge that law is part of the public health armamentarium underpinning cooperative national and international responses[2]. Whilst global disease surveillance capacity, in particular, has been

considerably strengthened through the IHR, management of disease outbreaks, including pandemics, remains grounded in notions of national sovereignty. The same can be noted with regard to European co-operation, where regulations concerning surveillance and early warning are drafted with full respect for domestic law[3]. Harmonization of public health laws is not considered to be within the competence of the EU[4]. National systems of public health law are essential for influenza pandemic control, and international coherence will contribute to effective regional and global responses[1].

We report here results from a three year study analysing whether public health laws across the European Union, Croatia, Turkey, Iceland, Liechtenstein and Norway are ‘fit for purpose’, whether they are coherent with states’ strategic national preparedness plans, ways in which laws differ and whether these differences are likely to be important from a public health perspective.

Methods

Participant states

The research focus was all European Union countries and the neighbouring countries of Croatia, Turkey, Iceland, Liechtenstein and Norway.

Scoping exercise

A scoping exercise identified thematic issues. We conducted a literature review including reports from pandemic influenza simulation exercises, national strategic and operational plans[5,6], regional preparedness documents and research publications on public health law in Europe. The review was limited to documents in French and English that were available in the public domain between 2003 and 2007. With support from a panel of public health and legal experts key intervention themes were identified that were linked to World Health Organization (WHO) phases (table 1)[7].

Table 1: List of selected public health interventions linked to WHO pre-pandemic and pandemic phases

Pre-pandemic stage (Phases 4 and 5)	Pandemic stage (Phase 6)
Screening and medical examination	Obligation to provide healthcare
Isolation and quarantine	Prioritisation of healthcare
Compensation	Personal protective equipment
Vaccination and prophylaxis	Distancing measures
Treatment and decontamination	Closures, isolation and evacuation of facilities
Restrictions of contacts	Restrictions of movements
Compulsory measures (within the country and in relation to persons in transit)	Vaccines
Criminal offences	Requisition of persons, premises and goods
Obligation to provide healthcare to persons in transit	Other staff issues
Obligation of conveyance operators and airport authorities	Burial of deceased persons
Border closure	Prisons
Repatriation	Communication

Data collection

Data collection was two staged:

1. Survey

In consultation with public health and legal experts and WHO, a self-administered questionnaire was developed, piloted and finalised. The questionnaire addressed the temporal phases and public health interventions that were identified through the scoping exercise. It consisted of 114 open-ended and closed-ended questions that were framed around an emergent influenza pandemic scenario (see additional file 1). Respondents from each country with legal and public health expertise were identified through WHO, ministries of public health, screening of pertinent publications, and through the European Public Health Law Network website developed within the project to facilitate communication between experts with an interest in public health

law (www.ephln.org). Questionnaires were sent by email with follow up reminders to ensure a high response rate. On receipt of the completed questionnaires, and where state pandemic plans were available in English or French, we compared the questionnaire results of each state with measures proposed in the pandemic preparedness plan of that state.

Additional file 1: Questionnaire consisting of open-ended and closed-ended questions addressing national laws in relation to public health interventions in an influenza pandemic.

2. Review

Identification of country experts

Participants with expertise in law and public health were identified through the membership base of the project network, European Public Health Law Network (www.ephln.org). In addition, participants were identified through contact with ministries of health, academic institutions, professional networks, announcements at conferences, and searching journals to identify authors with relevant expertise. The persons who completed the questionnaire were in all cases except one, the persons who attended the review workshops.

Workshops

Four workshops were held (London, Toulouse, Prague and Lisbon), with a participant from each state attending one workshop. Building upon information provided through the questionnaires, we explored how national state laws might assist or constrain public health interventions in the context of the influenza pandemic scenarios previously described through the survey instrument and also, with the emergence and global spread of H1N1v in early 2009, how contemporary national responses were impacted by current national laws. Respondents then analysed how differences between national legal systems and between specific laws might support or hinder regional responses to pandemic influenza, and the impact of national laws in the following areas:

- the movements of information, goods, services and people across the borders in a time of pandemic;

- the capacity for surveillance, case detection, case management and community control;
- the deployment of strategies of prevention, containment, mitigation and recovery;
- the identification of commonalities and disconnects across states.

Workshops were conducted under ‘Chatham House rules’ to encourage openness and the sharing of information between speakers whilst preserving anonymity in the reporting of the results. Workshops were audio-recorded and transcripts were subsequently sent back to participants for verification.

Analysis

As noted, we identified *a priori* emergent themes through the scoping exercise. Data from questionnaires and workshop reviews were organised according to the analytical categories. We adopted a ‘framework’ approach to analysis[8], consisting of five interconnected stages: familiarisation; identification of a thematic framework; indexing; charting and mapping; and interpretation.

Results

1. Questionnaire results

The questionnaire was completed by participants from 23 states (Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Estonia, Finland, France, Germany, Hungary, Iceland, Ireland, Latvia, Lithuania, Malta, the Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Slovakia, Slovenia, Sweden and Turkey). All states have laws addressing the prevention and control of communicable diseases. In nine states there are also emergency powers provided in legislation that include a pandemic in the definition of an emergency, whilst fourteen states will limit interventions in a pandemic to those provided for by public health laws. Six of the Schengen states’ plans consider a pandemic to constitute a serious threat to public policy or internal security to justify reintroduction of internal border controls. Ten states have laws that would authorise border closure in a pandemic[9].

Table 2 provides some examples of the range of measures provided across those states for which we have completed questionnaire results:

Table 2. Examples of pandemic measures with legal underpinning.

Measures	Out of 23 states
Reporting duties in relation to communicable disease	23
Reporting duties specific to human influenza	15
Compulsory screening	13
Compulsory isolation	17*
Compulsory quarantine	12*
Compulsory vaccination	9
Compulsory treatment	17
Provision of healthcare to an EU national resident in their state	18
Provision of healthcare to a visitor from an EU member state	18
Provision of healthcare to a visitor from outside Europe	16
Requisition of persons	16
Authorise unlicensed staff to be requisitioned to perform medical acts in a pandemic	7
Obligation of a worker to work in a pandemic	7
Requisition of premises	16
Requisition of goods	14
Compensation authorised for requisition of premises	10
School closures	20
Prohibition of mass gatherings	20

*This figure includes those states that intend to use this measure for ‘listed’ diseases. Even where influenza is currently not in the ‘listed’ category, the process of listing is simple and the intention is for the power to apply to pandemic influenza, once listed.

The organizational structure of governments differs across European states as a consequence of cultural factors and differences in legal system. Seven state rapporteurs in the project responded that their state operated on the basis of a federal or quasi-federal system: Austria, Belgium, Germany, Portugal, Spain, Sweden and the United Kingdom. See Table 3.

Table 3: Response to questions on devolution of powers

Questions	Yes	No
Do laws regulating public health fall within the devolved powers of regional governments?	Germany, Austria, Belgium, Portugal	Bulgaria, Turkey, Croatia, Poland, Cyprus, Ireland, Sweden, Estonia, Netherlands, Hungary, Iceland, Latvia
Does your country have communicable disease legislation/laws at national level?	Bulgaria, Germany, Turkey, Hungary, Poland, Austria, Cyprus, Finland, Malta, Ireland, Sweden, Belgium, Estonia, France, Netherlands, Slovenia, Slovakia, Iceland, Lithuania, Portugal, Norway	Latvia
Does your country have communicable disease legislation/laws at regional level?	Germany, Austria, Belgium, Iceland	Bulgaria, Turkey, Hungary, Poland, Cyprus, Malta, Ireland, Sweden, Estonia, France, Netherlands, Slovenia, Slovakia, Hungary, Portugal, Lithuania, Norway
Does your country have communicable disease legislation/laws at local level?	Germany, Austria, France, Iceland	Bulgaria, Turkey, Hungary, Poland, Cyprus, Malta, Ireland, Sweden, Belgium, Estonia, Netherlands, Slovenia, Slovakia, Hungary, Portugal, Lithuania, Norway

In follow up research, the national pandemic plans of the five federal or quasi federal states where plans were available in English were analyzed, examining the distribution of pandemic planning roles and responsibilities between national and regional governments. See Table 4.

Table 4: Distribution of powers in federal or quasi federal states

	Structure	National Responsibility	Regional Responsibility	Summary
Austria	9 regions	Planning and co-ordination Situation monitoring Assessment Communication	Planning and co-ordination Situation monitoring Assessment Communication Overall responsibility for health care Responsibility increases in Phase 5	Regional involvement. Mainly decentralised
Germany	16 regions	Planning and co-ordination Situation monitoring Assessment Communication	Pandemic preparedness Strategic action by health system	Mainly centralised
Spain	17 autonomous regions or communities and 2 autonomous cities	Planning and co-ordination Situation monitoring Assessment Communication Reducing the spread of diseases	Planning and co-ordination Situation monitoring Assessment Communication Reducing the spread of diseases Responsibility increases as of Phase 3	Close involvement of Regional governments co-ordinated by National government
Sweden	21 provinces 290 municipalities	Planning and co-ordination Situation monitoring Assessment Communication Reducing the spread of diseases Guidance for health systems Management of health system Provision of a knowledge base	Planning and co-ordination Reducing the spread of diseases Contingency plans Provision of health care and medical services Distribution of vaccine and antiviral drugs	Mixed – response between National and Regional
United Kingdom*	4 regions	Four national health systems with a national Health Protection Agency Co-ordination and direction Strategy and activation of plan	Delivery Planning Support of National response	Mixed – response between National and Regional

* The rapporteur representing the United Kingdom did not return the completed questionnaire, so questionnaire results do not include information on devolution of powers in the UK. We did however include the UK in our own follow-up research.\

2. Preliminary analysis of coherence between laws and plans

We were able to undertake a preliminary analysis to compare laws and plans in 11 states where plans were available in English or French. In only two of these states were all the measures proposed in plans supported by specific legal authorisation. In some states such as Belgium and France, however, there are general powers enabling any proportionate measure for a public health purpose. In other states, such as Ireland, there is a broad power to make regulations to prevent the spread of infectious disease and to treat people suffering from infectious disease that could authorise measures such as compulsory examination and treatment. Examples of proposed pandemic measures not supported by law included the use of unlicensed drugs, vaccines and health workers, closure of borders, control of media information and reporting, obligation of workers to work where there was risk to health and safety, compulsory isolation, quarantine, vaccination and prioritisation of people in access to vaccines and antivirals.

Plans of some states, for example Estonia, recognised the need to ensure a legal framework for measures while plans of most states made no mention of legal underpinning.

3. Review

Twenty-four countries were represented at review workshops (Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Estonia, Finland, France, Germany, Hungary, Iceland, Ireland, Latvia, Lithuania, Malta, the Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Slovenia, Sweden, Turkey, and United Kingdom). Legal systems within Europe range from common law states (England and Wales, Ireland, Malta, Cyprus), to French style civil law states, German style civil law states and Scandinavian legal systems, to former Soviet Union states and one state, Turkey, with some influence from Islamic legal culture. These different legal systems may result in different understanding of what constitutes 'law'[10], and this was explored in the workshop discussion. Some states have laws, such as those in England and Wales and in Estonia, that are detailed and prescriptive. These laws tend to rely on lists of notifiable diseases, and public health

measures can only be undertaken in relation to listed diseases. In other states public health laws are broadly framed allowing for the significant exercise of discretion. In Cyprus there are no specific laws governing measures such as quarantine but the Council of Ministers has powers to take all necessary measures. New laws in France allow the Minister of Health to take any measures that are proportionate to protect the public health[11].

Where laws give broad discretion to act, principles such as those of proportionality or precaution are likely to form part of the law. In Slovenia the principle of proportionality has been written into the Constitution and has since been developed by the Constitutional court. The 2004/2005 Constitution in France incorporates the precautionary principle. The new legislation of the Netherlands is built upon the principle of precaution requiring a risk assessment before measures are taken.

States are at different stages of development of communicable disease legislation. Some states are reliant on nineteenth century laws that have undergone some updating for IHR compliance. Other states have new laws designed with pandemic diseases in mind. Some states operate their public health laws at national level while in others with devolved systems regional laws are more important. In most states, laws relevant to pandemic influenza are contained in dedicated public health laws, but in some states other legislation and case law must also be included in the body of disease control law. In some states (for example, Ireland and Belgium) the Constitution limits measures that can be taken, providing greater opportunities for individuals to challenge public health interventions. In all states the European Convention on Human Rights (ECHR) is considered to limit the measures that can be taken under public health legislation, though not necessarily measures taken under emergency powers legislation.

Across states there are differing approaches to the status of pandemic preparedness plans. In Belgium and Slovenia, pandemic preparedness plans have the force of law in terms of both public perception and practice, whereas in other states measures proposed in the plan depend on legal underpinning. The relationship between laws and pandemic plans was not clear in many states. Comments by participants included, ‘the (survey) questions were difficult to answer because of the lack of clarity between laws/decrees and the national preparedness plan’; ‘the national preparedness plan was drafted without

legal implications in mind at first’; and ‘day to day practice is not aligned with the legal framework’; ‘there is a gap between theory and practice. If there were a challenge to an exercise of a power, the court is likely to rule that it was up to the government to decide...’; ‘There is a lack of clarity on competences and responsibilities, and the relevant bodies in charge.’ In some states it was considered that legislation was more developed than the preparedness plan, and in others that the plan was well defined but that underpinning public health legislation was not sufficiently developed.

There are also differences in the extent to which emergency powers can be drawn upon in a pandemic. While emergency powers in France and Belgium apply only to war, in Slovenia, Hungary, Latvia and Lithuania emergency legislation specifically provides for communicable diseases and there are also emergency powers provisions in the contagious diseases legislation. In the Netherlands there is emergency powers legislation applicable to a pandemic, in exceptional circumstances and on a decision of the cabinet. In Estonia, two statutes provide emergency powers. Both apply to a pandemic and it is envisaged that they will be used. In the UK civil contingency powers play a role in pandemic strategy. The intention to use emergency powers is significant in that emergency powers may allow for greater intervention, with possible derogation from the European Convention on Human Rights[12].

]

4. *Thematic coherence*

Discussion in the workshops was facilitated in accordance with the predetermined themes.

a. Movement of people, goods and information

There is no common approach across the states represented as to the control of movement of people. Some states, such as Sweden and Ireland, envisage no restrictions. States such as Cyprus that are not signatories to the Schengen Agreement have the option to close borders against travellers from within Europe, and other states such as Slovenia and Estonia have emergency powers applicable to pandemic disease which might authorise border closures.

There are laws in some states to authorise restrictions on movement of goods, mostly on incoming rather than outgoing goods. Legislation in Malta and Cyprus allows for the stopping of movement of goods in and out of the country on public health grounds.

In relation to information, most states have incorporated the EU legislation on Data Protection[13]. Some states, Sweden for example, have passed laws to authorise the provision of public health data to public health authorities both within the state and to the EU and WHO.

b. Surveillance, case detection and management, community control.

In relation to surveillance of influenza, there are variations in duties of notification across states. Most states have laws imposing on health professionals duties to disclose to specified public health authorities information on suspected or confirmed cases of disease. However in some states these laws may only come into play where the disease is listed as notifiable (for example in England and Wales, Ireland and Estonia).

There are differences in powers of compulsory screening and medical examination across states. While some states' laws authorise powers of compulsory treatment and compulsory vaccination, these measures are prohibited by laws in other states. In most states there is a capacity for community control such as prohibition of gatherings and school closures, specifically provided by communicable disease or other legislation such as education laws, or possibly at the discretion of a public health authority or by means of exercise of emergency powers.

There are differences in accessibility to healthcare resources across European states, with some states prepared to provide healthcare to non-citizens, such as Lithuania, where undocumented immigrants have access to free necessary healthcare. While some states, such as Malta, intend to continue to allocate healthcare on clinical grounds, where resources are limited states may use emergency powers to control movements of goods and people so as to prioritise state citizens in the allocation of health benefits.

c. The impact of laws on deployment of strategies of prevention, containment, mitigation and recovery.

Pandemic plans set out strategies of prevention, containment, mitigation and recovery but workshop participants noted an insufficient link between pandemic plans and public

health laws, potentially limiting the effectiveness of those strategies. Interventions proposed in some plans lack legal underpinning. Comments of workshop participants included, ‘the preparedness plan mainly addresses health services. What is lacking is a link with the public authorities responsible for handling the pandemic’; ‘public health authorities responsible for handling an outbreak have little knowledge about their role and how to prepare for it. There is confusion about who is competent’; ‘there is a gap between the content of the preparedness plan and their awareness of their responsibilities’; ‘there is a gap in planning in relation to coordination. For example people are not clear on their role in quarantine’; ‘it is not clear how to implement some compulsory measures decreed by the Minister such as mask wearing in public. How do we oblige people to respect and comply with these measures?’ and ‘the infectious disease legislation gives some powers to the Minister to enforce the regulations but this is not actually done.’ It was noted in relation to one state where laws gave powers to a public health authority: ‘but this is premised on the assumption that they know what to do. It would be better if there were some directions/legal framework’.

Even where plans and laws are in place, clarity is lacking regarding which body is responsible for specific interventions and as to the organisation and management of pandemic planning. It was commented in the workshops that ‘preparedness plans seem to assume that powers already exist’, and ‘it seems to have been assumed that the IHR 2005 would have direct effect, like a treaty. Some officials think the IHR 2005 are sufficient on their own to be considered as law, which is obviously not the case.’ Several participants identified problems arising from a lack of expertise in public health law in their state, inhibiting implementation of pandemic planning. The lack of public health law expertise was even more significant in states where public health powers were not detailed in legislation. It was agreed by workshop participants that there is a need for education, training and research on the role of law in public health in Europe. One workshop participant commented, ‘There is a definite need for public health law training for medical personnel and there are not enough courses available’, and another, ‘Health professionals do not have a sufficient understanding of how government departments such as the Ministry of Health are organised.’ Other comments included, ‘There is a need for more public health law expertise, as this issue is not well addressed within Europe’; ‘There is little training in public health law. Law faculties and medical

faculties keep very separate’; and ‘Public health practitioners are not aware of public health laws.’

d. Commonalities and disconnects across states

Disease notification duties were generally common across states. Although not all states specifically required notification of influenza, there were powers to make influenza notifiable. Commonality in notification duties is not surprising, despite the differing systems of disease notification across states, as the IHR along with WHO and EU surveillance systems require harmonised reporting of pandemic disease notification. There was some commonality across states in powers of social distancing, although again these were not always specified in laws and in some states would require authorisation by a political or public health authority. There was less commonality in relation to powers of compulsory screening, examination, vaccination and treatment. While some states’ laws authorise compulsory vaccination and treatment, other states’ laws prevent vaccination or treatment without consent. In Lithuania a person can only be detained for the purposes of treatment, with a focus on individual benefit rather than public health, while in other states, such as England and Wales, a person can be detained but cannot be compulsorily treated. There were also differences in access to healthcare and in the obligation of healthcare workers to work in a pandemic. Project participants were concerned by the consequences of these differences for the movement of persons across Europe.

A majority of participants suggested a need for greater guidance in the management of a disease pandemic. It was commented that ‘a European response would be much more practical and easier, rather than states making their own decisions’; ‘it would be good to have uniform guidelines to avoid medical tourism, for example’, and ‘if you have designated points of entry under the WHO, it would be helpful to have EU advice and commonality on the understanding of what is a designated point of entry. If people are coming from outside the EU and then moving around within the EU, it would help to have some commonality of rules’. One participant noted, ‘there are economic considerations. Individual states are reluctant to be the first to take measures such as contact tracing, for economic reasons. It would be better if states decided together’. Others noted, ‘– It would be better to have laws harmonised across Europe. There ought

to be better co-ordination of plans, however, countries should not be forced to follow others' plans'; and 'Politically the EU is trying not to be too interventionist. But we do need some coordination as there are no border controls. We also need coordination on issues of distribution of resources across Europe'; 'The EU should keep states posted on changes in the legal environment'; and 'There is a need for coordination and guidance from the EU in terms of management, but this may be difficult, thinking of refugees'. But further EU involvement would not be useful for all states: 'We have no expertise in public health law. But the public health specialists are knowledgeable on the relevant law. As to EU involvement, WHO and ECDC are more helpful... than the EU'.

Discussion

In a democratic system that recognises international and European human rights conventions, interventions that infringe liberties must be enshrined in law. While public health policy and pandemic planning might propose measures beneficial to the public health, those measures cannot be applied without legal underpinning. The results of this study show differences across European states in the extent to which national pandemic policy and pandemic plans have been integrated with public health laws. There are differences in the legal status of pandemic plans; in some states plans have for all practical purposes the status of law, and in others plans have no legal authority.

A consequence of the disconnect between plans and laws is lack of clarity as to the responsibility and competence of public health authorities. Only in two states were lines of command thought to be clear, coordinated and detailed. One role of law is to provide an inviolable framework for policy and the application of powers. Where pandemic plans have been prepared independently, and in ignorance or neglectful, of law, and where the legal framework has not been updated to reflect plans, then confusion is inevitable. A common theme in workshop discussions was the lack of clarity within states and across states as to the authority responsible for the management of different aspects of disease control. Authorities in one state are not always clear which body is their equivalent in other states, and whom to contact. This is a particular problem in states where powers are devolved to regional or local levels. For example in Sweden, where the system is decentralised and law places responsibility at regional/ local level, there are 21 regional preparedness plans with their own responsible public health

bodies. Further work needs to be undertaken on making clear pandemic responsibilities and competences. This is an issue of concern, given the lead-in time we have been given for a pandemic resulting from SARS and avian influenza H5N1. It is hoped that the H1N1v pandemic, a pandemic associated with limited morbidity and mortality, will provide an opportunity to establish responsibilities and hierarchies in management.

While some states have passed new public health legislation addressing contemporary understanding of public health risks, many states have public health laws that originate in the nineteenth century. In some cases attempts have been made to amend laws in recognition of IHR obligations and pandemic planning, without addressing the outdated science and jurisprudence that underlay old legislation, resulting in an inaccessible collection of uncoordinated and unconsolidated laws. Lack of public health legal expertise across Europe compounds this inaccessibility. While rapporteurs reported an intention by their states to make national laws compliant with the IHR by 2012, there appears to be insufficient understanding in many states of the role of the IHR, of what is required in the way of compliance in Annex 1 of the IHR and of the relationship of the IHR to state plans and laws, despite guidance on legislative compliance provided by the WHO[14]. Our results suggest that lack of understanding of laws by persons working in public health has contributed to lack of coherence between the IHR, plans and laws in some states. As has been noted elsewhere[15] the IHR (2005) like its predecessor regulations, relies on non-binding recommendations and guidance ('soft law') rather than on legal obligations, such that compliance by signatory states cannot be assured.

In some states laws that might be needed in a pandemic are not yet drafted, and the intention is to draft these laws when they are needed. It is essential that laws authorising public health powers be passed and disseminated in advance of a pandemic and that reactive laws are not drafted in times of crisis. In states where public health law is broadly framed leaving much to the discretion of public health authorities, and in states where plans rely on the exercise of emergency powers, hurriedly drafted laws might be difficult to challenge on constitutional and human rights grounds.

Workshop discussion suggested that there is an argument for greater involvement of the European Union in the management of pandemic disease, in the form of recommendations and guidelines. Participants argued for more input on disease

management from the EU. There was concern that with disparate laws, states will respond differently in their preparedness to carry out measures such as contact tracing or the passing on of information on travelers. There is also discrepancy in healthcare resources across states within Europe, and a lack of clarity on strategies to cope with consequent movements of populations seeking care. Different approaches to access to healthcare across Europe might result in movement of populations.

Limitations of study

The project, scenario and questionnaire were designed with H5N1 influenza in mind, and the first two workshops considered plans and laws on this basis. However by the time of the two final workshops, the H1N1 pandemic was well established, altering the focus of some aspects of the discussion. For example in the second two workshops participants were concerned about the feasibility of legal reporting obligations where disease was so widespread, and possible conflict between national laws on disease reporting and WHO advice. The emergency of pandemic H1N1 halfway through the study provided useful data on the practical application of plans and laws and on amendments to plans and laws necessitated by the experience of a pandemic. Discussants in the final two workshops had the advantage of assessing the application of plans and laws in that context.

While some of the experts representing states were government appointed or recommended, some were self-selected. The appropriateness of these experts was verified by means of their publications and their professional history. The challenge of finding experts is in itself an important finding of the study, highlighting the need for capacity development and coordination in this field.

Some workshop participants were trained in law, some in public health and some in both. The differing language of the disciplines of law and public health resulted in different interpretations of the questionnaire questions and different understandings of some legal terminology.

We were unable to recruit participants from seven states, primarily because we were unable to identify persons with appropriate public health law expertise in those states.

We were reliant on the expertise and knowledge of the state rapporteurs for information on their states. Where possible we cross checked responses but in many instances this was not possible as laws and pandemic plans were in languages in which we have no expertise.

The scope of the project focused on the extent to which national laws supported or constrained the implementation of pandemic preparedness plans. It was not an objective of the project to evaluate national public health legislation against the International Health Regulations (2005), although issues in relation to IHR compliance emerged in workshop discussion. Such an evaluation would be a worthwhile area of further research.

Conclusions

There are significant differences in legislation and in the legitimacy of conduct across states in Europe. In some states pandemic plans are part of the law and in others not. In some states disease measures are clearly specified in advance, and in others measures are to be determined where the need arises. States differ in the range and the nature of intervention measures authorized by law, the extent to which borders will be closed to movement of persons and goods during a pandemic, and access to healthcare of non-resident persons. Some states propose use of emergency powers that might potentially override human rights protections while other states propose to limit interventions to those authorized by public health laws. These differences could create a problem for European strategies.

Differences across Europe in legal systems, in the breadth in which public health law is framed, in the level of discretion given to ministries and public health authorities and the extent to which emergency powers are to be used in a pandemic, mean that comparison and evaluation of efficacy of laws across European states is a difficult task. The results of our research suggest that states would welcome further guidance from the EU on management of a pandemic, and guidance to assist in greater commonality of

legal approaches across states. There will be ramifications of incoherence of laws across states for movement of populations, transportation of drugs, access to healthcare and for human rights and data protection. There is a need for further analyses to determine the public health implications of differences in laws, and whether regions beyond Europe are more coherent in their legal responses to pandemic influenza.

There is a dearth of expertise and training in public health law across Europe. Most pandemic planning in Europe is undertaken by public health practitioners with no input from persons with expertise in law, and workshop results suggest that there is limited understanding of the relationship between law and public health practice in the management of disease prevention and control. This suggests an urgent need for improved training in public health law in both the law and healthcare sectors.

References

1. World Health Organisation. *The European Health Report 2009 Health and Health Systems*, at: <http://www.euro.who.int/Document/E93103.pdf>
2. World Health Organization. *International Health Regulations 2005*, (2nd ed. 2008), at http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241580410_eng.pdf
3. (1) Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council setting up a network for epidemiological surveillance and control of communicable diseases in the Community; (2) Commission Decision 2000/57/EC on the early warning and response system for the prevention and control of communicable diseases under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council; (3) Commission Decision 2000/96/EC on the communicable diseases to be progressively covered by the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council; (4) Commission Decision 2002/253/EC laying down case definition for reporting communicable diseases to the Community network Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council.
4. Treaty of Amsterdam 1997, article 152 EC.
5. Mounier-Jack S, Coker R. **How prepared is Europe for pandemic influenza? Analysis of national plans.** *Lancet* 2006, **367**: 1405–11
6. Mounier-Jack S, Jas R, Coker R. **Progress and shortcomings in European national strategic plans for pandemic influenza.** *Bulletin World Health Organ* Dec 2007, **85(12)**: 923-929.
7. WHO Global Influenza Preparedness Plan. The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics, World Health Organization. 2005 (WHO/CDS/CSR/GIP/2005.5); World Health Organization. 2009
8. Ritchie J, Spencer L. **Qualitative data analysis for applied policy research.** In: Bryman A., Burgess RG, eds: *Analyzing qualitative data.* . London: Routledge;1994.
9. The Schengen Treaties (1985) on free traffic of persons, since 1997 incorporated into EU Law, are in 2009 applicable on 26 countries, including the non-EU countries Norway, Iceland and Switzerland, but excluding the UK, Ireland, Bulgaria, Cyprus and Romania.
10. Martin R, Lo A, **Comparative national public health legislation.** In McKewen J, Beaglehole R, Tanaka H, eds.: *Oxford Textbook of Public Health.* Oxford University Press:, Oxford, 2009.
11. A list of the national public health legislation of a majority of European Countries can be found on www.ephln.org.
12. Martin R. **The role of law in pandemic preparedness planning in Europe,** *Public Health* 2009; **123**: 247-254.
13. Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October

1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and subsequent legislation.

14. For example WHO, International Health Regulations (2005), A brief introduction to implementation in national legislation, at http://www.who.int/ihr/Intro_legislative_implementation.pdf

15. For example Fidler, D. **From International Sanitary Conventions to Global Health Security: The New International Health Regulations**; *Chinese Journal of International Law* 2010, **4(2)**: 325.-392.

Funding

PHLawFlu was co-funded by the European Union. The funder had no role in the design, analysis, or interpretation of the study. The views expressed are those of the authors and do not necessarily reflect the position of the funding body.

Ethics approval

Not required.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

Martin, Coker, Conseil and Longstaff contributed to the writing and review of this report. All authors contributed to the original data and to the editing of the report. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Acknowledgements

We are grateful to experts and representatives of government ministries who completed questionnaires, attended workshops and offered their insight and expert opinions. We are also grateful for the assistance of Kerstin Thümmeler in checking data.

CAPITULO II

Temática: Políticas Farmacéuticas y Regulación Económica de los Medicamentos

ARTICULOS Y CAPITULOS DE LIBROS DE REFERENCIA

Rovira J, **Espín J.** Acceso, Financiación y Regulación Económica de los Medicamentos. En Medicamentos, entre la Salud y el Mercado. Editorial Icaria, 2009

Vogler S, **Espin J**, Habl C: Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information (PPRI) - New PPRI analysis including Spain. Pharmaceutial Policy Law 2009, 11(3):213-234

Espín Balbino, J.: «La regulación económica de los medicamentos y el comercio paralelo en la Unión Europea», en El acceso al medicamento. Retos jurídicos actuales, intervención pública y su vinculación al derecho a la salud (dir. R. Barranco Vela; coord. F. M. Bombillar Sáenz), Comares, Granada, 2009

Espín J, Oliva J, Rodríguez-Barrios JM. Esquemas innovadores de mejora de acceso al mercado de nuevas tecnologías: acuerdos de riesgo compartido. Gac Sanit. 2010 Nov-Dec;24(6):491-7. Epub 2010 Nov 11.

Acceso, financiación y regulación económica de los medicamentos

Joan Rovira Forns* y Jaime Espín Balbino**

*Dr. en Economía. Profesor emérito del Departamento de teoría Económica de la Universidad de Barcelona.

**Licenciado en Derecho y Máster en Economía de la Salud y Dirección de Organizaciones Sanitarias. Profesor de la Escuela Andaluza de Salud Pública.

A principios del siglo pasado la naturaleza y estructura del sector farmacéutico iniciaron una transformación radical y la fabricación de medicamentos se desplazó de las oficinas de farmacia —boticas—, en las que se producía con una tecnología artesanal y a pequeña escala, a pequeñas industrias químico-farmacéuticas en las que imperaba la división del trabajo y la producción en serie. Las boticas se fueron orientando progresivamente hacia la distribución y dispensación de medicamentos fabricados por la industria, mientras que algunas de las nuevas industrias empezaron a dedicar recursos crecientes a la investigación y desarrollo de nuevos productos, convirtiéndose en el antecedente de las actuales multinacionales farmacéuticas. Los constantes procesos de fusión y de concentración de capital y de recursos humanos les ha dado una relevancia económica que, por una parte, atrae el interés y facilita el apoyo por parte de los gobiernos nacionales, que las ven como una importante fuente de empleo, producción de un alto valor añadido, exportaciones y, en definitiva, de crecimiento económico.

Por otra parte, los problemas de seguridad de algunos medicamentos motivaron a los gobiernos a establecer mecanismos de regulación que garantizaran primero la seguridad y más adelante la eficacia y calidad de los nuevos productos. Estos procesos se vieron favorecidos por el establecimiento de sistemas de salud públicos que incrementaban sustancialmente la demanda de medicamentos al eliminar, por criterios de equidad, las barreras monetarias de acceso a la población. Esta expansión de la demanda y la producción no tardó en crear problemas presupuestarios a los sistemas de salud, a lo que

las autoridades sanitarias respondieron con diversos mecanismos de financiación selectiva, que implica, no financiar todos los medicamentos para todas las indicaciones posibles, sino sólo en situaciones concretas, participación del usuario en el coste mediante co-pagos y regulación directa o indirecta del precio, entre otros.

A partir de la Segunda Guerra Mundial la economía empezó a internacionalizarse como resultado de una política sistemática de promoción del libre comercio mediante la reducción de barreras arancelarias. En este proceso tuvieron un papel destacado la iniciativa del GATT (General Agreement on Tariffs and Trade - «Acuerdo general sobre comercio y aranceles»), que dio lugar al posterior establecimiento de la Organización Mundial del Comercio (OMC), así como organizaciones internacionales como el Fondo Monetario Internacional (FMI) o el Banco Mundial (BM), que han defendido habitualmente la economía de mercado y la desregulación, así como la privatización —o el pluralismo— de los sistemas de salud. Cabe señalar que la industria farmacéutica tiene unas características que lo hacen sujeto destacado de la globalización, tales como un peso y volumen de los productos relativamente pequeño en relación a su valor y el carácter de bien público de la innovación farmacéutica, que permite una rápida difusión y aplicación a múltiples países, una vez el conocimiento está disponible. La globalización del mercado indujo a los países donde existía una importante industria innovadora a promover la extensión y la armonización tanto de las regulaciones técnicas —a fin de facilitar la obtención de autorizaciones de comercialización— como de las normas de propiedad actual, para impedir que los países de menor desarrollo industrial aplicasen estándares de protección muy bajos y utilizaran la innovación prácticamente como un bien libre. En lo que respecta los aspectos técnicos y de salud pública fue adquiriendo un protagonismo creciente la Organización Mundial de la Salud (OMS), entre cuyos objetivos específicos están los de promover la salud y el acceso a los medicamentos.

Hasta los años ochenta del siglo pasado la política de propiedad intelectual (PI) era una cuestión de ámbito nacional, en la que cada país adecuaba el nivel de protección a sus intereses, esencialmente al nivel de desarrollo de su industria nacional y a su capacidad de innovación. Los países con una industria más innovadora tenían unos estándares de protección relativamente elevados, mientras que los países que no disponían de una industria de estas características ofrecían una protección nula o muy limitada, por ejemplo, permitiendo la patente de proceso, pero no la de producto. Algunos países

garantizaban las patentes en la mayor parte de los sectores, pero excluían sectores estratégicos, entre los que a menudo estaba el farmacéutico. Hacia los años ochenta la gran industria farmacéutica, liderada principalmente por Estados Unidos y algunos países de Europa, impulsaron un proceso de globalización de las patentes en el marco del GATT(1. General Agreement on Tariffs and Trade (Acuerdo general sobre comercio y aranceles) es un tratado multilateral, precursor de la Organización Mundial del Comercio (creada en 1995) que se materializó en 1994 con la firma del ADPIC (El Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC o, en inglés, TRIPS) constituye uno de los anexos del Convenio de creación de la OMC y pretende armonizar los sistemas de propiedad industrial e intelectual de los países firmantes) que incorporaba por primera vez la propiedad intelectual a un acuerdo comercial. Este acuerdo ha aumentado sustancialmente el poder económico y de negociación de las grandes empresas innovadoras de ámbito mundial, conocida como «big pharma», respecto a las autoridades reguladoras nacionales, los compradores y a la industria de genéricos. El impacto de este cambio en las reglas del juego ya ha empezado a manifestarse y es previsible que se haga más notorio en los próximos veinte o treinta años, aunque es difícil predecir cuándo y a qué niveles se producirá una estabilización del grado de monopolización de los mercados, pues los estándares de protección futuros continúan aumentando como consecuencia de los acuerdos de comercio bilaterales y regionales que están promoviendo los países desarrollados —especialmente EEUU y la UE— con los países en desarrollo, que contienen cláusulas ADPIC-plus y ADPIC-extra, es decir, normas que endurecen las del ADPIC o introducen nuevos tipos de protección. Estos desarrollos van a complicar todavía más los problemas endémicos de financiación y acceso a los medicamentos que experimentan los países en desarrollo. Para revertir o, por lo menos, mitigar los escenarios previstos será necesario un gran esfuerzo coordinado y buenas dosis de solidaridad por parte de todos los actores implicados: gobiernos, sociedad civil, reguladores, sistemas de salud y la propia industria.

Justificación y objetivos

Teniendo en cuenta los condicionantes anteriormente descritos, este capítulo aborda el tema del acceso a los medicamentos como objetivo de las políticas de salud y el papel que tienen la financiación y la regulación económica del mercado de medicamentos. El concepto de financiación se refiere a los mecanismos aplicados para cubrir el coste de

los medicamentos, mientras que la regulación económica incluye las políticas e intervenciones de las autoridades que influyen en el precio y el consumo de medicamentos.

Los medicamentos constituyen un recurso sanitario esencial para mantener y mejorar el estado de salud de los individuos. Por ello, uno de los principales objetivos de la política de medicamentos es el acceso a ellos, especialmente a los que se definen como esenciales. Un aspecto crucial del acceso es que los medicamentos sean asequibles, es decir, que su coste no suponga una proporción excesiva de la renta, que impida su compra u obligue al usuario a renunciar a otros bienes básicos para poder adquirir los medicamentos que necesita. En el caso de que los medicamentos estén cubiertos por un seguro social y sean gratuitos o subvencionados para el usuario, el coste continúa siendo importante, pues puede cuestionar la sostenibilidad financiera del sistema.

Al abordar el tema del acceso es preciso considerar simultáneamente el de la innovación. En el pasado se acostumbraba a contraponer el acceso y la innovación como si fuesen objetivos políticos conflictivos. En realidad el acceso incluye el acceso a nuevos medicamentos y sin innovación no hay nuevos medicamentos. Obviamente, en un mundo de recursos limitados puede ser necesario encontrar un equilibrio entre dedicar más recursos a la innovación o a mejorar el acceso y la equidad en el acceso. En esta línea, el acceso a los medicamentos se enfrenta a unas crecientes dificultades y retos, especialmente en lo que respecta a los nuevos medicamentos, pues los principales sistemas de incentivos para la innovación se basan en la concesión al innovador de derechos exclusivos temporales, lo que fácilmente da lugar a situaciones de monopolio y precios inasequibles para una gran parte de la población y que ponen en peligro la sostenibilidad financiera de los sistemas de salud. Esta situación se hace más angustiosa en los países de nivel de renta bajo, en los que los problemas de acceso debidos a la baja capacidad adquisitiva de la población, la baja cobertura y fragilidad financiera de los sistemas de salud, las limitaciones de las redes de distribución de medicamentos y los problemas generales de acceso a los servicios sanitarios de una gran parte de la población, especialmente la rural, se han visto agravados por las tendencias a la globalización de los derechos de propiedad intelectual (DPI).

En cualquier caso, aunque el problema del elevado coste suele estar asociado a la exclusividad temporal de los nuevos medicamentos derivada de los DPI (fundamentalmente, la patente de producto y la exclusividad de los datos de prueba), existen otros factores complementarios o independientes que agravan el problema y lo extienden incluso a productos que ya no gozan de derechos de exclusividad: ausencia de competencia y eficacia al nivel de distribución, elevados impuestos locales, inadecuada regulación de los precios y de la financiación, uso innecesario o irracional de los medicamentos, etc.

El acceso a los medicamentos

El acceso a los medicamentos es un concepto complejo que incluye diversas dimensiones o aspectos. En este trabajo nos centraremos en dos de sus dimensiones: que los medicamentos estén disponibles y que sean asequibles. Según la OMS (Kaplan W, Laing R. (2004). *Priority medicines for Europe and the world*. Ginebra: World Health Organization) «El acceso a los medicamentos esenciales depende de:

- 1) la selección y utilización racional de las medicinas,
- 2) una financiación adecuada y sostenible,
- 3) precios asequibles y
- 4) sistemas fiables de salud y de abastecimientos.

Dado que actualmente la mayoría de las personas pobres de los países en desarrollo pagan de su bolsillo la asistencia sanitaria, incluidos los medicamentos, el acceso a las medicinas es particularmente sensible al coste. Los gobiernos, los organismos de la ONU, el sector privado y la sociedad civil tienen cada cual funciones y responsabilidades vitales para conseguir el acceso universal a los medicamentos esenciales» Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, n. 3 de 2001—La globalización, el acuerdo sobre los ADPIC y el acceso a los productos farmacéuticos (OMS/DAP; 2001).

Obviamente, para que un individuo pueda utilizar un medicamento este debe estar disponible, es decir, existir, estar comercializado y disponible físicamente a una distancia razonable del lugar de residencia del individuo. Estos factores son especialmente relevantes en los países en desarrollo: por una parte, no existen medicamentos razonablemente eficaces para muchas de las enfermedades que afectan

exclusiva o predominantemente a los países pobres; además, algunos medicamentos que sí existen en los países ricos no se comercializan en los países de bajo nivel de renta, normalmente por las insuficientes perspectivas de rentabilidad para el proveedor. Finalmente, una gran parte de la población debe desplazarse a grandes distancias para adquirir el medicamento, que a menudo no está disponible en las farmacias o centros dispensadores.

Pero el acceso también está condicionado por el hecho de que el precio que ha de pagar el usuario no suponga una cuantía que le imposibilite su adquisición o suponga un gasto que impida el consumo de otros bienes esenciales. Así, el grado de asequibilidad de un medicamento depende de su precio, de los ingresos del usuario (o del hogar) y de que el coste esté financiado públicamente o mediante un seguro obligatorio de salud basado en principios de solidaridad. La financiación de los medicamentos mediante seguros privados, aunque reduce los riesgos financieros derivados de la pérdida de salud, no mejora sustancialmente el problema de la equidad en el acceso, ya que el usuario ha de pagar indirectamente los medicamentos a través de las primas del seguro. El seguro privado tampoco puede cubrir adecuadamente el coste de las enfermedades crónicas, pues una vez se han contraído no existe incertidumbre sobre el gasto en salud que requerirán.

Por otra parte, la existencia de un seguro público no siempre garantiza en la práctica el acceso a los medicamentos, ya que el coste de los medicamentos puede afectar la capacidad del sistema de salud para adquirirlos y tenerlos disponibles en las cantidades que requiere la población e incluso cuestionar la viabilidad y sostenibilidad financiera de los seguros de salud, especialmente en los países de bajo nivel de renta.

La tabla 1 ofrece una visión global de los problemas de acceso a los medicamentos. En los países de bajo nivel de renta, donde vive la mayor parte de la población mundial, cerca de un 40% de la población no tiene acceso a los medicamentos esenciales. Dicho porcentaje baja al 25% en el caso de los países de renta media y a menos del 1% en los de renta alta. Visto desde otra perspectiva, el 80% de la población sin acceso a los medicamentos esenciales se encuentra en los países de renta baja, el 20% en los de renta media y sólo un 0,3% en los de renta alta.

Tabla 1**Personas sin acceso a medicamentos esenciales, por nivel de ingresos de países**

Grupo al que pertenece el país por nivel de ingresos	Número de países	Población	Población sin acceso a medicamentos esenciales		
		(En millones)	(En millones)	Como % del grupo al que pertenece el país por ingresos	Como % del total global sin acceso
Ingresos bajos	63	3.548	1.369	38,6	79,4
Ingresos medios	86	1.447	350	24,2	20,3
Ingresos altos	34	859	5	0,6	0,3
Total de países y población	183	5.854	1.724	n.d.	100

Fuente: WHO. *The World Medicines Situation*, Ginebra, 2004

Los problemas de acceso están obviamente relacionados con el gasto en medicamentos (tabla 2). Cerca del 79% del gasto mundial en medicamentos se lleva a cabo en los países de renta alta, un 18,8% en los de renta media y sólo un 2,4% en los de renta baja.

Tabla 2
Gasto farmacéutico mundial
por grupo de ingresos per cápita, 1990-2000

Grupo de ingreso	Gastos		Participación sobre el global total		Participación sobre el gasto en salud	
	Millones de dólares al tipo de cambio		%		%	
	1990	2000	1990	2000	1990	2000
Estados miembros de la OMS	245.000	440.300	100	100	14,2	15,2
Ingresos altos	196.019	345.758	80,2	78,7	13,0	13,8
Ingresos medios	41.916	82.740	17,1	18,8	22,5	24,8
Ingresos bajos	6.588	10.675	2,7	2,4	20,8	19,2

Fuente: WHO. *The World Medicines Situation*, Ginebra, 2004.

La tabla 3 muestra que en los países más ricos una proporción mayoritaria del gasto farmacéutico se financia públicamente, pero dicha proporción baja sustancialmente en el caso de países de renta media y baja. Las cifras de la tabla están distorsionadas por el peso de Estados Unidos, que concentra casi la mitad del gasto mundial en medicamentos y donde predomina la financiación

Tabla 3
Gasto farmacéutico con financiación estatal y privada, 1990-2000
(% total gasto farmacéutico)

Grupo de ingresos	1990		2000	
	Privada	Pública	Privada	Pública
Estado miembro de la OMS	57,8	42,2	60,8	39,4
Ingresos altos	54,2	45,8	57,8	42,2
Ingresos medios	72,8	27,4	70,9	29,1
Ingresos bajos	71,4	28,6	71,6	28,4

Fuente: WHO. *The World Medicines Situation*, Ginebra, 2004.

privada de ellos. En el caso de América Latina otros estudios (Madrid, I.; Velázquez, G.; Fefer, E. (1998). *Pharmaceutical and healthsector reform in the Americas: an economic perspective*. Washington D.C.: Pan American Health Organization.) indican que la financiación es privada en mucha mayor proporción que el gasto global en salud: aproximadamente el 83% del gasto farmacéutico es privado y se lleva a cabo, mayoritariamente, mediante pago directo, debido a la limitada cobertura aseguradora y al hecho de que los seguros existentes a menudo no cubren los medicamentos o lo hacen sólo —teórica o efectivamente— de forma parcial. De forma simplificada se puede estimar que en los países de alto nivel de renta, con la excepción de EEUU y algún otro país en que también predomina la financiación privada, aproximadamente el 80% del gasto es público y el 20%, privado, proporciones que se invierten en la mayor parte de los países en desarrollo. Lógicamente, una mayor proporción de financiación privada implica una mayor inequidad en el acceso, pues los individuos más pobres son los que tienen menos capacidad de pagar los medicamentos de su bolsillo.

La complejidad del concepto de acceso implica que la información empírica sobre dicho fenómeno se base en indicadores indirectos que proporcionan tan sólo cifras

aproximadas. En consecuencia, las anteriores estadísticas comparativas entre países deben tomarse con cautela. En cualquier caso, las diferencias son de un orden de magnitud tan elevado, que hace imposible atribuir las a errores de medición.

La asequibilidad es un concepto más concreto, que puede medirse de forma más fiable. Concretamente, un proyecto de la Organización Mundial de la Salud y de la ONG Acción Internacional para la Salud, ha desarrollado un método estandarizado para medir y comparar los precios de los medicamentos entre países, así como su coste relativo para los usuarios (World Health Organization–Health Action International. *Measuring medicines prices, availability, affordability and price components*. Segunda edición).

Para cuantificar la asequibilidad se calcula cuántos días del salario de la categoría de trabajador público no cualificado peor pagado son necesarios para comprar un tratamiento completo de una muestra de medicamentos comunes. En el caso de tratamientos crónicos se toma el gasto de un mes de tratamiento. Así, un mes de tratamiento de la ranitidina genérica de menor precio (dos cápsulas diarias de 150 mg) para tratar una úlcera cuesta más de tres días de salario en África, el Mediterráneo del Este y Europa (Cameron A, Ewen M, Ross-Degnan D, Ball D, Laing R (2008). *Medicineprices, availability, and affordability in 36 developing and middle-incomecountries: a secondary analysis*. *Lancet*; 373 (9659) pp. 240-249) mientras que el coste mensual de un tratamiento cardiovascular en Malawi llega a ser 18 días de salario (Mendis S, Fukino K, Cameron A, et al. (2007). *The availability and affordability of selected essential Medicines for chronic diseases in six low- and middleincome countries*. *Bull World Health Organ*; 85, pp. 279–87) Hay que tener en cuenta que los precios, habitualmente inferiores del sector público, pueden ser irrelevantes debido a la falta de disponibilidad de los medicamento.

Por otra parte, los datos disponibles se refieren exclusivamente al precio del fármaco, sin tener en cuenta otros posibles costes asociados al tratamiento. Finalmente, el proyecto OMS-AIS se centra en medicamentos de la lista de medicamentos esenciales de la OMS, que en su casi totalidad ya no están en situación de exclusividad por patente. Dicha iniciativa está recopilando también información sobre disponibilidad, mediante encuestas directas a una muestra representativa de farmacias públicas y privadas en cada país. Se definía como disponible el medicamento si se encontraba

físicamente en el punto de dispensación en el momento de hacer la encuesta. Los resultados muestran que la disponibilidad de la muestra de 15 medicamentos esenciales en el sector público de los países analizados era relativamente baja, con valores situados entre un 9,7% en Yemen y un 79,2% en Mongolia. La media para África estaba en un 29,4% y en América Latina era del 54,4%. Incluso en el sector privado, la disponibilidad se situaba entre el 50% y el 75%.

El mercado de los medicamentos: fallos de mercado e intervención pública

El mercado farmacéutico es uno de los más regulados en la mayoría de los países. Las razones para ello son múltiples: algunas tienen que ver con objetivos de salud pública (como el control de comercialización por criterios de seguridad, eficacia y calidad) y otras, como los controles de precio, tienen objetivos económicos, aunque en general la mayoría de las regulaciones técnicas tienen importantes efectos económicos. La justificación económica de la regulación es que en el caso de los medicamentos el mercado no es un mecanismo de asignación eficiente. Ello se debe a diversas razones; por una parte, situaciones de falta de competencia en la oferta derivadas de patentes, marcas y otros derechos de propiedad intelectual y, por otra, a la falta de sensibilidad de la demanda a los precios: esto último es evidente cuando el coste de los medicamentos, por razones de equidad y acceso, no lo soporta el usuario sino un tercer pagador (asegurador o sistema público).

Una de las características más importante de los medicamentos es que, al igual que otros bienes y servicios sanitarios, son considerados por la mayoría de sociedades como un bien tutelar o de mérito, cuyo consumo debe regirse por criterios de necesidad y equidad, más que por la capacidad de pago y la demanda. Esto implica que el estado, o un tercer pagador, subvencione total o parcialmente el consumo de medicamentos, a fin de que su coste no constituya una barrera de acceso. Esta situación genera lo que se conoce como riesgo moral (*moral hazard*), típico de todo seguro: al ser el coste para el usuario nulo, o por lo menos, inferior al coste de producción, se tiende a hacer un consumo excesivo e ineficiente de este. Otra característica del mercado de medicamentos es la existencia de información imperfecta y asimétrica. Se supone que el consumidor no tiene suficiente información para utilizar los medicamentos de forma efectiva y segura, por lo que su consumo —el caso de los medicamentos de prescripción— requiere la intervención de un profesional acreditado para ello. Sin

embargo, este profesional tampoco tiene habitualmente la responsabilidad económica de las decisiones de prescripción que toma, ya que el coste lo asumen el paciente o el sistema sanitario (o ambos simultáneamente), lo que genera una relación de agencia imperfecta. Todo ello da como resultado una falta de sensibilidad de la demanda de medicamentos al precio, que incluso en algunos casos llega a convertirse en un indicador subjetivo de la calidad percibida.

Para abordar los fallos de mercado indicados se han introducido diversos mecanismos que intentan evitarlos o, por lo menos, minimizarlos (Zara C, Segú L, Font M y Rovira J (1998), *La regulación de los medicamentos: teoría y práctica*, Gaceta Sanitaria, 12, pp. 39-49) Por el lado de la demanda, se aplican diversas formas de financiación selectiva. El concepto de financiación selectiva implica que no se financian todos los medicamentos que tienen autorización de comercialización; en algunos casos la financiación pública se restringe a determinadas indicaciones o grupos de población, o bien se financian una parte del precio. Las formas tradicionales de financiación selectiva son las listas positivas y negativas y la participación del usuario en el coste. Recientemente se han generalizado los sistemas de precios de referencia —una modalidad de participación del usuario en el coste— los presupuestos prospectivos y otras formas de financiación condicionada que suponen un riesgo financiero compartido entre el proveedor y el tercer pagador. Por otra parte, la falta de sensibilidad al precio se aborda también mediante políticas para mejorar la transparencia y la información a los agentes de la demanda.

Todo ello ha dado lugar a una tendencia mundial al incremento sostenido de los precios y del gasto en medicamentos, que las autoridades sanitarias han intentado controlar mediante diversas formas de intervencionismo y regulación. En este capítulo nos centraremos en las regulaciones que tiene como objetivo principal variables económicas, tales como el precio, el gasto o la eficiencia de los medicamentos. En cualquier caso, no debe pasarse por alto que las regulaciones orientadas a objetivos de seguridad, eficacia o calidad, suelen tener también efectos económicos significativos, por lo que será preciso tenerlas en cuenta para obtener una visión integrada de las políticas de medicamentos aplicadas en un país.

Por otra parte, para obtener una perspectiva global de los problemas de financiación y acceso a los medicamentos es necesario adoptar una perspectiva mundial —el mercado farmacéutico es uno de los más globalizados— así como todo el ciclo de un medicamento, desde la investigación y desarrollo (I+D) del mismo hasta su dispensación al usuario. En otras palabras, el análisis de la regulación económica del medicamento no puede limitarse a los mecanismos aplicados a partir del momento en que el medicamento entra en el mercado, sino que debe incluir las medidas que influyen en la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos, ya que dichas medidas, especialmente las relacionadas con los derechos de propiedad intelectual y otros estímulos a la innovación, tienen un papel determinante en la disponibilidad y los precio de los nuevos medicamentos.

A efectos económicos es importante distinguir distintas categorías de medicamentos, por ejemplo, entre medicamentos sujetos a derechos exclusivos de propiedad intelectual y aquellos que ya no lo están y pueden ser producidos, en principio, en condiciones de competencia. Weisbrod (Weisbrod, Burton (2003). *Solving the Drug Dilemma*, Washington Post, Op.Ed., 22 de agosto. Disponible en www.northwestern.edu/ipr/publications/newsletter/iprn0312/weisbrod.html) plantea que la industria farmacéutica produce dos bienes, innovación y medicamentos, con sus correspondientes costes de I+D y de producción, que ha de cubrir para que su actividad sea sostenible; pero con el sistema actual de incentivar la innovación mediante patentes y otros derechos de propiedad intelectual, sólo tiene una fuente de ingresos para hacerlo: el precio de los medicamentos, que obviamente ha de ser sustancialmente superior al coste de producción para poder recuperar los costes de I+D del producto y de aquellas actividades de I+D que no han tenido como resultado la comercialización del producto. Por lógica, dado que la exclusividad tiene una limitación temporal, los medicamentos nuevos, es decir, de comercialización más reciente, están habitualmente en la primera categoría, aunque no hayan supuesto una innovación en el sentido de haber implicado en el momento de su introducción una aportación terapéutica en relación a los medicamentos ya existentes.

Otra distinción relevante, introducida por la Comisión de Macroeconomía y Salud de la OMS («Macroeconomía y salud: Invertir en salud en pro del desarrollo económico»). *Informe de la Comisión sobre Macroeconomía y Salud*. Ginebra, Organización Mundial

de la Salud, 2002) es la de considerar tres tipos de enfermedades: las enfermedades de tipo I, frecuentes tanto en los países ricos como en los países pobres, con una numerosa población vulnerable en ambos casos; las enfermedades de tipo II también frecuentes en los dos tipos de países, pero una proporción sustancial de los casos se da en los países pobres; las enfermedades de tipo III frecuentes única o predominantemente en los países en desarrollo. Los problemas de acceso de los medicamentos para enfermedades del tipo I suelen centrarse en cómo hacer que sean asequibles para poblaciones de bajo nivel de renta, mientras que para las enfermedades de los tipos II y III el problema principal es la disponibilidad, es decir, que no hay incentivos suficientes para la I+D y los medicamentos disponibles son a menudo pocos e inadecuados o simplemente inexistentes

Innovación y acceso a los medicamentos

¿Qué es una innovación en tecnologías de salud? Los análisis económicos asocian la innovación con el éxito comercial y el progreso económico, en la medida en que la innovación da lugar a productos nuevos o de mejor calidad que sustituyen a los antiguos (innovación de producto) o permiten la producción de productos existentes a costes más bajos y por lo tanto, con mayores beneficios (innovación de proceso). Desde el punto de vista de la salud pública, sin embargo, el aspecto relevante es la aportación que la innovación pueda hacer a la salud y el bienestar de la población. Es obvio que estas dos formas de innovación no se dan siempre de forma simultánea.

¿Cómo y cuándo se evalúa la innovación y la aportación de un medicamento a la salud y al bienestar? Pueden considerarse fundamentalmente tres momentos clave en el ciclo de vida de un medicamento:

1. Al conceder la patente.
2. Al autorizar la comercialización.
3. Al decidir el precio y la financiación pública.

En el momento de otorgar una patente se está suponiendo que el conocimiento protegido es o puede convertirse de alguna forma en una innovación. Sin embargo, en el momento de solicitar y conceder una patente de producto es poco probable que exista una evidencia clara de su aportación a la salud, sino tan sólo indicios no concluyentes.

Para verificar la eficacia y seguridad de un medicamento son necesarios normalmente ensayos clínicos que no están disponibles hasta mucho más tarde del otorgamiento de la patente. El registro o autorización de comercialización de un medicamento se basa en una evaluación formal y, normalmente, rigurosa de la eficacia y seguridad de un medicamento, en base a ensayos clínicos y otros estudios científicos. Sin embargo, el registro sólo garantizaría la innovación (entendida como aportación a la salud o el bienestar) si los ensayos clínicos comparasen el nuevo producto a la opción terapéutica más eficaz o efectiva y segura, es decir, si se requiriese la eficacia relativa para obtener el registro, cosa que no ocurre normalmente, pues muchos medicamentos se autorizan si pueden demostrar que son mejores que el placebo o no son peores que un medicamento ya existentes. Obviamente esto no supone ninguna garantía de innovación en términos de aportación al arsenal terapéutico, aunque dichos productos puedan tener un importante impacto comercial.

Finalmente, en algunos casos la innovación/aportación es evaluada después del registro por los organismos o agencias responsables de regulación de precios y financiación, que pueden adoptar un enfoque más amplio que los anteriores, centrado en la estimación de los efectos finales de la utilización del producto en términos no sólo de salud, sino también de impacto sobre los recursos, es decir, de coste-efectividad. Así, las autoridades sanitarias parecen dispuestas a financiar con fondos públicos nuevos medicamentos que supongan una aportación respecto a los tratamientos actuales en términos de salud, bienestar o ahorros al gasto sanitario y a pagar más por el nuevo tratamiento en relación al valor que aportasen en relación a los tratamientos existentes, lo que se conoce como el criterio de determinar un «precio basado en el valor» (*value based pricing*). En cambio, no están dispuestos a pagar más por nuevos productos que supongan simplemente una novedad química. El valor añadido se cuantifica normalmente mediante estudios de evaluación económica (farmacoeconomía). El National Institute for Health and Clinical Excellence —NICE— del Reino Unido es posiblemente la institución de referencia en Europa para este tema, aunque diversos países lo están utilizando desde hace años (Australia, Canadá, Suecia, Holanda, etc).

Política y gestión de la propiedad intelectual

Hasta mediados de los años noventa del siglo pasado los países en desarrollo y emergentes tenían unos niveles de protección de la PI relativamente bajos, por lo menos en el área de los medicamentos, lo que les permitía un acceso relativamente rápido a versiones genéricas de los productos originales. Pero a partir de la firma del acuerdo ADPIC en 1994 y su progresiva aplicación y a la introducción de aspectos de PI en los acuerdos bilaterales de comercio, los estándares de PI de la mayoría de los países se están situando al nivel de los países desarrollados, lo que supone un aumento substancial de los precios de los nuevos medicamentos.

Por otra parte, los países en desarrollo con un cierto nivel industrial están planteándose de forma creciente la necesidad de atender no sólo al acceso y al mantenimiento de una industria nacional de genéricos, centrada en la formulación de medicamentos desarrollados fuera de sus fronteras, sino también a promover la actividad de innovación farmacéutica en el propio país. Ante esta situación, cuyos efectos tan sólo han empezado a manifestarse y que sin duda se agravará en los próximos años, los países deben replantearse las políticas de medicamentos, introduciendo nuevas estrategias que les permitan alcanzar los objetivos de acceso e innovación en las nuevas condiciones impuestas por los procesos de globalización.

Los defensores del sistema actual de propiedad intelectual sostienen que los precios altos son inevitables si se quiere mantener los incentivos a la investigación y desarrollo (I+D) y, consiguientemente, a la innovación futura. Esta postura está siendo crecientemente cuestionada por los partidarios de mecanismos que incentiven la innovación con competencia y sin monopolios (separación de mercados de innovación y de productos, premios y fondos de innovación, etc.). Las críticas al actual sistema de patentes son numerosas. Además de los problemas de acceso y sostenibilidad financiera que generan, se señalan los siguientes aspectos negativos:

- Las patentes no incentivan la innovación socialmente necesaria, sino tan sólo la que está respaldada por una demanda. Así, las enfermedades que afectan a poblaciones de bajo nivel de renta y no cubiertas por seguros resultan sistemáticamente desatendidas.
- Las patentes orientan la investigación biomédica hacia opciones que pueden materializarse en productos comercializables y patentables, es decir, medicamentos, pruebas de diagnóstico, etc., en detrimento, por ejemplo, de nuevos usos de

medicamentos genéricos ya existentes o de estilos de vida saludables, lo que contribuye a una creciente medicalización de la salud. Por otra parte, hay que tener en cuenta que la sociedad valora también nuevos conocimientos que mejoren la salud de la población, aunque ello no se produzca a través de la comercialización de nuevos productos (por ejemplo, evidencia de la influencia beneficiosa del ejercicio sobre la salud o de los efectos nocivos del tabaco y otras sustancias). En algunos casos, incluso, un conocimiento valioso y que puede mejorar la salud puede implicar la retirada del mercado o la reducción del consumo de un producto (por ejemplo, el descubrimiento de que un medicamento tiene efectos secundarios graves).

– Finalmente, se sostiene que las patentes pueden incluso retrasar el ritmo de innovación, por los riesgos y costes adicionales que imponen a otros innovadores. Incluso muchos de los que aceptan en teoría el papel de las patentes y de la PI consideran que en los últimos años, paralelamente al aumento de los estándares de protección, se está produciendo una pérdida de calidad de las patentes: se tiende a otorgar patentes sin garantizar su novedad, o se utilizan las patentes para proteger actividades para las cuales no constituyen un mecanismo apropiado. Esto aumenta la inseguridad tanto de los titulares de DPI, como de los innovadores potenciales y productores en general y ha disparado los costes jurídicos.

En definitiva, el dilema innovación o acceso sería cierto si el actual sistema de incentivos a la PI fuese la opción más eficiente. Si no es así, es posible mejorar simultáneamente la innovación y el acceso. Por otra parte, existe una percepción cada vez más extendida que los aumentos de protección que se está forzando a aplicar a los países en desarrollo a través del ADPIC y de tratados bilaterales beneficia a los países desarrollados y a los grupos de altos ingresos, pero no a los países en desarrollo y a las poblaciones de ingresos bajos.

Financiación y regulación de precios de los medicamentos

La financiación y reembolso es un tema de especial trascendencia en el mercado farmacéutico, ya que, habitualmente en la mayoría de los países desarrollados el paciente no paga directamente los medicamentos al estar financiados ya sea por un seguro público o privado. En la UE, el 75% del gasto farmacéutico es financiado por un tercero (Mrazek, M. F. (2002). *Comparative approaches to pharmaceutical price regulation in the European Union*. *Croat.Med.J.* 43.4, pp. 453-61) un porcentaje que

es mayor en países como España, donde llega al 94% (Espín, J. y Rovira, J. (2007): «Analysis of differences and commonalities in pricing and reimbursement Systems in Europe», *A study funded by DG Enterprise and Industry of the European Commission*, EASP Reporte final, junio 2007) principalmente debido a un incremento de la población que está exenta del co-pago y a la aportación reducida de especialidades de elevado precio. El nivel de financiación o reembolso afecta a la demanda de los productos farmacéuticos. La financiación selectiva es el principio que rige esta regulación por parte de los pagadores y se basa en el principio de que no todos los productos son igualmente reembolsables. Por ello, la mayoría de los países disponen de listas positivas y listas negativas (medicamentos que pueden ser o no prescritos), teniendo en cuenta que una lista negativa supone un 100% de co-pago.

El reembolso es la parte (generalmente un porcentaje) que paga el sistema nacional de salud y el co-pago es la parte que paga el paciente. Existen diversas formas de co-pago, pero los tradicionales son el copago porcentual al precio de los medicamentos (como ocurre en España, 0% co-pago para jubilados, 10% para enfermos crónicos y 40% para personal activo) o una cuota fija por receta. Los países nórdicos disponen un sistema de co-pago bastante sofisticado en el que la financiación y reembolso depende del consumo previo y el porcentaje de co-pago es decreciente con un límite anual por paciente.

También está bastante extendido el uso de los sistemas de precio de referencia, que más que precios es un límite al reembolso para todos los productos dentro de un grupo de medicamentos que tienen un cierto grado de equivalencia terapéutica. Este sistema define la cantidad máxima que un tercero está dispuesto a pagar por ese medicamento y se entiende que si el productor no baja el precio hasta el de referencia, el consumidor tiene la posibilidad de pagar la diferencia.

Tal como se ha indicado anteriormente, al analizar las causas y soluciones a los problemas de acceso debido al alto coste de los medicamentos es conveniente distinguir entre medicamentos que están sujetos a alguna forma de exclusividad legal y los que no lo están. Esto es especialmente relevante para los países en desarrollo, que hasta hace poco no estaban obligados a aplicar unos estándares de protección de la propiedad intelectual, pero deberán hacerlo como consecuencia de la aceptación del ADPIC.

Existen algunas políticas que pueden aplicarse de forma efectiva en cualquiera de las dos situaciones. Entre estas puede incluirse la selección adecuada de medicamentos a efectos de su financiación por los sistemas de seguro públicos y privados; la información y educación de prescriptores y usuarios sobre el valor terapéutico y sus costes (Davis DA., Thomson MA., Oxman AD, Haynes RB. (1995). *Changing physician performance. A systematic review of the effect of continuing medical education strategies*. JAMA; 274(9):700-705), los incentivos económicos a prescriptores y usuarios (Chaix-Couturier Cari, Durand-Zaleski Isab, Jolly Domi, Durieux Pier (2000). *Effects of financial incentives on medical practice: results from a systematic review of the literature and methodological issues*. Int J Qual Health Care; 12(2): 133-142), los sistemas de precios de referencia (Lopez-Casasnovas G, Puig-Junoy J. (2000). *Review of the literature on reference pricing*. Health Policy; 54(2):87-123), las políticas de sustitución que favorezcan la utilización de productos equivalentes de menor coste (Andersson K, Bergstrom G, Petzold M, Lonroth K, Carlsten A. (2005). *Effects of generic substitution on the development of pharmaceutical. Expenditures during the period January 1998 to May 2005*. Value in Health; 8(6):186) y en general todas aquellas medidas que promuevan la competencia en el mercado actuando sobre la demanda.

En el caso de medicamentos que han perdido su estatus de exclusividad legal, es posible aplicar, adicionalmente, políticas que favorecen la competencia desde la oferta: promover la entrada de genéricos mediante un procedimiento de registro abreviado, posibilitar y promover las importaciones paralelas, realizar compras mediante concurso, etc.

Muchas de las políticas mencionadas anteriormente son aplicables en mayor o menor grado a los medicamentos bajo exclusividad. La excepción más evidente es la compra por concurso y las políticas de promoción de la competencia por la vía de la oferta, obviamente inefectivos cuando existe sólo un oferente para un producto determinado. Por otra parte, las medidas que promueven la competencia desde la demanda tendrán en principio una menor efectividad, debido al poder de mercado que la exclusividad otorga al titular del derecho. Sin embargo, la exclusividad que otorga una patente o derecho de PI similar, no supone la concesión de un monopolio libre de control o regulación que pueda ignorar absolutamente las reglas de la competencia y abusar de su poder de

mercado en detrimento de los consumidores. La patente es un mecanismo o contrato social cuyo objetivo es dar incentivos al innovador para maximizar el bienestar de la sociedad, no promover el enriquecimiento sin límite de los titulares del derecho.

Una de los mecanismos tradicionales para evitar los precios excesivos que pueden generar los derechos de propiedad exclusivos y otras modalidades de monopolios legales es la regulación de los precios. La mayoría de los países desarrollados, con la excepción de Estados Unidos y unos pocos más, han aplicado y aplican alguna forma de regulación directa o indirecta de los precios de los medicamentos (U.S. Department of Commerce. *Pharmaceutical Price Controls in OECD countries. Implications for U.S. Consumers, Pricing, Research and Development, and Innovation*. Diciembre de 2004).

Una de las formas más habituales es el control directo del precio de cada producto mediante autorización administrativa. Los efectos de esta forma de control dependen de los criterios utilizados para determinar el precio en el momento de su comercialización y posteriormente. Entre los criterios más utilizados están el del coste de producción (*cost-plus*), la utilización como referencia de los precios vigentes en otros países (*international reference pricing* o comparación internacional de precios) y la fijación del precio en base al valor terapéutico que aporta un medicamento (*value based pricing*).

Un sistema apropiado de fijación de precios debe cumplir idealmente determinados criterios: 1) ser objetivo, transparente y predecible, para reducir la incertidumbre de los productores e innovadores y los costes de la regulación; 2) retribuir adecuadamente al productor y al innovador, es decir, proporcionarles el incentivo suficiente para que el productor continúe produciendo a los niveles de cantidad y calidad deseables y que el innovador continúe interesado en continuar invirtiendo en I+D para alcanzar los objetivos de innovación socialmente necesaria; y 3) el criterio elegido no debe implicar un coste o una capacidad técnica inasumible para su correcta aplicación en un país concreto (En el contexto de la UE la fijación de precios y su transparencia está regulado a partir de la Directiva 89/105/CEE del Consejo, de 21 de diciembre de 1988, relativa a la transparencia de las medidas que regulan la fijación de precios de los medicamentos para uso humano y su inclusión en el ámbito de los sistemas nacionales del seguro de enfermedad)

Desde esta perspectiva hay un creciente consenso en que la utilización del criterio del valor terapéutico aportado constituye la opción preferible. Aunque requiere un volumen de recursos y capacidad técnica, es el único que puede proporcionar los incentivos adecuados a la innovación. Por otra parte, los costes de este enfoque pueden reducirse mediante la colaboración entre países para desarrollar conjuntamente, o de forma coordinada, las actividades de evaluación de tecnologías. Los criterios del coste de producción y de los precios internacionales de referencia son poco eficientes, aunque el segundo sea una opción aceptable para países pequeños que no puedan asumir por sí mismos el coste y la complejidad técnica que requiere la fijación del precio basada en el valor.

En relación a los medicamentos de alto coste, cabe señalar las distintas estrategias novedosas de financiación que se han adoptado en algunos países, tal como son los acuerdos de límites de gasto, que implican la devolución del gasto realizado en un nuevo producto o conjunto de productos, que excede el máximo pactado, o la reducción posterior del precio unitario; o los acuerdos de riesgo compartido, con pago o devolución en función, por ejemplo, de los resultados positivos (Puig J, Meneu R. (2004). *Aplicación de los contratos de riesgo compartido a la financiación de nuevos medicamentos*. Gestión Clínica y Sanitaria; 7:88-93.) Esta opción es útil cuando no existe evidencia concluyente de los beneficios de nuevos medicamentos para todos los que los reciben. El financiador paga sólo los tratamientos de aquellos pacientes que se han beneficiado realmente del nuevo producto.

En el contexto europeo, hay pocos países que no apliquen alguna forma de regulación directa de los precios de los medicamentos. Según un reciente informe de la OCDE OECD (2008). *Health Policy Studies. Pharmaceutical Pricing Policies in a Global Market*, París) sólo cuatro países Miembros de esta organización están en esta situación: Alemania, Canadá, Dinamarca y EEUU. El caso extremo de ausencia de regulación es Estados Unidos, donde predomina un mercado con demanda privada —aseguradoras sanitarias— en el que no existe ninguna regulación de precios. Incluso en el programa Medicare para los jubilados, financiado con fondos federales, se ha impedido la posibilidad de una negociación centralizada que permitiría la obtención de condiciones más favorables de acceso a los beneficiarios. El Reino Unido no realiza una regulación

directa del precio de los medicamentos, pero sí de forma indirecta mediante el control del beneficio que la industria obtiene de sus ventas al sistema nacional de salud. En Alemania, el sistema de reembolso basado en grupos terapéuticos fuerza los precios a la baja y tienen lugar negociaciones entre los seguros de salud y los laboratorios que resultan en importantes descuentos y, en consecuencia, menores precios efectivos.

Los países en desarrollo, incluyendo los de América Latina tienen, por lo general, mecanismos de regulación relativamente débiles, especialmente en lo que respecta al mercado privado, que supone por término medio el 80% del valor del mercado. Algunas excepciones a esta tendencia la constituyen Brasil, que tiene una decidida política de genéricos y control de precios, Costa Rica, que, aunque mantiene la libertad de precios, utiliza la capacidad de compra centralizada que le confiere su mayoritario sistema de seguro social y Cuba, caso atípico en la región por el papel preponderante que tiene el Estado en todos los ámbitos del sistema económico. Es curioso que la regulación del precio sea más infrecuente en los países de menor nivel de ingresos (WHO (2004). *The World Medicines Situation*, Ginebra.)

Retos futuros

Ante la creciente globalización de las normas de propiedad intelectual y el consiguiente aumento de la monopolización de los mercados de medicamentos, muchas de las políticas utilizadas en el pasado y en la actualidad se han hecho obsoletas y han perdido o han visto reducida la efectividad que pudieron tener en su momento.

Por ello es preciso evaluar su funcionamiento en las actuales circunstancias y, en su caso, modificarlas o sustituirlas para alcanzar los objetivos de acceso e innovación que persigue la sociedad. Entre las políticas que por su propia naturaleza no funcionan en el caso de productos bajo exclusividad se encuentran:

- Las compras por concurso.
- Los incentivos a la oferta y demanda de genéricos.
- Los procedimientos de registro abreviado (fast track).
- La prescripción por Principio Activo (PA).
- La sustitución por genéricos.

Hay otras políticas que, en principio, y suponiendo que se apliquen correctamente, pueden funcionar con productos bajo exclusividad:

- La gestión de la propiedad intelectual orientada a reducir el nivel de exclusividad, especialmente cuando ello no supone un incentivo importante para la innovación.
- Mejorar la calidad de las patentes exigiendo mayores estándares de novedad, tal como están haciendo recientemente India y Brasil.
- Utilizar cuando está justificado y es legal las licencias obligatorias, así como las políticas de competencia, para evitar posibles abusos del monopolio, tales como la perpetuación artificial de las patentes (*evergreening*).
- Mejorar la transparencia y la difusión de información no sesgada sobre eficacia, precios y decisiones de regulación.
- Aplicar incentivos a la demanda para aumentar su sensibilidad al precio de los medicamentos.

Existen numerosas propuestas de mejora del sistema de patentes y, especialmente, de su aplicación concreta. Algunas de estas propuestas contraponen la mejora de la calidad de las patentes (asegurar innovación) frente a la elevación de los «estándares» de protección, que suponen normalmente un reforzamiento de la posición del solicitante y del titular de la patente frente a otras partes implicadas y, normalmente, implican una reducción de la calidad de las patentes, es decir, de la evidencia o del grado de certeza de que aportan una verdadera innovación. Otras opciones que se han propuesto para mejorar la efectividad del sistema de patentes apuntan a modificar las condiciones y criterios de concesión y aplicación de patentes (la presunción de validez, la transparencia, los mecanismos de oposición a la concesión, etc.). Desde otras posiciones se apunta a la necesidad de un cambio más radical en los mecanismos para incentivar la innovación. Los premios, por ejemplo, constituyen una forma alternativa o complementaria a los DPI para promover la innovación, que sustituyen la concesión de un derecho de exclusividad por un pago en dinero.

La evaluación tecnológica y la económica, en particular, pueden jugar un papel esencial en el diseño y aplicación de diversos mecanismos de financiación y regulación del mercado farmacéutico, con el fin de asegurar la eficiencia. Un número creciente de países utilizan la evaluación económica para promover la innovación con valor terapéutico adicional y en el efecto en los costes que aporta un nuevo medicamento lo

hacen en el ámbito de la regulación de precios y la financiación de los medicamentos. La forma en que se aplica la evaluación económica en la regulación de precios y la financiación selectiva varía entre países, aunque se pueden identificar algunos elementos comunes en aquellos países que lo aplican de forma sistemática, concretamente:

- Establecimiento de un procedimiento regulador objetivo y transparente que determine: para qué productos, cuándo y quién hace y presenta la evaluación, etc.
- Establecimiento de una metodología estándar que haga los estudios comparables.
- Establecimiento de un umbral de eficiencia (coste por Año de Vida Ajustado por Calidad —AVAC— ganado) como uno de los factores de decisión esenciales.

Conclusiones

Tanto los objetivos de la política farmacéutica como sus factores condicionantes, especialmente, los asociados a la globalización de la PI, están modificando sustancialmente los retos y estrategias que enfrentan a los decisores en relación a los objetivos de acceso e innovación socialmente necesaria. Es preciso, por ello, llevar a cabo una revisión de las prácticas tradicionales para adaptarlas a la nueva situación. En este cambio de paradigma hay una serie de prácticas que pueden jugar un papel determinante, por ejemplo, la regulación de precios y la financiación basadas en la evaluación tecnológica y económica, que puede asegurar una retribución a las empresas acorde con la aportación de los medicamentos a los objetivos sociales de salud y bienestar y convertirse, en último término, en un buen comunicador de señales claras a la industria del tipo de innovación que desea la sociedad. Cabe señalar también la importancia de mecanismos de regulación flexibles y dinámicos que permitan reducir la incertidumbre respecto a la efectividad y coste de los medicamentos, teniendo en cuenta que un número importante de medicamentos que se han incorporado al mercado y han sido financiados públicamente carecen de evidencia sobre su efectividad real.

En los países en desarrollo resulta esencial aplicar políticas adecuadas de financiación y regulación de precios, así como una gestión de la propiedad intelectual y, en general, el desarrollo de mecanismos que les permitan acceder a las innovaciones para enfermedades globales a un coste asumible y equitativo, con el fin de asegurar la financiación y los incentivos a la innovación necesarios para las enfermedades predominantes en dichos países.

Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information (PPRI) – new PPRI analysis including Spain

Sabine Vogler, Health Economist at the Austrian Health Institute GÖG/ÖBIG, Vienna, Austria

Jaime Espin, Professor at the Andalusian School of Public Health (EASP), Granada, Spain

Claudia Hahl, Health Economist at the Austrian Health Institute GÖG/ÖBIG, Vienna, Austria

* Correspondence address: Gesundheit Österreich GmbH / Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheitswesen (GÖG/ÖBIG), Stubenring 6, A 1010 Vienna, Tel.: + 43 1 51561/147, e-mail: vogler@goeg.at, <http://www.goeg.at> and <http://ppri.oebig.at>

Abstract

The EU-funded project Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information (PPRI) offers country specific information on pricing and reimbursement for numerous EU Member States and indicators for a comparative analysis. This article presents relevant pharmaceutical pricing and reimbursement information in a comparative analysis for 28 countries and also a detailed description about the Spanish pricing and reimbursement system.

1. Introduction: European initiatives and networks

The last three years have been very productive in pharmaceutical policies in creating platforms for an exchange of information between the stakeholders and in collecting, analyzing and benchmarking information.

An important initiative has been the Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information (PPRI) project¹. It built up a network of competent authorities and provided a comparative analysis of pharmaceutical pricing and reimbursement systems. PPRI project management has always been committed to knowing about other relevant projects and initiatives and to cooperating with them. In this context, the involvement of the PPRI project leaders as technical experts to the Working Group on Pricing of the Pharmaceutical Forum has been of great importance.

The Pharmaceutical Forum² was launched as political initiative by DG SANCO and DG Enterprise Commissioners with the aim of improving the performance of the pharmaceutical industry in terms of its competitiveness and contribution to social and public health objectives. The Forum has brought together Ministers from all European Member States, representatives of the European Parliament, the pharmaceutical industry, health care professionals, patients and insurance funds. Three were the Working Groups (Information to Patients, Pricing and Relative Effectiveness) that were established as support to a Steering Committee. On 2nd October 2008, the Pharmaceutical Forum agreed on some conclusions and recommendations [1].

During this process, some interested products have been developed. To mention are the “toolbox” [2], a comprehensive instrument where some pharmaceutical policy practices are collected in summary templates, with set-up conditions, risks and benefit of there practices are described; or the “Guiding principles for good practices implementing a pricing and reimbursement policy” [3] based on a report by EASP [4].

In this article, we will describe the objectives, organisation and outcomes of the PPRI project. One key PPRI deliverable is the national country reports on pharmaceutical pricing and reimbursement, known as PPRI Pharma Profiles. To illustrate the structure and the main indicators of such a national report, a brief version of a Spanish Pharma Profile will be produced for the first time. The comparative analysis which follows is thus not only based on the 27 PPRI countries, but also includes Spain.

¹ <http://ppri.oebig.at>

² <http://ec.europa.eu/pharmaforum/>

2. What is PPRI?

Originally, PPRI was a research project funded by the European Commission, Health and Consumer Protection Directorate-General (DG SANCO) and the Austrian Federal Ministry of Health, Family and Youth (BMGFJ). The project management was undertaken by the main partner called Gesundheit Österreich GmbH, Geschäftsbereich Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheitswesen / Austrian Health Institute (GG/ÖBIG) in cooperation with the associated partner World Health Organisation, Regional Office for Europe (WHO Europe).

The PPRI project, which started in April 2005 and ended in October 2007, aimed at improving information and knowledge on the pharmaceutical systems in the Member States of the enlarged EU. This was mainly achieved by strengthening the network of relevant institutions and compiling a comparative analysis based on 21 core indicators and on country specific reports (PPRI Pharma Profiles).

Today, PPRI is a sustainable network of authorities and institutions allowing for a quick exchange of information. The network members launch and answer ad-hoc queries and they meet regularly.

2.1 PPRI Network

In the initial stages of the project, the PPRI project management planned to build a network consisting of one relevant authority from each EU Member State. In fact, as the PPRI network and its benefits for the participating countries became better and better known several additional institutions joined.

Currently, the PPRI network includes 56 institutions from a total of 31 countries (all EU Member States except Romania, plus Albania, Canada, Norway, Switzerland, and Turkey). The majority of the participating institutions are national authorities, mainly Ministries of Health, Medicines Agencies and Social Insurance institutions. In addition, European and international institutions (European Medicines Agency, OECD, WHO and World Bank) and representatives of related initiatives (e.g. Medicine Evaluation Committee) and projects (e.g. Andalusian School of Public Health/EASP) joined the network.

2.2 PPRI Pharma Profiles

The increase in transparency was achieved by the exchange of information at network meetings and in answering internal network queries and also by the compilation of in-depth country profiles, known as PPRI Pharma Profiles [5].

In order to guarantee readability and comparability of the data and information, the PPRI Pharma Profiles follow a uniform, homogenous outline, the PPRI Pharma Profile Template. The development of the Template was based on the outcome of a large-scale needs assessment, involving 101 national stakeholders and 14 European and international institutions.

The PPRI Pharma Profiles were written by PPRI participants who, as national officials and experts, are directly involved in the decision-making and administrative process of pharmaceutical pricing and/or reimbursement in their country. The reports were extensively reviewed by an editorial team, including researchers with country specific know-how.

At the end of the PPRI research project, 22 PPRI Pharma Profiles (approximately 60 pages each) offering in-depth information on the pharmaceutical pricing and reimbursement systems as of 2006/2007 were published.

2.3 PPRI Glossary

During the development of the PPRI Pharma Profile Template, misunderstandings and differences in the interpretation of technical terms became evident among the national PPRI participants. Therefore, an additional deliverable, the PPRI Glossary covering key terminology regarding pharmaceutical pricing and reimbursement, was developed and is considered as binding for the authors of the PPRI Pharma Profiles.

Today, the PPRI Glossary [6], which is based on existing glossaries (e.g. of OECD and of WHO) and which has been regularly modified and enlarged, is intended to serve as a tool for promoting a common terminology in the field of pharmaceutical systems in the EU.

2.4 Set of core PPRI indicators and comparative analysis

In order to compare information, indicators were developed. The final set comprises 21 indicators for comparison of “hard” quantitative figures like pharmaceutical expenditure and prescriptions as well as qualitative information on pricing and reimbursement [7]. Based on these indicators, a comparative analysis was undertaken and included in the PPRI Report [8].

All PPRI deliverables (PPRI Pharma Profiles, PPRI Glossary, PPRI Indicators, PPRI Comparative Analysis, etc.) are accessible on PPRI website, see <http://ppri.oebig.at>

3. Case study: Pharmaceutical pricing and reimbursement system in Spain

As yet, Spain is not among the 22 countries which have provided a PPRI Pharma Profile yet. However, in this article we give a brief description on the current pharmaceutical pricing and reimbursement system in Spain.

3.1 The National Health Service

In 1986, the General Health Law established a National Health Service (NHS) in Spain. It is a universal health care management decentralised system, with universal coverage and finance from general taxation. There are 17 Autonomous Communities which have complete competence regarding public health, healthcare services planning and full control of budgets. Health care is provided free of charge except for pharmaceuticals.

In November 2004, the Spanish Minister of Health presented a Strategic Pharmaceutical Policy Plan (*Plan Estratégico de Política Farmacéutica para el Sistema Nacional de Salud Español*) which should guide the Spanish Health Administration for the following four years. The key lines of this plan were laid down in a package of 67 policy measures in order to achieve a more rational use of medicines and specially in order to contain public spending on pharmaceuticals. Now a new Strategic Pharmaceutical Policy Plan is under elaboration.

In 2006, a new pharmaceutical law was approved and got in force in July: the Law of “Guarantees and the Rational Use of Medicines and Health Products”. The new law replaced the Spanish Medicines Law of 1990 and, among others, introduced a modified reference price system. The new law also incorporated into Spanish Law the European Directive 2004/27/CE on the Community code relating to medicinal products for human use and Directive 2004/28/CE on the Community code relating to veterinary medicinal products.

3.2 Pricing

In Spain the reimbursement decision precedes the price decision, since only reimbursable products have a regulated price.

The pricing of reimbursable prescription-only pharmaceuticals is carried out by the Interministerial Commission on Pharmaceutical Prices operating under the Ministry of Health, which is made up of representatives of the Ministry of Health, the Ministry of Finance and the Ministry of Industry. The Interministerial Commission on Pharmaceutical Prices decided on the maximum ex-factory price, but the final decision is formally undertaken by the Directorate General of Pharmacy and Health Products of the Ministry of Health. The Interministerial Commission will take into account, according to the new Pharmaceutical Law, the therapeutic utility reports provided by the Spanish Agency for Medicines and Health Products, which will cooperate with a team of external experts to be proposed by the Autonomous Regions. Until this procedure is settled, these reports are made by the technical unit of the General Directorate of Pharmacy.

Manufacturers are free to set the price of non-reimbursable pharmaceuticals. However, final prices still need to be approved, though it is simply an administrative procedure.

There are two types of non-prescription medicines in Spain, with pricing regulations varying:

- Non-advertisable OTC: they have to follow the same pricing process as other pharmaceuticals and can be reimbursed if prescribed.
- Advertisable OTC (Especialidades Farmaceuticas Publicitarias, EFPs): prices are not regulated at the manufacturer level but the retail price has to be the same in all pharmacies - except for an optional discount of up to 10% (including VAT) that pharmacists are permitted to offer.

Generics (Especialidades Farmacéuticas Genéricas, EFG) follow the same pricing procedure as other reimbursable prescription medicines without the therapeutic utility report. According to Article 93.3 of Pharmaceutical Law, generics included in the reference price system must be priced at, or below, the reference price level.

Table 1: Spain – Pharmaceutical pricing system, 2008

Pricing	Manufacturer Level	Wholesale Level	Pharmacy Level
Free Pricing	Non-reimbursable pharmaceuticals, parallel exported pharmaceuticals	Non-reimbursable pharmaceuticals, parallel exported pharmaceuticals	Non-reimbursable products, parallel exported pharmaceuticals
Statutory Pricing	Reimbursable pharmaceuticals	Reimbursable pharmaceuticals, regulated via fixed margins (with maximums)	Reimbursable pharmaceuticals, regulated via fixed margins (with maximums)
Price/volume agreements, discounts/rebates	Payback to NHS according to annual company sales (up to 3 million € 1,5%; from 3 million € 2%)	Not applied	Discount from wholesales to pharmacies (volume, cash sales). On OTC products a 10% discount for patients is allowed
Institution in charge of pricing	Interministerial Commission on Pharmaceutical Prices (Comision Interministerial de Precios de los Medicamentos)		
Basis	Ley 29/2006, de 26 de julio, del Medicamento (Pharmaceutical Law) Royal Decree 2402/2004		

Source: ÖBIG, EASP and Spanish Health Ministry 2008

3.2.1 Manufacturer price

The manufacturer price of all prescription-only medicines is set by the Interministerial Commission on Pharmaceutical Prices. In the pricing process, the criteria that are assessed are the same that for reimbursement (Art. 89 of the Pharmaceutical Law); in addition, the methodology of European average price comparison (external price referencing) is applied. (Art. 90: Price fixing: “2. *Within the framework of the procedure for the financing of pharmaceuticals with public funds, referred to in Article 89 of the present Law, it corresponds to the Interministerial Commission on Pharmaceutical Prices, dependent on the Ministry of Health, to fix, on the basis of reasoned and objective criteria, the maximum industrial price for pharmaceuticals and medical devices that are to be included in the pharmaceutical provision of the National Health Service, for the account of public funds, and dispensed, under an official prescription, within the national territory. In addition to the criteria set forth in the Art 89.1, there will also be taken into account the average price for the pharmaceutical in the member States of the European Union which, without being subject to exceptional or transitory policies in relation to industrial property would have incorporated the corresponding European Community legislation into their own legal system.*”)

Manufacturers receive a preliminary note regarding the Interministerial Commission's proposed price. Manufacturers can appeal in case of disagreement, but they can also choose to launch the product unreimbursed.

The price which was fixed may be revised at the administration's initiative or at the request of the manufacturers. In this case, the process is similar to that for obtaining an initial price, although companies also have to submit an application for modification of the price and a document justifying why the price should be increased. Apart from the cases previously determined, the price of a pharmaceutical can be modified when changes in the economic, technical or health circumstances or in the assessment of their therapeutic utility make it necessary (Art 91).

Generic manufacturers are legally obliged to price their products at or below the reference price. For competitive reasons most of them opted for cutting their prices to a level below the reference price.

Regarding hospital pharmaceuticals, public tender procedures are common (for example, generics). Where there is no competence, negotiations on prices are used (even some risk-sharing agreements were signed).

3.2.2 Wholesale price

The wholesale margin is a statutorily fixed rate of 7.6% of the wholesale price if the manufacturer price for a pharmaceutical is below € 91.63 (Table 1.2). If the manufacturer price is higher than €91.63, the wholesale margin is a fixed sum of € 7.54, as of August 2008.

These margins apply to all pharmaceuticals – reimbursable and non-reimbursable pharmaceuticals, branded pharmaceuticals and generics, and OTC.

3.2.3 Pharmacy retail price

The pharmacy margin for pharmaceuticals with a manufacturer price below €91.63 is statutorily fixed at 27.9% of the pharmacy retail price as of August 2008. If the

manufacturer price is higher than €91.63, the pharmacy margin is a fixed sum of € 38.37 per pack (Table 2). The pharmacy margins also apply to all pharmaceuticals.

Table 2: Spain – Wholesale and pharmacy margins, as from August 2008 on

Manufacturer price in €(excl. VAT)	Wholesale margin	Pharmacy margin
0.00 - 91.63	7.6% of the wholesale price	27.9% of pharmacy retail price
> 91.63	€ 7.54	€ 38.37

Source: Royal Decree 823/2008

A pharmacy clawback system has been in place since August 2000, with pharmacies making payments based on a percentage of their annual sales of reimbursable pharmaceuticals at manufacturer prices. Changes to the operation of the system came into effect in 2004, in February 2005 and May 2008 (cf. Table 3).

Table 3: Spain – Pharmacy claw-back levels, 2008

Total (pharmacy price incl. VAT) up to €	Sales retail price	Deduction	Rest up to	Percentage
32,336.12		0	43,583.47	8.00
43,583.47		899.79	58,345.61	9.4
58,345.61		2,287.43	120,206.01	10.9
120,206.01		9,030.21	208,075.90	13.5
208,075.90		20,892.64	295,242.83	14.5
295,242.83		33,531.85	Forward	15

Source: Royal Decree 823/2008

3.2.4 Value Added Tax (VAT)

The standard VAT rate is 16% and the VAT rate for pharmaceuticals is 4%

3.3 Reimbursement

Once a pharmaceutical is authorized and registered, the Ministry of Health decides, upon grounded resolution, before it is launched on the market, on the inclusion into the pharmaceutical coverage of the National Health Service (Art. 89 of Pharmaceutical Law – Public financing procedure). The decision on inclusion into reimbursement lays in the

competence of the Directorate General of Pharmacy and Health Products of the Ministry of Health.

There are four reimbursement categories, resulting co-payment rates:

1. 100% reimbursement for hospital pharmaceuticals
2. 90% reimbursement for pharmaceuticals for the management of chronic illnesses such as epilepsy, asthma and diabetes (price up to 2,64)
3. 60% reimbursement for the majority of prescription-only pharmaceuticals (70% for civil servants in mutualities as MUFACE)
4. 0% reimbursement for pharmaceuticals on the negative lists

In Spain, the National Health Service covered 94 % of the cost of all pharmaceutical prescriptions in 2007 and 100% of cost of the pharmaceuticals prescribed in hospitals. Hospital pharmaceuticals are for free for inpatients and outpatients (for example, patients that receive ARV pharmaceuticals).

3.3.1 Selection criteria

The following criteria are considered when the Ministry of Health makes reimbursement decisions (Art. 89 of Pharmaceutical Law – Public financing procedure):

- a) The severity, duration and sequels of the different pathologies for which they are indicated
- b) The specific necessities of certain groups of people
- c) The therapeutic and social usefulness of the pharmaceutical
- d) The rationalization of the public expenditure addresses to the pharmaceutical
- e) Existence of pharmaceuticals or other alternatives for the same diseases
- f) The degree of innovation of the pharmaceutical

3.3.2 Positive list

The majority of reimbursable pharmaceuticals are prescription-only medicines. Several non-prescription pharmaceuticals are reimbursed under the condition that they are prescribed by a doctor.

In Spain, nearly 12,000 pharmaceutical products (counted including different pharmaceutical forms, dosages, and pack sizes) have a market authorization. 75% of these pharmaceuticals are prescription-only medicines, so they account for the core business in a pharmacy. 73% of all pharmaceuticals are reimbursable.

Table 4: Spain – Pharmaceuticals on the market, 2000 - 2007

Pharmaceuticals¹	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
ph. with market authorization	11,806	11,094	12,775	11,137	11,157	11,783	10,706	11,998
POM	9,226	9,403	10,181	9,056	9,119	10,074	8,030	9,058
EFP	1,241	1,238	1,253	1,152	1,163	1,127	n.a.	n.a.
Reimbursable ph.	8,922	8,756	9,580	8,348	8,474	9,569	7,898	8,790
Generics	580	857	1,211	1,669	1,675	2,202	2,782	3,608

EFP = Especialidades Farmaceuticas Publicitarias, n.a. = not available, ph. = pharmaceuticals, POM = Prescription-only medicines

¹ Data per 1 January. Pharmaceuticals for human use, excluding magistral or officina formula, counted including different pharmaceutical forms, dosages, pack sizes

Source: GÖG/ÖBIG, EASP and Spanish Ministry of Health 2008

3.3.3 Negative lists

In Spain, if a pharmaceutical falls into a therapeutic group which is excluded from reimbursement, it is automatically excluded from public financing. This results in an out-of pocket payment of 100% of the price of the pharmaceuticals. The Spanish government used this policy for the first time in 1993, and in 1998 and in 2003 the list of excluded groups was modified.

The Spanish 1993 Royal Decree had two main objectives: (1) to prioritise public financing for those pharmaceuticals whose need or the severity of the illnesses for which they were used was greater, and (2) to exclude from public financing those pharmaceuticals with low therapeutic value. This led to the development of the first negative list. The government introduced a second list of excluded medicines in 1998 (834 products corresponding to 39 therapeutic groups). The second list was not accepted by some Autonomous Communities (Andalucia and Navarra, for example), which decided to finance the consumption of excluded medicines with funds from its own budget. The last Royal Decree excluded 98 therapeutic groups.

Prescription-only to OTC switches are uncommon in Spain. A list of active ingredients suitable for switching is published. All pharmaceuticals containing these active ingredients may have their status changed if the manufacturer applies for the switch to the Spanish Agency for Medicines and Health Products, although not many companies choose to do so. Only around three to four products are switched from prescription-only to OTC each year. In all cases, switching to EFP status leads to a loss of reimbursement.

3.3.4 Reference price system

The reference price system, first introduced in 2000, was radically modified in 2004 and 2006. Reference price groups include all pharmaceuticals with the same active substance and route of administration (ATC 5). Although each group must contain at least one generic version, there is no bio-equivalence requirement. This means that pharmaceuticals with the same active ingredient but different doses, as well as corresponding copy products, are included in the same group. Original branded products, with no generic equivalent available, are not included in the reference price system.

The reference price for each group is calculated as the arithmetic mean of the three lowest costs per treatment and day of the pharmaceutical presentations included in the group, for each route of administration, calculated in accordance with the defined daily dose. The three products selected must be produced by three different companies. Products with a manufacturer price below €2.- are excluded. Reference prices can be revised on an annual basis (or twice a year, according to a new proposal).

The latest reference price system was introduced with the new Pharmaceutical Law (Art. 93), specified by a Royal Decree .Under the new system, the price of generics must be reduced to or below the reference price of the reference group which they were assigned to in the within two months after the legislation had come into force.

In May 2004, 200 pharmaceuticals were added to the reference price system. After these changes were made, the reference price system covered 2,270 presentations, 72 active ingredients and 94 groups. In 2006, the reference price system covered 4,237 presentations, 119 active ingredients and 136 groups; in 2007 it has been added 169 presentations, 14 active ingredients and 14 groups. In 2008 a new updated will be made

to the reference system. With this update, nearly half of the reimbursement market will fall under the reference prices system.

It is important to understand that the current Spanish reference price system is different from the system applied in other European countries, mainly because it works as a maximum price system for those pharmaceuticals included in the homogeneous groups. In addition, patients do not have the option of paying the difference between the reference price and the pharmacy retail price of the pharmaceuticals.

3.3.5 Out-of-pocket payments

In Spain, there is a percentage co-payment. There is neither a prescription fee nor a deductible. Exemptions from co-payment are for retired people (0% co-payment) or people with chronic disease (10%).

3.4 Rational Use

3.4.1 Prescription monitoring

As from January 2003 on, all 17 Spanish regions have full responsibility for defining their own health budgets. The Law of Cohesion and Quality of the National Health Service sets a common legal framework and guarantees a minimum level of health services to be provided by all regions.

As a tool to target physicians' prescribing habits, some regions use incentives for doctors to stick to a specified budget. Prescribing controls were implemented at a regional level in line with the regions' autonomy in health matters. The regions are currently experimenting with budgets and incentives for GPs to reduce pharmaceutical expenditure and increase awareness of prescribing costs. Andalusia, for example, offer doctors financial incentives to prescribe pharmaceuticals with high therapeutic effectiveness and prescribe by active ingredients, by addressing GPs to set targets regarding both efficiency and quality of their prescribing practices.

Some of the Autonomous Regions launched electronic prescription monitoring systems to verify physicians' prescribing habits and to help combat fraud. National and regional authorities implemented further prescribing controls in an attempt to contain pharmaceutical expenditure. A number of pharmaceuticals fall under a national prior

inspection visa system (*visados previos de inspección*), which aims to ensure that products are used for the right indications. Under the scheme, a prescription can only be dispensed after confirmation of the regional inspection services that the product is used correctly. Regional evaluation committees were also established to increase the quantity and quality of information available to doctors, as well as raising their awareness of the price differences between similar pharmaceuticals.

3.4.2 Pharmaco-economics

Pharmaco-economic studies are beginning to be used in several decision making contexts, although their submission is neither mandatory nor is it clear to what extent they actually influence the outcome of price and reimbursement decisions. A Spanish proposal for methodological standardisation of economic analysis of health technologies and programs was compiled in 1995, and a new proposal has been recently published. Although these proposals have been sponsored by the Ministry of Health they never got an official / mandatory status.

Providing pharmaco-economic evidence is not mandatory but companies normally submit a pharmaco-economic report showing the pharmaceutical's budgetary benefits along with the pricing dossier. Although the previous Strategic Plan mentioned that pharmaco-economics studies would be used as criteria to determine the price of pharmaceuticals (joint to therapeutic value studies), the new Pharmaceutical Law does not explicitly state it. According to Art. 92 pharmaceutical companies are asked to provide, for the pricing procedure the Ministry of Health with all information on technical, economic and financial aspects.

3.4.3 Generics

The 1990 Medicines Act was modified in 1996 and in 1997 in order to pave the way for the introduction of generic pharmaceuticals within the Spanish health care market. In July 1997, the first generic brands were authorized for commercial distribution.

In Spain generic substitution is allowed unless it is specifically excluded by the prescriber. It is mandatory for pharmaceuticals under the reference price system when the generic has the lowest price. In such a case the pharmacist must dispense the

pharmaceutical having a lower price and, should the price be the same, a generic one (Art 93.4c of the Pharmaceutical Law).

For pharmaceuticals under the reference price system when the generic has the lowest price it is mandatory unless it is specifically excluded by the prescriber. When the prescription is made by active ingredient subject to reference price, the pharmacist must dispense the pharmaceutical having a lower price and, should the price be the same, a generic one (Art 93.4c of the Pharmaceutical Law)

The new Pharmaceutical Law promotes the prescription by International Non-proprietary Name (INN). In this sense, Art 85 states that “The health Authorities shall encourage the prescription of pharmaceuticals identified by their active ingredient in the prescription. In cases where the prescribing person merely indicates an active ingredient on the prescription, the pharmacist shall dispense the pharmaceutical having the lowest price and, should the price be the same, the generic one, if available”.

The new Law has also introduced the so called “Bolar Provision” which allows manufacturers of generic products to carry out the necessary studies to show that the products meet the definition of a “generic medicine” and all other necessary activities to apply for marketing authorization before the expiry of the patent, “although the EU harmonized period of data exclusivity for the innovation is guaranteed by establishing that the pharmaceutical may not be commercialized until ten years have elapsed, or eleven years if it obtains an additional indication with a significant clinical benefit in comparison with existing therapies”.

In 2004 generics represented 4.96% of total prescription medicines sales by value and 9.13% by volume. In June 2008, generics represent 8.82% of total prescription medicines by value (an increase of 50%) and 21.46% by volume (more than a 100% increase).

Spain is one of the lowest priced markets in the European Union and, as a consequence, one of the leading parallel exporters of pharmaceuticals. However, during the last years parallel import started to play a role in Spain because the new Member States have lower prices than Spain.

4. Comparative analysis

22 participating countries submitted a PPRI Pharma Profile, and five further countries contributed input to the PPRI comparative analysis. In the PPRI report, these 27 countries have been referred to as PPRI countries. The PPRI countries include all EU Member States except Spain and Romania, plus Norway and Turkey. As this article contains also information on Spain, we present in the following an adapted comparative analysis covering 28 countries, hence forward referred to as “the countries” and “the group”. Please note that the information refers to the outpatient sector and to the year 2008 unless stated differently.

4.1 Indicators for the comparative analysis

As stated in section 2.4, PPRI developed a set of 21 core indicators. In the following analysis, we will focus on the indicators for pricing (three indicators: pricing policies at manufacturer level, pricing policies at distribution level, taxes on pharmaceuticals), for reimbursement (three indicators: positive/negative list, reference price system, out-of-pocket payments / mechanisms for vulnerable groups) and a few indicators regarding rational use (prescription guidelines, prescription / consumption monitoring).

4.2 Pricing

In 25 of the 28 countries of the group prices are controlled for outpatient pharmaceuticals, whereas hospital pharmaceuticals are mostly purchased via public procurement. Denmark, Germany and Malta are the only three countries of the group where, technically speaking, no price control at the manufacturer level is exercised in the outpatient sector. However, in Denmark and Germany the prices of reimbursable pharmaceuticals are indirectly influenced by the reimbursement system. A special case is the UK which has no direct price control, but where the prices of NHS pharmaceuticals are indirectly controlled through the PPRS (Pharmaceutical Price Regulation Scheme) allowing companies a predetermined maximum profit.

In the majority of the countries (e.g. in Finland, Italy, Poland), price control is limited to pharmaceuticals with reimbursement eligibility (i.e. reimbursable pharmaceuticals), while for non-reimbursable pharmaceuticals, which are often OTC (Over-the-Counter) products, the manufacturer/importer is free to set the price.

The most common pricing policy for price-controlled pharmaceuticals is statutory pricing where the authorities set the price on a regulatory, unilateral basis. In a few countries (e.g. Italy, France) pharmaceutical prices are negotiated between the manufacturer and the competent authority.

A widely-used pricing procedure, which was introduced in several PPRI countries in the course of the past ten to 15 years, is external price referencing (international price comparisons or price benchmarking). National pricing authorities compare their prices to those of the same products in other countries and take these as a reference for their own pricing and sometimes also reimbursement decisions. Currently 23 countries of the surveyed group apply external price referencing, mostly referring to a basket of around five reference countries. Another common comparison tool is what we know as internal price referencing: Here the prices of products in a given country are compared to their equivalents or similar products in the same country to have a basis for a pricing or reimbursement decision. In many PPRI countries, generics are priced, sometimes considerably, lower than original products. In 17 of the 28 countries analyzed the controlled price type is the ex-factory price (manufacturer price). Nine countries control pharmacy purchasing prices (wholesale prices) of pharmaceuticals, whereas two countries determine the pharmacy retail price. However, in these two countries the ex-factory and pharmacy purchasing prices are indirectly, but effectively controlled via regulated distribution mark ups.

Table 5: Pharmaceutical pricing in the outpatient sector in 28 European countries, 2008

C.	Price control	Pricing policy	Methodology		Controlled price type
			Ext.	Int.	
AT	Reimb. ph.	Statutory pricing	Y	Y	Ex-factory price
BE	All ph.	Statutory pricing	Y	Y	Ex-factory price
BG	All ph.	Statutory pricing	Y	Y	Ex-factory price
CY	All ph.	Statutory pricing	Y	N	Ex-factory price / pharmacy purchasing price ¹
CZ	All ph.	Statutory pricing	Y	Y	Ex-factory price
DE	No control	Price notification	–	– ²	Ex-factory price
DK	No control	Price notification	–	– ²	(Pharmacy purchasing price)
EE	Reimb. ph.	Statutory pricing after negotiations	Y	Y	Ex-factory price
EL	All ph.	Statutory pricing	Y	Y	Ex-factory price

C.	Price control	Pricing policy	Methodology		Controlled price type
			Ext.	Int.	
ES	Reimb. ph.	Statutory pricing	Y	Y	Ex-factory price
FI	Reimb. ph.	Statutory pricing (pricing & reimbursement is combined)	Y	Y	Pharmacy purchasing price
FR	Reimb. ph.	Price negotiations	Y	Y	Ex-factory price
HU	Reimb. ph.	Price negotiations, statutory pricing criteria	Y	Y	Ex-factory price
IE	Reimb. ph.	Pricing based on agreement between state and industry	Y	N	Ex-factory price
IT	Reimb. ph.	Price negotiations	Y	Y	Ex-factory price
LT	Reimb. ph.	Statutory pricing	Y	Y	Ex-factory price
LU	All ph.	Statutory pricing	Y	N	Pharmacy retail price
LV	Reimb. ph.	Statutory pricing after negotiations	Y	Y	Pharmacy purchasing price
MT	No control	–	–	–	Ex-factory price
NL	POM	Statutory pricing	Y	(N) ²	Pharmacy purchasing price
PL	Reimb. ph.	Statutory pricing after negotiations	Y	Y	Pharmacy purchasing price
PT	POM	Statutory pricing	Y	Y	Ex-factory price
SE	Reimb. ph.	Statutory pricing (pricing & reimbursement is combined)	N	(N) ³	Pharmacy purchasing price
SI	Reimb. ph.	Statutory pricing	Y	Y	Ex-factory price ⁴
SK	Reimb. ph.	Statutory pricing	Y	Y	Pharmacy retail price
UK	NHS ph.	Indirect price control through profit control (PPRS)	N	Y	NHS list price ⁵
NO	POM	Statutory pricing	Y	Y	Pharmacy purchasing price
TR	All ph.	Statutory pricing	Y	Y	Ex-factory price

C. = Countries, Ext. = external price referencing (international price benchmarking), int. = internal pricing referencing, method. = methodology, N = no, NHS = National Health Service, ph. = pharmaceuticals, OTC = Over-the-Counter, POM = prescription-only medicines, PPRS = Pharmaceutical Price Regulation Scheme, reimb. = reimbursable, Y = yes

¹ Control of ex-factory price for locally-produced pharmaceuticals, control of pharmacy purchasing price for imported pharmaceuticals

² Germany, Denmark and the Netherlands have a reference price system, which is not applied as a tool for price regulation, but as method to set reimbursement limits

³ Within the system for generic substitution substitutable pharmaceuticals are grouped together. A price which is lower or the same as the highest price within a substitution group is accepted without further investigation.

⁴ In 2007, the controlled price type changed from the pharmacy purchasing price to the ex-factory price.

⁵ Corresponds to the pharmacy purchasing price, i.e. the price at which POM dispensaries are reimbursed

Sources: PPRI Report [8], PPRI at a Glance [9], GÖG/ÖBIG surveys, EASP information

At distribution level, six of the 28 countries surveyed apply no statutory wholesale mark ups. In these countries the pharmacy purchasing price is controlled, and the ex-factory price is an outcome of negotiations between the manufacturer and the wholesaler. All other countries have statutory wholesale mark ups, either in the form of a linear mark up or a regressive scheme. Pharmacy margins are regulated in all 28 countries. Usually, they also take the form of a regressive scheme or a linear mark up. Pharmacy remuneration is a fixed fee in the Netherlands and also in Germany but with a linear mark up, and pharmacists in Slovenia and the UK get a fee-for-service remuneration. In several countries, statutory wholesale and pharmacy mark ups cover all pharmaceuticals. Some countries apply the distribution regulation only to reimbursable pharmaceuticals (e.g. France, Lithuania) or to prescription-only medicines (e.g. Bulgaria, Portugal).

In most countries the value-added tax (VAT) for pharmaceuticals is lower than the standard VAT rate. Exceptions are e.g. Denmark, Germany and Norway where the VAT on pharmaceuticals is the same as for other goods (e.g. 25% in Denmark and Norway). A few countries have split VAT rates, with a lower rate or 0% for a specific group of pharmaceuticals (e.g. prescription-only medicines in Sweden or NHS pharmaceuticals in the UK).

Table 6: Wholesale and pharmacy mark ups and VAT rates in 28 European countries, 2008

C.	Statutory mark up		VAT	
	Wholesale	Pharmacy	on ph.	Standard
AT	Y, all ph.	Y, all ph.	20% ¹	20%
BE	Y, all ph.	Y, all ph.	6%	21%
BG	Y, POM	Y, POM	20%	20%
CY	N, imported ²	Y, all ph.	0% in general 15% for diagnostic agents	15%
CZ	Y, all ph.	Y, all ph.	9%	19%
DE	Y, POM and reimb. OTC	Y, POM and reimb. OTC	19%	19%
DK	N	Y, all but some OTC ³	25%	25%
EE	Y, all ph.	Y, all ph.	5%	18%
EL	Y, all ph.	Y, all ph.	9%	19%
ES	Y, all ph.	Y, all ph.	4%	16%

C.	Statutory mark up		VAT	
	Wholesale	Pharmacy	on ph.	Standard
FI	N	Y, all ph. ⁴	8%	22%
FR	Y, reimb. ph.	Y, reimb. ph.	2.1% on reimb. ph. 5.5% on non-reimb. ph.	19.6%
HU	Y, all ph.	Y, all ph.	5%	20%
IE	Y, reimb. ph. (not statutory)	Y, reimb. ph. (not statutory)	0% on oral ph. 21% on others	21%
IT	Y, reimb. ph.	Y, reimb. ph.	10%	20%
LT	Y, reimb. ph.	Y, reimb. ph.	5%	18%
LU	Y, all ph.	Y, all ph.	3%	15%
LV	Y, all ph.	Y, all ph.	5%	18%
MT	Y, all ph.	Y, all ph.	0%	18%
NL	N	Y, POM	6%	19%
PL	Y, reimb. ph.	Y, reimb. ph.	7%	22%
PT	Y, POM	Y, POM	5%	20%
SE	N	Y, all ph.	0% on POM 25% on OTC	25%
SI	N (2006) Y, all ph. (2007)	Y, all ph.	8.5%	20%
SK	Y, all ph.	Y, all ph.	10%	19%
UK	Y, reimb. ph.	Y, reimb. ph.	0% on NHS ph. 17.5% on OTC	17.5%
NO	N	Y, all ph.	25%	25%
TR	Y, all ph.	Y, all ph.	8%	18%

C. = Countries, N = no, ph. = pharmaceuticals, OTC = Over-the-Counter, POM = prescription-only medicines, reimb. = reimbursable, VAT = value-added tax, Y = yes

¹ Reduction of VAT on pharmaceuticals from 20% to 10% is planned

² No statutory wholesale mark up for imported pharmaceuticals, a statutory linear wholesale mark up for locally-produced pharmaceuticals.

³ OTC products available for sale at other dispensaries than pharmacies are exempted

⁴ For all pharmaceuticals except NRT (nicotine replacement therapy) products if they can be sold outside the pharmacy

Sources: PPRI Report [8], PPRI Pharma Profiles [5], PPRI at a Glance [9], GÖG/ÖBIG surveys, EASP information

4.3 Reimbursement

In most countries, reimbursement eligibility depends on the product in question: A pharmaceutical is considered either reimbursable, meaning that the purchasing costs are fully or partially covered by a third party payer (either a social health insurance

institution or a national health service), or non-reimbursable. This product-specific approach is applied in 19 of the 28 countries of the survey group (e.g. Belgium, Czech Republic, Greece, Finland, Italy, Netherlands, Poland, and UK).

Additionally, further eligibility for reimbursement can, for instance, be connected to certain diseases (e.g., in the Baltic States) or population groups (e.g., Ireland, Turkey). In Denmark and Sweden, reimbursement coverage increases with rising pharmaceutical consumption (i.e. pharmaceutical expenditure within a year), thus asking the patients to pay 100 percent of her/his medication in the beginning and offering full reimbursement after a certain out-of pocket spending threshold has been passed.

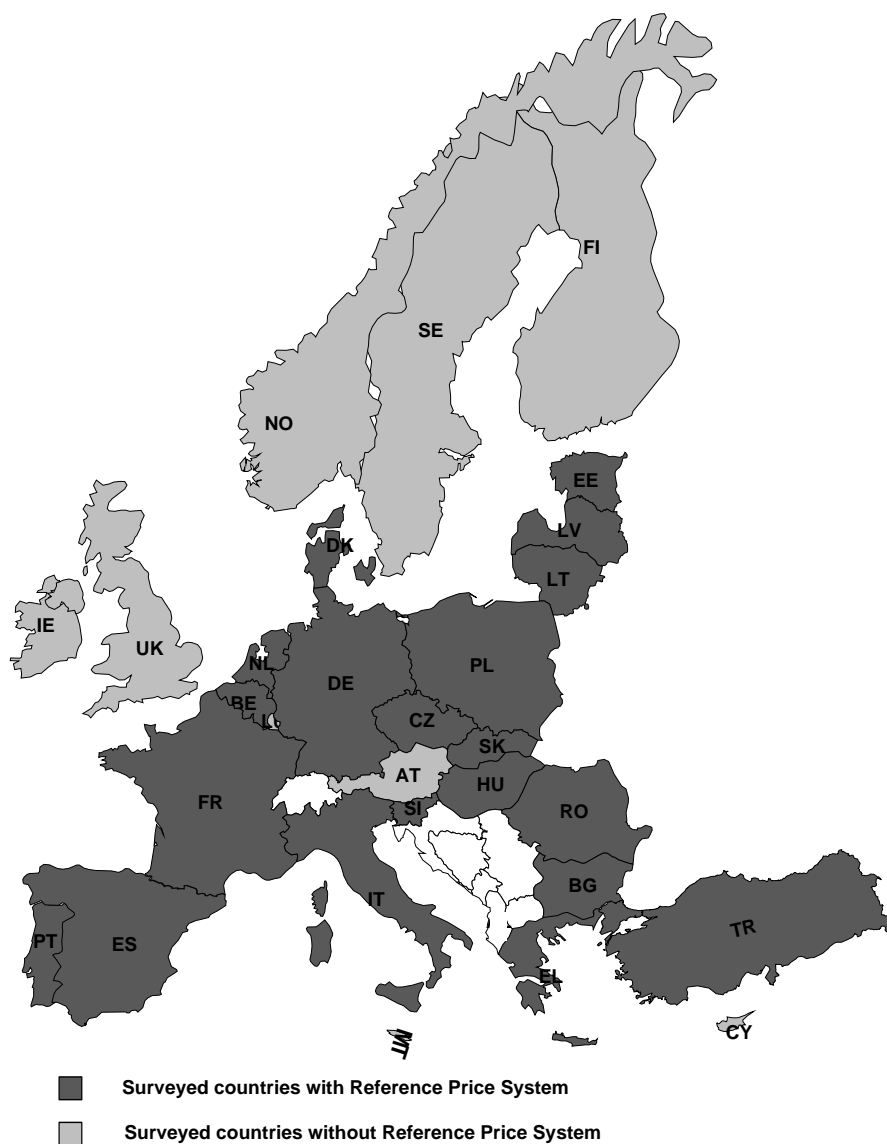
In six of the 28 countries (among those Austria, Italy, UK) all pharmaceuticals considered as reimbursable are 100 percent reimbursed, irrespective of any out-of-pocket payments like prescription fees or co-payments due to a reference price system. In the other countries of the group, reimbursable pharmaceuticals may also be partially reimbursed, i.e. a certain percentage of the price is covered by reimbursement.

In all countries of the analysis, reimbursement lists exist. Positive lists, which include pharmaceuticals that may be prescribed at the expense of a third party payer, are very common and are in place in 24 countries (all but Germany, Greece, Spain and United Kingdom).

Four countries (Germany, Hungary, Spain and UK) have negative lists, and two further countries (Greece, Finland) have provided a legal basis for negative lists, but have not implemented this measure yet.

A reference price system is in place in 19 countries of the group. After nearly a decade of existence, the reference price system in Sweden was abolished in 2002, but the country manages a system of obligatory generic substitution in which substitutable pharmaceuticals are grouped. Eleven of the 19 reference price system countries (e.g. Denmark, Italy, Portugal) build the reference groups (i.e. groups of interchangeable pharmaceuticals) based on substance (ATC 5) level. Seven countries (among those, Czech Republic, Germany and the Netherlands) also consider therapeutically similar pharmaceuticals as interchangeable (ATC 4 level on therapeutic groups or even broader).

Figure 1: Reference price systems in European countries,
2008



Sources: PPRI Report [8], PPRI at a Glance [9], GÖG/ÖBIG surveys, EASP information

Further out-of pocket payments are prescription fees (in seven PPRI countries) and deductibles (in three countries). The most common form of out-of pocket payments (in 22 countries) is the percentage co-payment for reimbursable pharmaceuticals which are partially reimbursed.

De facto all countries have mechanisms in place to protect vulnerable groups from excessive out-of pocket payments. Specific groups are granted a 100 percent reimbursement (e.g., in Hungary, Portugal), a higher reimbursement rate than the

standard one (e.g., in Belgium, Estonia) or are exempt from prescription fees (e.g., in Austria). The total amount of co-payment may be limited, for example a maximum co-payment per prescription (e.g. in Belgium), or annual ceilings for private expenses on pharmaceuticals and/or health care may be in place (e.g., in Germany and Luxembourg).

Table 7: Pharmaceutical reimbursement in the outpatient sector in 28 European countries, 2008

C.	Lists		Reference price system		Out-of pocket payment		
	Pos.	Neg.	Introduction	Clustering	Fixed	%	Deduct.
AT	Y	N	N	N.appl.	Y	N	N
BE	Y	N	Y, since 2001	ATC 5	N	Y	N
BG	Y	N	Y	ATC 5	N	Y	N
CY	Y	N	N	N.appl.	N	Y	N
CZ	Y	N	Y, since 1995	Mix of ATC 4 and 5	N	Y	N
DE	N	Y	Y, since 1989	Mix of ATC 4 and 5	N	Y ¹	N
DK	Y	N	Y, since 1993	ATC 5	N	Y	Y
EE	Y	N	Y, since 2003	ATC 5	Y	Y	N
EL	N	(Y) ²	Y, since 2006	Methodology to be defined	N	Y	N
ES	N	Y	Y, since 2000	ATC 5	N	Y	N
FI	Y	(Y) ²	N	N.appl.	Y	Y	N
FR	Y	N	Y, since 2003	ATC 5 ³	N	Y	N
HU	Y	Y	Y, since 1991	ATC 5 and from 20 00 on also ATC 4	N	Y	N
IE	Y	N	N	N.appl.	N	N	Y
IT	Y	N	Y, since 2001	ATC 5	Y ⁴	N	N
LT	Y	N	Y, since 2003	ATC 5	N	Y	N
LU	Y	N	N	N.appl.	N	Y	N
LV	Y	N	Y, since 2005	Mix of ATC 3, 4 and 5	N	Y	N
MT	Y	N	N	N.appl.	N	N	N
NL	Y	N	Y, since 1991	Mix of ATC 3, 4 and 5	N	N	N
PL	Y	N	Y, since 1998	Mix of ATC 3, 4 and 5	Y	Y	N
PT	Y	N	Y, since 2003	ATC 5	N	Y	N
SE	Y	N	N (it existed from 1993 to 2002)	N.appl.	N	Y	Y
SI	Y	N	Y, since 2003	ATC 5	N	Y	N

C.	Lists		Reference price system		Out-of pocket payment		
	Pos.	Neg.	Introduction	Clustering	Fixed	%	Deduct.
SK	Y	N	Y, since 1995	Mix of ATC 4 and 5 level	Y	Y	N
UK	N	Y	N	N.appl.	Y	N	N
NO	Y	N	N	(ATC 5) ⁵	N	Y	N
TR	Y	N	Y, since 2004	ATC 5	N	Y	N

ATC = Anatomic Therapeutic Chemical Code, C. = countries, Deduct. = deductible, Neg. = negative list, N = no, n.a. = not available, n.appl. = not applicable, Pos. = positive list, Y = yes, % = percentage co-payment

Definitions: cf. PPRI Glossary, <http://ppri.oebig.at> → Glossary

Out-of-pocket payments: The amount a person has to pay for all covered healthcare services for a defined period

Fixed out-of-pocket payment, e.g. prescription fee: The patient has to pay a fixed fee for each prescription item dispensed at the expense of a third party payer, i.e. a form of a fixed co-payment

Percentage co-payment: Cost-sharing in the form of a set proportion of the cost of a service or product.

The patient pays a certain fixed proportion of the cost of a service or product, with the social health insurance / national health service paying the remaining proportion.

Deductible: Out-of-pocket payments in the form of a fixed amount which must be paid for a service or of total cost incurred over a defined period by a covered person beforehand, then all or a percentage of the rest of the cost is covered by a social health insurance / national health service.

ATC 3: Defines pharmaceuticals in the same pharmacological subgroup

ATC 4: Defines a therapeutic group within the anatomic therapeutic chemical classification system

ATC 5: Defines a single active ingredient or a fixed combination of active ingredients within the anatomic therapeutic chemical classification system

¹ Prescription fee as percentage of price, with absolute minimum and maximum

² Legal basis for negative list, not yet implemented

³ For very few products (3.5% of the value of reimbursable pharmaceuticals)

⁴ Prescription fees in some regions

⁵ But there is a step-price system for off-patent pharmaceuticals and first-choice system for certain substances. The step-price system, introduced in 2003, has elements of a reference price system.

Sources: PPRI Report [8], PPRI at a Glance [9], GÖG/ÖBIG surveys, EASP information

4.4 Rational use of pharmaceuticals

The majority of countries have prescription guidelines in place to promote an appropriate and economic prescribing of pharmaceuticals. In most countries, these guidelines are indicative and refer only to the outpatient sector.

In general, prescription patterns are monitored; however, the extent of supporting information technology applications and the intensity of feed-back to the prescribers differs among the countries.

Pharmaceutical budgets for prescribers are rather rare; a few countries had established prescribing budgets, but never enforced them and/or eventually abolished them altogether (e.g., after negative court decisions).

Generic prescribing, i.e. the doctors prescribing by INN (International Non-Proprietary Name), is allowed in several countries; but it is often not used in practice. Generic substitution (i.e. the pharmacist substitutes the product written on the prescription, usually an original product, by a generic or a parallel-imported pharmaceutical), exists in 20 of the 28 countries. Generic substitution is indicative (in 13 countries) or mandatory (in seven countries). However, even in case of mandatory generic substitution, patients and doctors may refuse generic substitution under certain conditions. Some countries do, even though generic substitution is mandatory, not sanction doctors when they unjustifiably prohibit generic substitution on a prescription.

5. Conclusions

Pharmaceutical pricing and reimbursement is a national competence. Therefore, there are 27 different pharmaceutical pricing and reimbursement systems in the European Union. Though specific tools (e.g. external price referencing) have become quite common in the European Union, country specific challenges ask for country specific solutions. Nonetheless, Member States are most interested in learning from each other. Therefore, initiatives like the PPRI project are appreciated by the Member States. There is common understanding that PPRI contributed to improve the exchange of information between the Member States. In this respect, the PPRI glossary is an important additional deliverable supporting a promotion of a joint language regarding pharmaceutical policies among the EU Member States.

PPRI Pharma Profiles [5] and further EU-funded studies analyzing pharmaceutical policies and their impact in the EU Member States (e.g. the EASP study, [4]) show a clear picture: It is seen that certain practices get out-dated and are only rarely used (e.g. cost-plus pricing), whereas some “popular” tools seem to be increasingly used in the Member States. International price comparisons (external price referencing) are a pricing practice applied in 23 of the 28 countries analyzed in this article. Concerning reimbursement instruments it is observed that the implementation of reference price systems being in place in 19 of the countries surveyed. Pharmaceutical industry reacts

to these practices (e.g. launching pharmaceuticals first in high price market) and as a result some tools risk losing their impact which they have shown in the first few years (e.g. regarding cost-containment). Additionally to these traditional tools, new practices will arise and be applied in a growing number of countries. Such a new practice is, for instance, the risk-sharing schemes.

PPRI contributed to an increase of knowledge in several fields, but it also disclosed gaps and limitations. For instance, data availability problems became evident. This regards not only the difficult area of pharmaceutical prices – thus rendering external price referencing difficult –, but also essential information like consumption data (prescriptions) or the funding of pharmaceutical expenditure (private/public expenditure) which some countries can only deliver for a few years due to a change in country specific statistics. In addition to non-availability, national definitions differ considerably making correct and meaningful comparisons difficult. This regards, for instance, indicators like the generic market share, which may be expressed in prescriptions or packs and may relate to the total, the prescription or the reimbursement market. Not even a good picture on the number of pharmaceuticals in the EU Member States is available, due to differences in national counting methods. Quality problems and limited data comparability is not an academic issue of a few scientists, but has major consequences for the interpretation of analyses, thus biasing important decisions. Thus, there is a need to continue to work on it (e.g. by standardizing definitions).

Finally, we also have to take into consideration the pharmaceutical service in the inpatient sector which influences, to a major extent, the pharmaceutical provision and expenditure in the outpatient sector. However, pricing policies and practices in the hospital sector have neither been addressed by the PPRI project nor have they been the focus of other European research projects. Therefore, pharmaceutical policies in hospitals should be surveyed, which, in fact, will be done in the frame-work of the recently launched PHIS (Pharmaceutical Health Information System) project³. PHIS will provide a survey on pharmaceuticals in hospitals. In addition, initiatives for a better cooperation and interface management between the inpatient and outpatient sector should be promoted.

³ <http://phis.goeg.at>

To conclude it can be said that we are facing numerous challenges for the European pharmaceutical systems in future and initiatives like the PPRI follow-up or the PHIS project will continue contributing with options for solutions.

Authors

Sabine Vogler is a senior researcher at the Austrian Health Institute (GÖB/ÖBIG). She is a health economist with in-depth knowledge on the European countries with regard to pharmaceutical pricing/prices, reimbursement and distribution, as well as cost-containment reforms, access and affordability issues. Sabine Vogler is the project leader of the Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information (PPRI) project (<http://ppri.oebig.at>) and the Pharmaceutical Health Information System (PHIS) project (<http://phis.goeg.at>), both including networks of competent authorities from the whole EU.

Jaime Espin is professor in the Andalusian School of Public Health (EASP – Escuela Andaluza de Salud Pública). He is lawyer and health economist and has been involved in many international projects, especially focused on pharmaceutical pricing and reimbursement systems in Europe. He has been external independent expert in the Working Group of Pricing in the Pharmaceutical Forum and has been teaching and giving conferences about P&R systems during the last years. He is co-author of the EU-funded report “Analysis of differences and commonalities in pricing and reimbursement systems in Europe”.

Claudia Hahl is senior health economist at the Austrian Health Institute (GÖG/ÖBIG), involved in a great number of international pharmaceutical projects like the Austrian Pharmaceutical Price Information Service and works as a consultant for, e.g., the European Union and World Bank. She is author of a number of international publications in the field of pharmaceuticals and other topics like gender-health and Health Technology Assessment. In addition she heads the Austrian Medical Devices Register and is Member of the Austrian Independent Pharmaceutical Commission (UHK).

Acknowledgements

The authors would like to thank Ms. Piedad Ferre of the Spanish Ministry of Health for her providing of some data and her critical reading of the information on Spain. She gave us fruitful feed-back and helped clarifying specific points. We also thank Prof. Joan Rovira of the University of Barcelona for reviewing the article. In addition, thanks

are due to Ms. Christine Leopold and Ms. Simone Morak of GÖG/ÖBIG for their support in the comparative analysis.

References

- [1] High Level Pharmaceutical Forum, Final Report of the High Level Pharmaceutical Forum 2005 – 2008. Final Conclusions and Recommendations of the Pharmaceutical Forum, Brussels, October 2008
- [2] High Level Pharmaceutical Forum, Building a toolbox of good practices to control budget, ensure access and rewards innovation, in online: http://ec.europa.eu/pharmaforum/pricing_en.htm
- [3] High Level Pharmaceutical Forum, Guiding principles for good practices implementing a pricing and reimbursement policy, in online: http://ec.europa.eu/pharmaforum/pricing_en.htm
- [4] J. Espin and J. Rovira, Analysis of differences and commonalities in pricing and reimbursement systems in Europe. A study funded by DG Enterprise and Industry of the European Commission, June 2007
- [5] *PPRI participants*, PPRI Pharma Profiles, in online: <http://ppri.oebig.at> → Publications
- [6] C. Habl et al., PPRI Glossary, in online: <http://ppri.oebig.at> → Glossary
- [7] S. Vogler and I. Rosian, Set of Core PPRI Indicators, in online: <http://ppri.oebig.at> → Publications
- [8] S. Vogler et al., PPRI Report, in online: <http://ppri.oebig.at> → Publications
- [9] S. Vogler et al., PPRI at a Glance, in online: <http://ppri.oebig.at> → Publications

La regulación económica de los medicamentos y el comercio paralelo en la Unión Europea

Jaime Espín Balbino, Profesor, Escuela Andaluza de Salud Pública

INDICE

I. Introducción

II. Los sistemas de precios y reembolso de medicamentos en la UE

A. La regulación económica de los medicamentos

B. Problemas actuales en la regulación económica de los medicamentos

C. Retos futuros en la regulación económica de los medicamentos

II. El Comercio Paralelo de Medicamentos en la Unión Europea

A. Los precios de los medicamentos en la Unión Europea

B. Jurisprudencia sobre comercio paralelo en la UE

III. Conclusiones

ABREVIATURAS

AVAC	Año de Vida Ajustado por Calidad
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
PPA	Paridad de Poder Adquisitivo
TJCE	Tribunal de Justicia de las Comunidades Europeas
TUE	Tratado de la Unión Europea
UE	Unión Europea

LA REGULACIÓN ECONÓMICA DE LOS MEDICAMENTOS Y EL COMERCIO PARALELO EN LA UNIÓN EUROPEA

Jaime Espín Balbino, Profesor, Escuela Andaluza de Salud Pública –EASP-

I. Introducción

Los sistemas de salud tienen como principios básicos, entre otros, la universalidad, el acceso a un buen sistema de salud, la equidad y la solidaridad. Sin embargo, el creciente aumento del gasto farmacéutico (en los últimos años en cantidades de dos dígitos) puede poner en problemas algunos de los principios ya señalados. En este sentido, la intervención que realizan los Estados intenta, por un lado y principalmente, controlar el gasto farmacéutico, pero por otro lado intentar encontrar un equilibrio entre este primer objetivo y la mejora de la accesibilidad por parte de los consumidores de aquellos medicamentos con valor añadido, así como encontrar instrumentos que incentiven a la industria farmacéutica en su investigación y desarrollo para la búsqueda de nuevos medicamentos.

Las políticas de financiación y precio de medicamentos (también conocidas como políticas de precio y reembolso) han sido tradicionalmente clasificadas como políticas de oferta y políticas de demanda, teniendo en cuenta como unidad principal de mercado a sus actores: los oferentes o los demandantes. En el lado de la oferta, el principal actor es la industria farmacéutica. En el lado de la demanda encontramos tres actores (médico, farmacéutico y paciente) que conjuntamente determinan las decisiones de consumo.

Además, los medicamentos son considerados como un bien tutelar o de mérito⁴, por lo que su consumo viene determinado por criterios de necesidad y equidad más que por capacidad de pago y demanda. Este hecho condiciona algunas de las imperfecciones propias del mercado farmacéutico ya que, al ser bien tutelar o de mérito, es el Estado el principal financiador para mejorar el acceso. En este sentido, se destaca como características del mercado farmacéutico la reducida sensibilidad al precio de los medicamentos por parte de los pacientes, especialmente cuando hay una gran cobertura aseguradora; el riesgo moral, relacionado con un consumo excesivo e ineficiente cuando el coste para el paciente es muy bajo (o incluso nulo); la relación de agencia imperfecta, donde el médico actúa como agente del paciente ante el financiador, sin responsabilidad económica, condicionado por ciertas asimetrías de información (desconoce el precio del medicamento).

El mercado farmacéutico es uno de los más regulados en la mayoría de los países de la Unión Europea. Las razones para ello son múltiples: algunas tienen que ver con objetivos de salud pública (como el control de comercialización por criterios de seguridad, eficacia y calidad) y otras tienen objetivos económicos, como hacer sostenible un acceso equitativo a los medicamentos.

Otra característica de la oferta de medicamentos que justifica la regulación es el papel que juegan las patentes y otros derechos de propiedad intelectual, como las marcas, en este sector. Las patentes están justificadas como incentivo a la innovación, pues permiten al innovador un determinado grado de exclusividad o poder monopólico, lo que en último término se traduce en precios superiores a los que regirían bajo competencia. Las marcas comerciales o marcas permiten a sus titulares la fidelización de los consumidores mediante la publicidad y promoción de sus productos, lo que genera barreras de entrada para los potenciales competidores. La combinación de derechos exclusivos y marcas otorga a los nuevos productos un elevado poder de

⁴ Se entiende por bien tutelar o de mérito “aquí el bien o servicio socialmente relevante que puede proveerse por el mercado, pero que al hacerlo se haría en cantidades mucho menores de las que el sujeto social juzgaría como necesarias, pues buena parte de los beneficiarios son sociales y no sólo individuales (sanidad, educación, protección de incendios...); por ello la intervención del Estado apoya por regulación, subvención o provisión un mayor nivel de producción y consumo de estos bienes”. Repullo P, Repullo JR, Iñesta A., 2006, p. 129

mercado durante un periodo de tiempo, con consecuencias negativas en la competencia y el acceso.

Los problemas de falta de competencia del lado de la oferta se abordan con la regulación de los precios, una práctica habitual en cualquier mercado cuando existen monopolios legales o de hecho. Las políticas de genéricos, como política complementaria a la regulación de precios, permiten, principalmente, incentivar la incorporación al mercado de productos sin patente una vez finalizado el periodo de exclusividad de los derechos de propiedad intelectual y el poder de mercado asociado a las marcas, y así crear competencia en el mercado.

En el contexto europeo hay que destacar que las políticas de financiación y precio de los medicamentos corresponden a los Estados Miembros, por lo que la diversidad es considerable, aunque en casi todos los países existen mecanismos de control de precios y financiación selectiva. Sin embargo, es importante señalar que la autorización para la comercialización de un nuevo medicamento se puede realizar a nivel europeo (procedimiento centralizado) con validez para todos los Estados Miembros.

II. Los sistemas de precios y reembolso de medicamentos en la UE

A. La regulación económica de los medicamentos

Como se señaló anteriormente, la mayoría de los países de la UE realizan algún tipo de regulación de los precios o la financiación de los medicamentos intentando conseguir un equilibrio entre, por un lado, el control de gasto público farmacéutico, y por otro, conseguir un acceso equitativo y unos objetivos industriales. Sin embargo, teniendo en cuenta esos objetivos clave, existen diferencias significativas en los tipos de políticas farmacéuticas que utiliza cada país (control de precios, copago, precios de referencia) y como las utilizan. Adicionalmente, estas políticas farmacéuticas cambian constantemente, principalmente como respuesta y adaptación a los agentes económicos, que suele actuar intentado reducir los efectos previos de las nuevas políticas

farmacéuticas. Estos cambios constantes hacen, no solo difícil evaluar el impacto que tienen estas nuevas políticas, sino tener un mapa actualizado de que regulaciones económicas sobre los medicamentos existen en cada Estado Miembro de la UE.

La fijación de ese precio no ha seguido un único criterio, sino que ha sido extensa la variabilidad existente para la fijación de un precio regulado. Algunos de los métodos tradicionales han sido el cost-plus, consistente en la fijación del precio basado en sus costes más un margen de beneficio; la comparación internacional de precios, donde se tiene como principal referencia el precio de ese mismo producto en otro país o países; la comparación interna de precios, donde se utiliza como criterio para la fijación del precio el coste de un tratamiento similar para las misma indicación; o la evaluación económica, donde se tienen en cuenta no sólo el precio sino los resultados en salud (estudios de coste-efectividad principalmente) comparado con una terapia ya existente.

Como se puede observar en la tabla 1, generalmente los países utilizan más de un criterio para la fijación del precio. Esta situación, aunque parece ofrecer una mayor flexibilidad al regulador, genera una gran incertidumbre en los procesos de determinación del precio, que finalmente es el resultado de criterios y negociaciones *ad hoc*, a veces poco transparentes, y que se prestan a presiones económicas y políticas en detrimento de la racionalidad y la eficiencia de la regulación.

Si bien tradicionalmente la regulación de precios ha sido el instrumento clásico para contener el gasto farmacéutico, teniendo en cuenta que el total del gasto farmacéutico es el resultado de multiplicar el precio por el volumen, ha existido la tendencia en los últimos tiempos de utilizar instrumentos de contención del gasto total principalmente debido a que muchas veces aunque se ha regulado y mantenido el precio, no ha ocurrido lo mismo con el volumen. En este sentido, destacan instrumentos como los acuerdos de precio-volumen, donde el precio acordado está condicionado al número esperado de productos a vender teniendo en cuenta que un aumento de productos vendidos da lugar a una disminución del precio o a un retorno de beneficios. Existen también las llamadas tasa por volumen de ventas, donde la industria ha de retornar al Estado un tanto por ciento de sus ventas (por ejemplo, como se recoge en la Disposición Adicional Sexta de

la Ley de Garantías y Uso Racional del Medicamento de España⁵). Algunos instrumentos más sofisticados, como los acuerdos de presupuestos prospectivos con devolución *–payback–* que es un tipo de instrumento de riesgo compartido donde se acuerda con la industria (ya sea individualmente o a través de la asociación de la industria farmacéutica) devolver parte del exceso de beneficios si las ventas exceden un objetivo previamente determinado

En el contexto europeo, hay pocos países que no apliquen alguna forma de regulación directa de los precios de los medicamentos. Una excepción es el caso del Reino Unido, que no realiza una regulación directa del precio de los medicamentos, sino un control del beneficio que la industria obtiene de sus ventas al sistema nacional de salud. En Alemania, el sistema de reembolso basado en grupos terapéuticos hace que, aunque no exista una regulación directa de los precios, las condiciones de reembolso hacen que funcione como una regulación indirecta.

En el lado de la demanda (véase tabla 2), tradicionalmente menos utilizado, también se ha potenciado una serie de políticas farmacéuticas para los tres principales actores (médicos, pacientes y farmacéuticos). Los médicos, como agentes de la prescripción y a veces desconocedores del precio de los medicamentos, han visto como han surgido un conjunto de instrumentos que van a intentar mejorar el uso racional de los medicamentos a través de presupuestos limitados, cuotas en la prescripción, incentivos financieros, etc. Los pacientes tradicionalmente ha sido coparticipes en el pago de los medicamentos con dos claros objetivos: por un lado, aumentar su sensibilidad al precio; y por otro, mejorar la accesibilidad a los medicamentos. Por último, los farmacéuticos, como agentes de salud, tienen un papel clave en las políticas de incentivo del uso de medicamentos genéricos.

⁵ Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios

Tabla 1: Instrumentos de regulación de los medicamentos desde el lado de la oferta (2007)

	Regulación de los Precios							Control del Gasto				Regulación industrial			Financiación / Reembolso					
	Precio basado en utilidad terapéutica	Precio basado en evaluación económica	Precio basado en el coste de los tratamientos existentes	Precio basado en el sistema cost-plus	Precio basado en comparación internacional de precios	Actualización de precios	Otras	Uso de descuentos	Control global de presupuesto con retorno (Payback)	Acuerdo Precio Volumen	Congelación y bajadas de precios	Otras	Control de beneficios	Beneficios fiscales	Otras	Precios de Referencia	Listas Positivas	Listas Negativas	Basado en Evaluación Económica	Otra
AT	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓			✓					✓	✓		✓	
BE	✓	✓	✓		✓												✓			✓
CY				⊖	✓											✓	✓			
DE							✓						⊖		✓			✓		
DK											✓									
EE		✓	✓		✓				⊖	⊖						✓	✓		✓	
EL				✓ ⊖	✓	✓		✓		✓						✓	⊖		⊖	
ES	✓		✓	✓	✓	✓		✓	⊖	✓				✓		✓	⊖	⊖		
FI	✓	✓	✓		✓	✓	✓			✓							✓	✓	✓	
FR	✓		✓		✓			✓	✓	✓										
HU			✓		✓			✓	✓	⊖			✓			✓		✓	✓	
IE	✓	✓	✓		✓			✓	✓	✓						✓	✓		✓	
IT	✓	✓	✓		⊖	✓		✓	✓	✓					✓	✓			✓	
LT					✓	✓							✓			✓	✓		✓	
LV	✓	✓	✓			✓					⊖					✓	✓		✓	✓
MT																✓	✓		✓	
NL					✓						✓					✓	✓		✓	
NO					✓					✓						⊖	✓	✓	✓	
PL	✓				✓					✓						✓	✓	✓	✓	
PT	✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓	✓						✓	✓		✓	✓
RO					✓	✓		⊖	✓	⊖			✓	✓		✓	✓	⊖		✓
SE	⊖	✓	⊖		⊖		✓	⊖		✓						⊖	✓		✓	
SK	✓	✓			✓	✓			✓				✓			✓	✓		✓	
SI		✓			✓	✓	✓			⊖	✓					✓	✓		✓	✓
UK					✓	✓	✓	✓		✓			✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓

✓ En vigor

⊖ Se aplicó de forma discontinúa

Fuente: Espin J., Rovira J. 2007

Tabla 2: Instrumento de regulación de los medicamentos desde el lado de la demanda (2007)

	Médicos							Pacientes			Farmacéuticos			
	Guías de Prácticas Clínica	Educación e Información	Monitorización de la prescripción	Cuotas en la Prescripción	Presupuestos Farmacéuticos	Incentivos Financieros	Otras	Campañas de información y educación	Copagos	Otras	Sustitución de Genéricos	Incentivos Financieros	Retornos (Claw-Back)	Otras
AT	✓	✓	✓			✓		✓	✓				✓	
BE	✓	✓	✓	✓		✓		✓	✓				✓	
CY											✓			
DE	✓	✓	✓	✓		✓		✓	✓		✓			
DK	✓	✓	✓					✓	✓		✓			
EE	✓	✓					✓	✓	✓					
EL			✓					⓪	✓					
ES	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓		✓	⓪		✓
FI	✓	✓	✓					✓	✓		✓			✓
FR	✓	✓	✓					✓			✓	✓		
HU	✓		✓						✓		✓			
IE		✓	✓			⓪		✓	✓			✓		
IT	✓	✓	✓					✓	✓		✓	✓	✓	
LT	✓			⓪		⓪			✓					
LV	✓	⓪	✓	✓	✓			⓪	✓		✓			
MT	✓	⓪	⓪							✓				✓
NL	✓	✓	✓			✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	
NO	✓	✓	✓	✓					✓		✓	✓		
PL		✓						✓	✓		✓		✓	
PT	✓	✓	✓				✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓
RO		✓	✓		✓			✓	✓	✓	✓			✓
SE	✓	✓	✓		✓	✓		✓	✓		✓			
SK	✓	✓	✓	⓪	⓪			✓	✓		✓			
SI	✓	✓	✓	✓							✓			✓
UK	✓	✓	✓		✓	✓		✓	✓			✓	✓	

✓ En vigor

⓪ Se aplicó de forma discontinúa

Fuente: Espin J., Rovira J. 2007

B. Problemas actuales en la regulación económica de los medicamentos

Las políticas farmacéuticas muestran un cambio y evolución constantes, principalmente debido a la rápida adaptación de los diversos actores para contrarrestar los efectos de estas políticas. Las políticas farmacéuticas están asociadas a dos características negativas: en primer lugar, la escasa práctica de evaluación del impacto, lo que imposibilita tener evidencia sobre el éxito o fracaso de las medidas implementadas y, en consecuencia, los cambios reflejan intuiciones más que evidencias; en segundo lugar, muchos de los cambios son meramente disuasorios a las estrategias de comportamiento y no forman parte de una política farmacéutica completa (por ejemplo, cambio de un grupo del sistema de precios de referencia por otro)

Si bien es cierto que existe una falta de evaluación formal del impacto de las políticas farmacéuticas, también hay que tener en cuenta la estrecha interrelación entre muchas de estas políticas y la consiguiente dificultad para su evaluación aislada. De hecho, muchas de las políticas farmacéuticas actuales están perdiendo parte de su valor debido a la interacción con otras políticas o a las estrategias que contrarrestan sus efectos. En este sentido, se puede destacar que una práctica bastante habitual como la fijación de precio de los medicamentos basados en la comparación de precios internacionales está dejando de ser un instrumento válido por que: 1) muchos productores introducen primero los productos en los mercados con precios más altos para que los países que comparan precios tengan como referencia precios mayores; 2) los precios que se comparan no recogen los distintos tipos de descuento, a menudo de carácter confidencial, que los financiadores están utilizando para controlar el gasto farmacéutico; 3) muchas veces se comparan los precios de los productos de países que no tienen en cuenta ni los mismos criterios ni las mismas circunstancias para la fijación del precio (por ejemplo, países que no utilizan la evaluación económica como criterio para la fijación del precio y/o reembolso comparan sus precios con países que sí utilizan este instrumento)

Globalmente hay que destacar que las políticas centradas en la oferta, que han sido las utilizadas tradicionalmente, tienen que dejar paso a políticas centradas en la demanda,

donde tanto el médico como el paciente, y en menor medida, el farmacéutico, juegan un papel importante.

C. Retos futuros en la regulación económica de los medicamentos

Distintas son los instrumentos que marcaran la pauta futura en la regulación de los precios de los medicamentos. Los estudios de evaluación económica (principalmente análisis de coste efectividad y coste utilidad) han tenido, hasta ahora, una escasa utilización como instrumento de ayuda a la toma de decisiones en la financiación y fijación del precio de los medicamentos, ya que en la mayoría de los países ha sido sólo la utilidad terapéutica, entendida como relación beneficio-riesgo, el principal criterio considerado, sin tener en cuenta su coste en relación a otros medicamentos ni su impacto presupuestario. Sin embargo esta tendencia ha cambiado en los últimos y un número creciente de países (Holanda, Reino Unido, Suecia, Portugal, etc. en el contexto europeo y Canadá y Australia en el contexto internacional) están utilizando la evaluación económica en alguna parte del proceso del reembolso o determinación del precio de los medicamentos. Algunos organismos independientes, destacando el NICE – *National Institute for Health and Clinical Excellence*- en el Reino Unido, están jugando un papel muy importante en la difusión y toma en consideración de los estudios de evaluación económica. Varias son las ventajas de utilización de este instrumento, pero se destaca que con él se pasa de evaluar una sola faceta del nuevo fármaco (su utilidad terapéutica con respecto al fármaco de referencia) a evaluar dos facetas, como son su coste en relación a su efectividad. Nos encontramos ante un nuevo enfoque, no exento de problemas, donde el decisor político parece no sentirse cómodo, porque supone pasar del uso de criterios exclusivamente clínico-farmacológicos a incluir consideraciones económicas. Sin embargo, debido a que los recursos son limitados y al imperativo de tener que hacer un uso eficiente de los recursos públicos, esta tendencia parece un camino sin retorno como instrumento de apoyo a la toma de decisiones.

En este sentido, en el contexto europeo hemos podido observar una creciente preocupación por las diversas incertidumbres (en resultados en salud, en coste total para el sistema, etc.) que la incorporación de nuevos medicamentos, generalmente

más caros y con un valor terapéutico añadido en algunos casos bastante discutible, está produciendo dentro de los sistemas de financiación y precio de medicamentos. La posibilidad de fijar un umbral máximo de disponibilidad a pagar – como el coste por año de vida ajustado por calidad ganado, conocido también como AVAC - fijado por el decisor o por una agencia independiente de evaluación de tecnologías, puede ayudar a abandonar el principio de “todo entra” y realizar una verdadera financiación selectiva. Aunque no exento de controversias y problemas, el umbral fijado en el Reino Unido como límite para determinar que medicamentos o tecnologías sanitarias entran o no dentro de la financiación pública, ha ayudado a utilizar instrumento de riesgo compartido basados en dicho umbral o, en general, en la obtención efectiva de resultados positivos. Estos instrumentos permiten, teniendo en cuenta los riesgos e incertidumbres propios de medicamentos donde su efectividad difiere de su eficacia y su coste efectividad está por encima del umbral predeterminado, que la industria y el financiador acuerden compartir el riesgos de tal manera que el medicamento sea eficiente dentro de los límites previstos. Un ejemplo ilustrativo es el acuerdo realizado entre el Ministerio de Salud del Reino Unido y una compañía farmacéutica para la financiación de un medicamento para el tratamiento del mieloma múltiple, donde se pacta que los tratamientos que no tengan los resultados previstos serán financiados por la compañía farmacéutica y los que sí consigan una mejora según los criterios acordados serán sufragados por el sistema nacional de salud al precio fijado por la industria farmacéutica. Estos instrumentos marcan una evolución del pago por acto al pago por resultados.

Otras de las reformas necesarias pasa por incluir incentivos apropiados a los actores de la demanda, destacando principalmente a los prescriptores y a los farmacéuticos. Los decisores políticos han orquestado un gran número de mecanismos para intentar un uso racional de los medicamentos, pero algunos de estos instrumentos son demasiados “suaves” o incluso producen efectos perversos. Generalmente los prescriptores no disponen de información del precio de los medicamentos ni tienen incentivos para buscar esa información, con el perjuicio económico que eso conlleva para los consumidores, especialmente para aquellos con pocos recursos. La literatura⁶ lleva años señalando algunos de los instrumentos adecuados para una buena

⁶ Barber, 1995

prescripción (maximizar la efectividad, minimizar costes, etc.) pero la falta de una adecuada política de incentivos, unido a la presión de la industria farmacéutica para que sus medicamentos sean prescritos, hacen que el margen de mejora en la búsqueda de una buena prescripción sea grande. Se necesitan sistemas de información que refuercen la actuación prescriptora con información independiente y actualizada, que los profesionales participen en el diseño de sus propios incentivos, etc. Los farmacéuticos también disponen, en un gran número de países de incentivos perversos que no ayudan a una dispensación racional de los medicamentos, como por ejemplo el margen porcentual sobre el precio del producto, que desincentiva la dispensación de genéricos (generalmente más baratos) en lugar de medicamentos nuevos (generalmente más caros) y que en muchos casos no aportan ninguna mejora terapéutica sustancial en relación a su precio. Algunos países (Suecia, por ejemplo) que han introducido en los últimos años la sustitución obligatoria de genéricos por parte del farmacéutico han experimentado una mejora en el uso racional de medicamentos y un ahorro considerable en su gasto farmacéutico público.

En este mismo sentido, no hay que olvidar que los pacientes también deben de disponer de instrumentos que los hagan partícipes de la toma de decisiones y que eviten el riesgo moral que supone, por la ejemplo, la falta de sensibilidad al precio de los medicamentos. Teniendo en cuenta que el fin principal del copago no es recaudatorio sino de racionalización, también hay que tener en cuenta un alto copago por parte del paciente no solamente reduce el uso innecesario de los recursos sanitarios, sino también el necesario, como evidenció el experimento RAND⁷.

Finalmente, hay que señalar que el proceso de globalización del mercado farmacéutico está suponiendo un cambio sustancial en los condicionantes de las políticas de medicamentos. La armonización de los derechos de propiedad intelectual supone que los países en desarrollo se ven forzados a adoptar los estándares que regían en los países más desarrollados, que son a menudo poco adecuados para el nivel de desarrollo de los primeros. Estos altos estándares limitan la efectividad de las políticas de competencia genérica y de regulación de precios que dichos países utilizaban tradicionalmente para mejorar el acceso y promover la industria nacional.

⁷ Manning et al, 1988

En algunos casos, la reducción o eliminación completa de barreras arancelarias y de límites al comercio, supone el establecimiento de precios únicos a nivel internacional, que los países de menor nivel de renta difícilmente pueden sufragar.

En este sentido, la mejora en los niveles de acceso a los medicamentos a nivel internacional requerirá no sólo políticas adecuadas de las autoridades nacionales, sino acuerdos globales que tomen en consideración las necesidades y limitaciones de los países y poblaciones de menor nivel de renta.

II. El Comercio Paralelo de Medicamentos en la Unión Europea

El comercio paralelo en la Unión Europea está estrechamente relacionado con la libre circulación de mercancías y con el principio de agotamiento de los derechos de propiedad intelectual, que fija que una vez que el producto ha empezado su comercialización en uno de los países de la UE puede comercializarse en cualquier de los otros Estados Miembros.

Tradicionalmente el comercio paralelo ha sido visto como fenómeno deseable dentro de un Mercado Único Europeo competitivo, donde actuaría como elemento que favoreciera la disminución de precios. Sin embargo, hay dos hechos clave que hacen que el comercio de paralelo de medicamentos tenga cierta particularidad y no permita conseguir la competitividad deseada: en primer, el comercio paralelo afecta básicamente a productos que están bajo patente, lo que determina que la competencia tenga limitada su actividad por la acción monopolística del poseedor de la patente; en segundo lugar, y como hemos reseñado en los capítulos iniciales, los medicamentos son productos de precio intervenido, con lo que cuando se está produciendo comercio paralelo no se están transmitiendo las condiciones óptimas de competencia, sino los precios regulados. Este segundo aspecto ha sido ampliamente discutido por la literatura⁸ desde hace tiempo y por algunos abogados generales ante el Tribunal de Justicia de la Comunidades Europeas como veremos más adelante.

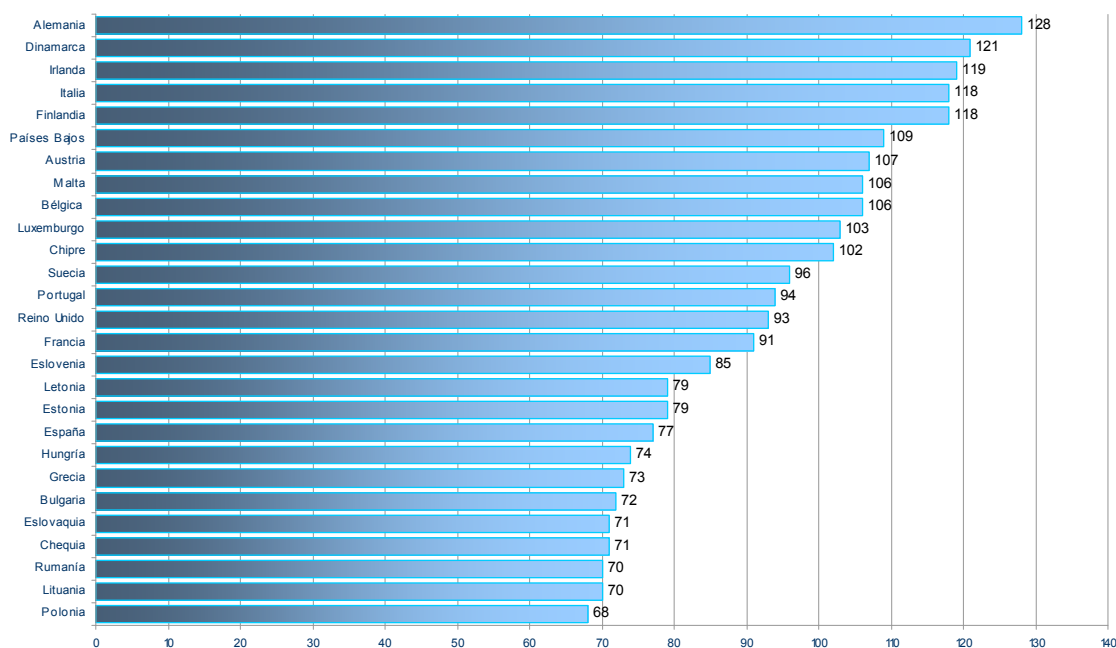
⁸ Fernández Vicién, C.1996.

Un estudio reciente⁹ afirmaba que, en el comercio paralelo de la Unión Europea, el único beneficiario es el intermediario (importador/exportador paralelo), y no tanto los Estados Miembros (principales financiadores de la prestación) ni los ciudadanos como inicialmente estaba previsto.

C. Los precios de los medicamentos en la Unión Europea

Uno de los principales motivos por los que existe el comercio paralelo en medicamentos dentro de la UE es por la diferencia de precios que existe entre estos. En la gráfica 1 se puede observar como los precios, ajustados por paridad de poder adquisitivo, entre el país de la UE con los precios, como media, más bajos (Polonia = 68) y el país con los precios mas altos (Alemania = 128) es el doble. Esta situación origina que exista la figura de importadores/exportadores paralelos que compren los medicamentos en un Estado Miembro y lo vendan en otro.

Gráfico 1. Índice de Precios de los Medicamentos en la UE (EU25=100)



Fuente: Eurostat 2007

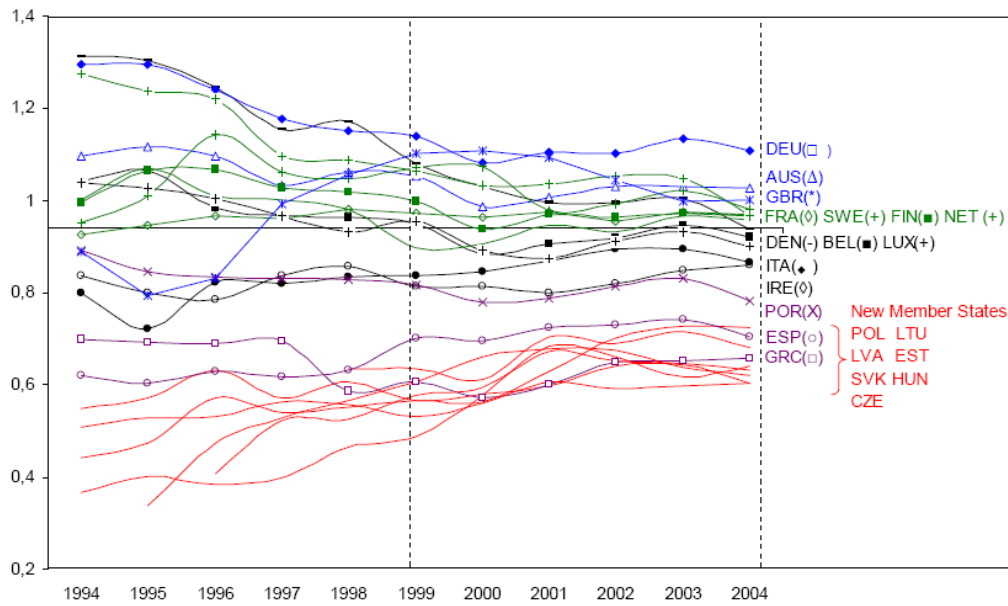
⁹ Panavos P, 2004

Sin embargo, hay que destacar que toda comparación de precios, como la que acabamos de presentar, tiene bastante sesgos y elementos clave a tener en cuenta. Por ejemplo, los precios públicos no suelen corresponder (especialmente en el ámbito hospitalario) con los precios reales de transacción, debido a los descuentos (por volumen, financiación, etc.). Existen varios ejemplos en el contexto europeo que nos pueden ayudar a entender esta problemática: algunos países, como Hungría, tienen un acuerdo global de devolución con la industria con lo que al final de año devuelven una cantidad facturada al sistema nacional de salud de acuerdo a un objetivo previamente acordado. Esa devolución (*payback*) no queda registrada en el precio, con lo que el precio que figuran en las distintas comparaciones no se modifica por este retorno lo que condiciona una comparación errónea.

Varias son las consecuencias detectadas a raíz del comercio paralelo. En primer lugar, algunos países (especialmente los que tienen precios más bajos) ha detectado en alguna ocasión falta de productos debido a que los mayoristas y farmacéuticos han decidido exportarlos al conseguir un margen de ganancia mayor. En segundo lugar, diversos estudios¹⁰ han afirmado una estrecha relación entre precios bajos de medicamentos y retraso en el lanzamiento de éstos, principalmente para evitar el comercio paralelo. Por último, y según se puede observar en el gráfico 2, existe una clara tendencia a la convergencia de precios en la UE, principalmente motivado por el interés de la industria farmacéutica en evitar el comercio paralelo. Lógicamente, esta situación dificulta el acceso (principalmente debido a la falta de asequibilidad) de los países de renta más baja (tradicionalmente con precios más bajos) a medicamentos, especialmente a los de reciente incorporación (oncológicos de última generación, medicamentos huérfanos para enfermedades raras).

¹⁰ Danzon 2005

Gráfico 2. Convergencia de Precios en la UE (25) 1994-2004



Fuente: Comisión Europea, 2006

D. Jurisprudencia sobre comercio paralelo en la UE

La jurisprudencia comunitaria en el ámbito del comercio paralelo ha sido muy amplia en los últimos veinte años. Se destaca, en este sentido, que la jurisprudencia surgida a raíz de los problemas existentes con el comercio paralelo no ha estado basada en los artículos relativos al mercado único europeo (artículo 28 y 30 del Tratado de la UE – TUE-), sino aquellos artículos que tratan el tema del derecho de la competencia (artículos 81 y 81 del TUE). El artículo 81 trata los temas de prácticas concertadas y el art. 82 de abuso de posición dominante.

Uno de los casos más reciente (C-486/06 a C-478/06) trata la posición dominante de una compañía farmacéutica que trata de limitar el suministro de productos a los mayoristas para evitar el comercio paralelo. La compañía farmacéutica alegaba que limitaba el suministro al número de unidades que preveía vender y proponía una cantidad adicional para evitar rupturas de suministros. Parte del debate en este caso se centraba en cuantificar cuanto es la cantidad adicional que tiene que suministrar las compañías (estaba en entre el 18% que proponía GSK, la empresa demandada, y el

25%, que es el que proponía la empresa el Estado). Si bien la resolución sentenciaba que el rechazo a suministrar a los mayoristas es un abuso de posición dominante, y por tanto contrario a la legislación comunitaria, abre las puertas a que los organismos judiciales nacionales decidan que se entiende por pedidos “ordinarios” en relación a los mercados nacionales. Similares características tiene el Caso T-41/96 (Bayer v Comisión Europea) por las exportaciones del medicamento Adalat desde España y Francia a otros países de la Unión Europea. La estrategia de Bayer fue limitar el número de productos que suministraba a España (incluso hubo una limitación de acuerdo a cada mayorista).

Una de las sentencias más reciente en el tema del comercio paralelo se sitúa en torno al tema del doble precio (mediante el sistema de doble precio, la industria farmacéutica puede poner un precio distinto de acuerdo a si la venta del medicamento se va a producir dentro de país –o financiado públicamente- o se va a exportar – en este caso el precio es mayor para evitar el comercio paralelo). En primera instancia (T-168/01) el tribunal anuló parcialmente la decisión de la Comisión Europea en la que declaraba que el sistema de doble precio era contrario al artículo 81 (1) del TUE. Recientemente, en una decisión de 6 de Octubre del TJCE del año 2009, se ha dictaminado que los reguladores de las normas de la competencia deben reconsiderar su decisión y que, por tanto, la Comisión Europea debe revisar de nuevo si el sistema de doble precio puede ser una excepción de las normas de la competencia comunitaria.

Por último señalar la opinión del Abogado General Jacob en el Caso C-53/03 (Syfait) donde afirmaba que las características generales del mercado farmacéutico – el precio de los medicamentos no es resultado de la competencia sino de su regulación- puede existir razones para que en el futuro pueda haber una justificación para las restricciones en el suministro.

III. Conclusiones

La regulación de los precios de los medicamentos es un tema ampliamente analizado y discutido, pero también es cierto que algunos de sus efectos necesitan de investigación adicional (¿favorecen los países de precio no intervenido más a la investigación y el desarrollo que los países de precio regulado?). Sin embargo, si existe una mayor evidencia acerca del retraso del lanzamiento de los medicamentos (y, por tanto, menor accesibilidad) en aquellos países donde la regulación de los precios de los medicamentos conduce a unos precios más bajos que el entorno. También es necesario, cuando se piensa en la regulación de precios de los medicamentos como instrumento de control de gasto público farmacéutico, que este control requiere de otras medidas adicionales y que no siempre han de venir del lado de la oferta (industria farmacéutica), como ha ocurrido tradicionalmente, sino que existen medidas sobre la demanda (pacientes, médicos y farmacéuticos), escasamente utilizadas, que también pueden ayudar a ese control.

Asimismo, las comparaciones de los precios de los medicamentos entre los países son un elemento clave por dos elementos: en primer lugar, porque los precios de los medicamentos de otros países (principalmente los del entorno) sirven como referencia para fijar los del propio país; y en segundo lugar, porque los resultados de esas comparaciones va a dar lugar a un incentivo para que se produzca comercio paralelo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los precios que a veces se comparan no son los precios de transacción real, con lo que el resultado de la comparación posiblemente

Existe un interesante debate sobre si comercio paralelo de medicamentos debe existir, o traduciéndolo a términos jurídicos-económicos, si los productos de precio intervenido tienen que ser una limitación a la libre circulación de mercancías debido a que realmente no favorece la competencia sino que transmite simplemente la regulación. Este debate no debe apartarse y tratarse con la seriedad debido en los órganos judiciales comunitarios.

BIBLIOGRAFIA

Barber, N. What constitutes good prescribing? *BMJ* 1995;310:923-925 (8 April)

Danzon, P., et al. "The Impact of Price Regulation on the Launch Delay of New Drugs." *Health Economics*, 14(3), 2005.

Espín, J. y Rovira, J. (2007): «Analysis of differences and commonalities in pricing and reimbursement systems in Europe», A study funded by DG Enterprise and Industry of the European Commission, EASP Final Report, June 2007.

European Commission. Commission staff working document, accompanying the communication from the commission. "Economic reforms and competitiveness. Key messages from the European Competitiveness Report 2006" (com (2006) 697 final)

Eurostat. *Pharmaceutical products - comparative price levels in 33 European countries in 2005*. Economy and finance. 45/2007.

Fernández Vicién, C. Why Parallel Imports of Pharmaceutical Products Should be Forbidden. *European Competition Law Review*. 1996. nº4. Pág. 219-225

Kanavos P, Costa-Font J, Merkur S, Gemmill M. The economic impact of pharmaceutical parallel trade in European Union member States: a stakeholder analysis. LSE Health and Social Care, London School of Economics and Political Science 2004

Manning, Willard et al. (1988). *Health Insurance and the Demand for Medical Care: Evidence from a Randomized Experiment*. RAND Corporation, Santa Monica, CA.

Mrazek, M. F. "Comparative approaches to pharmaceutical price regulation in the European Union." *Croat.Med.J.* 43.4 (2002): 453-61.

Repullo P, Repullo JR, Iñesta A., *Sistemas y Servicios Sanitario*, Ediciones Díaz de Santos, 2006-

Esquemas innovadores de mejora de acceso al mercado de nuevas tecnologías: acuerdos de riesgo compartido.

Innovative patient Access Schemes for new technology adoption: Risk Sharing Agreements

Jaime Espín (1), Juan Oliva (2), José Manuel Rodríguez-Barrios (3)

1. Escuela Andaluza de Salud Pública 2. Universidad de Castilla La Mancha y CIBERESP. 3. Ortho Clinical Diagnostics (a Johnson and Johnson Company)

Correspondencia:

Juan Oliva

Universidad de Castilla la Mancha
Facultad de Ciencias Jurídicas y Sociales de Toledo
Análisis Económico y Finanzas
Cobertizo de San Pedro Mártir s/n
45071. Toledo
E-mail: juan.olivamoreno@uclm.es

Esquemas innovadores de mejora de acceso al mercado de nuevas tecnologías: Los acuerdos de riesgo compartido

Resumen

La incorporación de nuevos tratamientos, procedimientos y tecnologías a la cartera de prestaciones por parte de los Sistemas de Salud han de cumplir un triple objetivo de modo equilibrado: mejora del acceso a soluciones innovadoras a los pacientes, sostenibilidad del sistema y compensación a la innovación. Sin embargo los esquemas tradicionales basados en políticas de establecimiento de precios fijos, independientes de la adecuación de la utilización o del resultado final en condiciones de efectividad, pueden dar lugar a decisiones ineficientes.

Recientemente, los acuerdos de riesgo compartido han aparecido como nuevos esquemas de acceso basados en resultados cuyo objetivo es reducir la incertidumbre de los diferentes agentes implicados buscando un acuerdo en materia de financiación y de condiciones de uso de una tecnología sanitaria.

Como elementos centrales del debate sobre su utilización se encuentra la variedad de instrumentos, siendo de especial interés aquellos basados en resultados, las implicaciones para los distintos agentes involucrados en su diseño y supervisión y su posible aplicación en nuestro país.

Como conclusión principal, los acuerdos de riesgo compartido deberían de ser unos esquemas de acceso al mercado a utilizar en casos muy concretos, cuando las condiciones estándar de acceso no puedan ser aplicables debido a la incertidumbre de resultados a largo plazo en condiciones de efectividad. Asimismo, estas medidas no están orientadas sólo a regular el precio sino también a actuar sobre la adecuación en la utilización, si bien dada la experiencia internacional es pronto para llegar a una conclusión sólida sobre los resultados de su aplicación.

Innovative patient Access Schemes for new technology adoption: Risk Sharing Agreements

Summary

The incorporation of new treatments, procedures and technologies into the basket of services of a Health Care provider must fulfill a triple objective: to improve access to innovative solutions to patients, sustainability of the health system and compensation for innovation. However, traditional schemes based on fixed prices that do not take into consideration product's adequacy of use or its result in terms of effectiveness, may lead to inefficient decision-making processes.

Recently, risk-sharing agreements appeared as new access schemes based on results that aim to reduce the uncertainty of different health care players involved in reaching an agreement on new health technology financing and in the settlement of its conditions of use.

A key element of the debate on these instruments we point out the huge variety of instruments available. We consider that those based on results have a higher interest. It is also important to bear in mind the implications for different players involved in its design and supervision, and its feasible implementation in our country.

Our main conclusion is that the risk-sharing agreements should be used in very limited cases when the standard conditions of access can not be applicable due to the uncertainty of long-term effectiveness conditions. These measures are aimed not only to regulate the price but also to act on the appropriate use of new technology; but always taking into consideration the fact that international experience is too reduced to reach a conclusion about the final results of its application.

Introducción

Si existe un paradigma de sector regulado, dentro de un contexto de economía de libre mercado como es el de la Unión Europea, en general, y el de España, en particular, es el sector sanitario. Sin duda, ello se debe en parte a los problemas que generaría desde la perspectiva de la equidad que los mercados sanitarios funcionaran como un mercado libre y el acceso a los servicios dependiera exclusivamente del poder de compra de los usuarios. No obstante, desde la perspectiva de la eficiencia también existen poderosas razones para la regulación. En los mercados sanitarios se encuentra presente todo tipo de imperfecciones tanto desde el punto de vista de la oferta como de la demanda.

En el caso del acceso a los mercados de nuevas tecnologías existen fuertes incertidumbres de diversa naturaleza. Desde la perspectiva del financiador existe incertidumbre sobre el impacto presupuestario de su decisión y sobre la brecha entre los resultados de eficacia y seguridad procedentes de ensayos clínicos y la efectividad y seguridad de la tecnología al ser aplicada en un entorno cuyas características pueden diferir a las del ensayo (diferencias en edad, patrones de multimorbilidad, perfiles de polimedición de los pacientes, diferencias en las condiciones de dispensación o aplicación, etc.). Desde la perspectiva del comercializador existe incertidumbre sobre restricciones en la financiación pública en el momento de comercializar su producto, sobre el precio a obtener y sobre la difusión de su producto. En suma, incertidumbre sobre las expectativas de negocio y la rentabilidad de la inversión realizada. Asimismo, los proveedores de los servicios sanitarios y los usuarios se pueden enfrentar a una elevada incertidumbre sobre el beneficio/riesgo de la tecnología considerada en situaciones reales debido a que la indicación puede o debe ser restringida a un subgrupo concreto de pacientes o a que los efectos en el largo plazo no han sido demostrados.

Frente a las tradicionales políticas públicas de financiación y fijación rígida de precios de tecnologías sanitarias, especialmente en el caso de los medicamentos, medidas basadas en incentivos y con capacidad de mejora en los resultados clínicos están ganando influencia en las políticas de uso racional de servicios sanitarios en varios países^{1,2}. Los acuerdos de riesgo compartido (ARC) pueden ser una herramienta de

gran utilidad cuando se diseñan de una manera correcta y en las condiciones adecuadas. La idea fundamental es reducir la incertidumbre de los diferentes agentes implicados buscando un acuerdo en materia de financiación y de condiciones de uso de una tecnología sanitaria concreta que al margen de este tipo de acuerdos, no tendría facilidades de acceso al mercado.

El objetivo de este artículo es revisar el concepto de Acuerdo de Riesgo Compartido y sus distintas variantes, presentar varios casos prácticos de ejemplo de su aplicación, considerar el **papel** que pueden jugar distintos actores y los potenciales beneficios de su colaboración, plantear las condiciones que pueden hacer atractiva este tipo de herramientas y no dejar de considerar sus limitaciones.

Definición y Clasificación

El término ARC es un concepto ampliamente utilizado referente a todos los esquemas de financiación y contratos que vinculan el precio y reembolso de una potencial innovación sanitaria con una serie de variables de objetivos y resultados. A priori, no existe una definición consensuada y las distintas interpretaciones dependen de varios factores. Ni siquiera hay un acuerdo en cómo denominar a estos instrumentos y en la literatura, mayoritariamente anglosajona, se utiliza un amplio abanico de términos. Recientemente, la reforma en el Reino Unido del *Pharmaceutical Price Regulation Scheme* conllevó un cambio conceptual importante, con el posible objetivo de intentar evitar las connotaciones negativas que puede conllevar consigo palabras como “riesgo” y sustituyéndola por palabras como “acceso” y “paciente” (*Patient Access Schemes* o Esquemas de Acceso al Paciente)³

Sin embargo, con independencia del término elegido, de las traducciones más o menos afortunadas de la terminología anglosajona, y de las modificaciones políticas del concepto para hacerlas más amigable, lo cierto es que los ARC presentan características comunes: el pago final que se va a realizar por los productos no va a venir simplemente determinado por el número de unidades vendidas, sino que va a estar marcado por la consecución de una serie de objetivos, previamente acordados, ya sea en términos de efectividad, eficiencia o impacto presupuestario.

Sin duda alguna, ha existido una evolución de estos instrumentos, partiendo de unos modelos iniciales donde los acuerdos están basados principalmente en resultados financieros hasta la actualidad, donde la tendencia señala que la mayoría de estos modelos se acuerdan en base a resultados clínicos o de salud. La **figura 1** muestra una clasificación que puede permitir tener una visión general de estos instrumentos⁴. En el primero de los casos (resultados financieros), destacarían los acuerdos precio volumen y los presupuestos prospectivos con reembolso. Los acuerdos precio volumen se basan en la idea de que el precio pagado por producto se determina a partir del número de unidades vendidas. En el caso de los presupuestos prospectivos con reembolso, si el volumen global del gasto es superior a un objetivo previamente determinado, las empresas comercializadoras devuelven parte de ese exceso, existiendo varias modalidades de aplicación⁵.

Sin embargo, los ARC basados en resultados en salud son los que han despertado más interés en los últimos años. Debido a que su evolución ha venido determinada por la casuística, no es fácil encontrar una clasificación única que permita “encajar” a todas las experiencias existentes. El reembolso condicionado es un tipo de acuerdo mediante el cual la financiación de una innovación sanitaria viene determinada por un acuerdo temporal que se revisará teniendo en cuenta varios objetivos y que determinará la continuación o no de la financiación. Dos puede ser los principales objetivos de este reembolso condicionado: primero, financiar la última fase de investigación de una innovación, permitiendo que la población tenga acceso a ella aún cuando no hay evidencia demostrada de su efectividad; y, segundo, aceptar su financiación en aquellos casos en que el ratio coste efectividad incremental (RCEI) asociado a la innovación frente a sus comparadores es superior a un umbral previamente determinado (como, por ejemplo, las 20.000-30.000 libras esterlinas por Año de Vida Ajustados por Calidad establecidos por el Nacional Institute for Health and Clinical Excellence para Inglaterra y Gales⁶), bien en espera de recabar una mayor evidencia o bien condicionada a que un ajuste en el precio de la tecnología sanitaria permita que la RCEI esté más cercana al umbral de aceptabilidad establecido. Por último, los acuerdos de garantía de resultados, buque insignia de los ARC, persiguen que el pago de la tecnología sanitaria quede determinado por alcanzar los resultados en salud previamente consensuados. Son acuerdos en los que la empresa que comercializa la tecnología, en función de la confianza tiene en su

producto, arriesga un porcentaje del reembolso negociado con el financiador sanitario, en caso de que el producto no cumpliera los resultados clínicos esperados. Normalmente este tipo de acuerdos se dan en áreas terapéuticas donde existen un cierto número de productos que permiten tener comparadores y resultados bien definidos.

Más allá de la clasificación, existen diversas formas de implementación que permiten determinar si el pago se realiza a priori o a posterior, o si el reembolso se produce en dinero o con productos (en especie), pero que al fin y al cabo no son más que modificaciones de los esquemas descritos.

Aplicaciones prácticas

El objetivo de este apartado es el de concretar con una serie de ejemplos la aplicación práctica de este tipo de acuerdos. A los lectores interesados en la revisión de una serie de casos más amplia se les remite a otras obras^{7,8}.

Una de las experiencias más citadas en el campo de los ARC es el de Bortezomib (Velcade^(R)), un medicamento aprobado para el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple que han recibido previamente al menos dos tratamientos y que presentan progresión de la enfermedad demostrada con el último de estos tratamientos. Si bien el medicamento demostró beneficios clínicos en comparación con la terapia tradicional, su RCEI se situaba entre las 33.000 y las 38.000 libras esterlinas por AVAC, por encima del umbral establecido por NICE, lo que supuso en octubre del año 2006 su no recomendación y la petición de investigación adicional. La compañía farmacéutica, con el objetivo de facilitar el acceso del medicamento al mercado, propuso un ARC mediante el cual todos los pacientes susceptibles de recibir el tratamiento lo recibirían al precio fijado por la industria a condición de que aquellos que respondieran a los cuatro ciclos iniciales del tratamiento (indicado por una reducción del 50% de la proteína M) seguirían con éste; pero aquellos otros a los que el tratamiento no les ayudara a detener el desarrollo de la enfermedad, se les interrumpirían el tratamiento y el financiador podría solicitar el reembolso del coste del tratamiento⁹.

En el campo de los dispositivos terapéuticos y diagnósticos también existen experiencias de este tipo de acuerdos. Especialmente en sistemas sanitarios públicos con amplia tradición evaluadora como Canadá o Australia o en sistemas de orientación privada como el de los Estados Unidos. Por ejemplo, el Oncotype DXTM es un sistema de diagnóstico genético cuyo objeto es seleccionar candidatos a recibir quimioterapia adyuvante en cáncer de mama, mediante la predicción de recurrencias y respuesta al tratamiento. Los resultados de este test tienen una implicación sobre la elección terapéutica para el paciente en función de sus resultados. Este test fue financiado condicionalmente en los Estados Unidos, tanto el entorno sanitario público (por el Centro de Servicios para Medicare y Medicaid CMS), como por algunas de las principales aseguradoras privadas (Aetna., Cigna, UnitedHealthcare...). La naturaleza y metodología de dichos acuerdos, será revisada en función de evidencia que se debería generar por parte de la compañía. En este momento, existen diferentes fuentes de generación de la evidencia necesaria que recogen dichos acuerdos, destacándose el ensayo clínico TAILORx¹⁰. El caso del PilCamTM, una capsula con micro cámara endoscópica que el paciente traga y permite un diagnóstico para el sangrado gastrointestinal oscuro basado en la visualización de las lesiones, fue objeto de numerosas evaluaciones cuando salió al mercado hace unos años. El MSAC Australiano, aconsejó en el año 2004 un reembolso condicionado a resultados procedentes de nueva evidencia clínica generada prospectivamente, por lo que se realizó un registro realizado entre los años 2004 y 2007 que incluyó datos de más de 4000 pacientes, en función de los cuales en Noviembre del 2007, se aconsejó el reembolso definitivo del procedimiento¹¹. En dicho registro se evidenciaron algunas dificultades logísticas en el desarrollo de este tipo de acuerdos, como la caída de participación a medio plazo (la menor participación fue importante en el tercer año del estudio), quizás ligada a la voluntariedad de participación por parte de los pacientes, elemento, por otro lado, legalmente relevante.

El tratamiento del Aneurisma Aórtico Abdominal, había venido realizándose hasta finales de los años 90 mediante el procedimiento quirúrgico conocido como cirugía abierta u *open surgery*. A principios de los 2000 aparecen la publicación de ensayos clínicos de una tecnología alternativa, el procedimiento endovascular para el tratamiento del Aneurisma Aórtico, EVAR o técnica de reparación endovascular (TEV) que se asocia a una recuperación más rápida en el postoperatorio inmediato,

con reducidos periodos en la Unidad de medicina Intensiva y menor estancia hospitalaria a UCI¹². La controversia en torno al mantenimiento o no de dichos resultados a largo plazo llevó a una profusión de evaluaciones de dicha tecnología en los últimos años¹³. Pese a que los ensayos clínicos aleatorizados disponibles en su momento destacaban resultados de mortalidad a corto plazo favorables al procedimiento EVAR, la incertidumbre de resultados a largo plazo y la no significación estadística o divergencia en algunos resultados de los principales estudios^{14,15} llevó a algunas autoridades sanitarias a plantear políticas de reembolso condicionado a la demostración en estudios a largo plazo de los resultados obtenidos a corto. Una vez verificados, se retificó la financiación del procedimiento sin restricciones. Este fue, por ejemplo, el caso de Canadá y Australia¹⁶⁻¹⁸. En España hubo una aproximación similar, ya que esta tecnología se incluyó en los programas de uso tutelado por el Instituto de Salud Carlos III, cuyos resultados, favorables al uso de la EVAR en determinadas condiciones (tipo de paciente y centro,...) fueron publicados recientemente¹⁹

Volviendo al campo de los medicamentos, la empresa que comercializaba rimonabant presentó en el año 2006 una solicitud de reembolso público ante la autoridad sanitaria sueca. Una de las características más relevantes del sistema de reembolso público de fármacos en Suecia es el uso de criterios de eficiencia (relación coste efectividad) por parte del regulador público. El modelo de evaluación económica que presentó inicialmente la empresa comercializadora del medicamento utilizaba como comparadores un programa de dieta y ejercicio físico. El Comité de Beneficios Farmacéuticos (TLV/LFN) pidió una comparación entre rimonabant y sus dos principales competidores: orlistat y sibutramina. En cada modelo se solicitó un análisis por subgrupos. Tras la recepción de esta nueva información, el TLV/LFN aconsejó el reembolso de rimonabant en pacientes con DM tipo 2 o dislipemia más un Índice de Masa Corporal (IMC) de, al menos, 28 kg/m² y en pacientes sin comorbilidades pero con un IMC de, al menos, 35 kg/m². Dada la incertidumbre expresada por el Comité sobre los efectos a largo plazo del medicamento, el reembolso se concedió por un plazo limitado a 2 años. Antes de que transcurriera el mismo, la empresa debería aportar información adicional que demostrara efectividad clínica y seguridad en los pacientes tratados. Tras una prórroga de un año solicitada por la compañía para poder finalizar los estudios en curso, en octubre del año 2008 la

Agencia Europea del Medicamento recomendó la suspensión de la autorización de comercialización del medicamento debido que varios estudios señalaban problemas de seguridad. Pese a la interrupción del proceso antes de alcanzar su etapa final, el ejemplo ilustra la utilidad del uso de la evaluación económica en la valoración de un medicamento y subraya la importancia de elegir el comparador más adecuado y considerar los subgrupos de pacientes que más se benefician de su prescripción. Ante una situación de elevada incertidumbre el reembolso del medicamento se condicionó a una reevaluación ex post con datos de pacientes seguidos durante un periodo convenido²⁰

Sin agotar la lista de experiencias, uno de los ejemplos más interesantes desarrollados de ARC es el del uso de interferón beta y acetato de glatirámico para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Tras el anuncio del NICE de que estos tratamientos presentaban unos malos resultados en términos de eficiencia (elevados RCEI), el Ministerio de Salud firmó un acuerdo con las compañías farmacéuticas para que estas redujeran el precio de estos tratamientos hasta alcanzar un umbral coste efectividad aceptable. El acuerdo fijó un periodo de vigencia de 10 años, y los precios de los tratamientos subirán o bajarán de acuerdo a la efectividad alcanzada. Desde el inicio este acuerdo fue criticado en la literatura²¹, argumentándose que el dinero invertido en este acuerdo podía haberse utilizado de modo más apropiado (por ejemplo, financiando un ensayo clínico comparando estos tratamientos con azatrioprina, medicamento mucho más barato). Un evaluación reciente²² señaló el éxito de reclutamiento del tratamiento, aunque también apuntó alguno de los puntos claves a mejorar (análisis de datos, conflictos de interés, etc.). Asimismo, el artículo de Boggild et al²³ muestra una descripción detallada del proceso seguido entre el inicio del ARC y una evaluación intermedia. Los resultados son interesantes en el sentido de que se muestra las debilidades de este tipo de acuerdos sobre el terreno real: pérdidas de pacientes seguidos a largo plazo, indefinición inicial sobre la eficiencia de la medicación, dudas sobre cómo reconducir el análisis ante la entrada de nuevas alternativas terapéuticas, qué decisiones tomar y a través de qué canales si los resultados no son tan buenos como los esperados (¿continuar con el estudio (y el ARC) o abandonar? ¿en qué elementos fiar de antemano la decisión de abandonar la financiación de la tecnología y a través de qué canales se decide (NHS, investigadores independientes,...)?, etc.). En suma, este trabajo alerta sobre la utilización de ARC en tratamientos cuyos efectos

sólo se pueden observar a largo plazo y para el que no se puede disponer de grupo de control.

El papel de los distintos actores en los ARC

Los ARC suponen un nuevo marco de relación diferente al establecido hasta el momento y fijado por la legislación española vigente²⁴⁻²⁶. Sin duda alguna, para facilitar la implantación de experiencias basadas en ARC se requerirá un marco legislativo más flexible y adaptado a esta nueva realidad.

Desde un punto de vista operativo, sería también necesario la potenciación de estructuras que faciliten los análisis y la monitorización que dichos acuerdos requieren, es decir, sistemas de información en la administración sanitaria que permitan una mejor evaluación y compatibilidad real de diferentes bases de datos (historia clínica informatizada, alta hospitalaria, registros de mortalidad, incapacidad, prestación farmacéutica, costes sanitarios, información sobre pruebas diagnósticas provenientes de diferentes entornos asistenciales...).

Los procesos de descentralización sanitaria, desarrollados en nuestro país en los últimos años, han conllevado a un escenario en el que las Comunidades Autónomas (CCAA) han ido ganando capacidad de gestión y responsabilidad. No obstante, aunque las competencias de las CCAA en materia de gestión de la prestación farmacéutica se han centrado en la aplicación de elementos de gestión de la oferta²⁷, dos elementos fundamentales que componen el gasto farmacéutico como son la cartera de productos y el precio de los mismos han quedado excluidos de sus competencias.

Es claro que los gobiernos regionales desean tener un mayor protagonismo en el conjunto del proceso, ya que en ellas recae el esfuerzo financiador de la prestación. Los ARC pueden suponer un escenario piloto de mayores cuotas de responsabilidad de las CCAA, especialmente si tenemos en cuenta que la necesidad de coordinación entre niveles asistenciales y la información de calidad basada en los datos clínicos y resultados que se generen en la evaluación de los ARC, requerirán de la participación activa de las CCAA. Dicho de otro modo, tanto las entidades prestadoras de servicios

(hospitales, centros de atención primaria, unidades clínicas...), como los financiadores que aparecerán involucrados en los ARC, pertenecen a los ámbitos de gestión de las CCAA, y por lo tanto su vinculación al desarrollo de este tipo de acuerdos sería deseable para facilitar la coordinación requerida.

Las CCAA ya han manifestado en varias ocasiones que estos nuevos instrumentos de financiación pueden ser utilizados a nivel regional. Jurídicamente, dos pueden ser los principales argumentos a esgrimir: el art. 88 de la Ley General de Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios que permite a las CC.AA medidas de racionalización y el art. 90 que señala que el precio fijado a nivel central es el “precio industrial máximo”, lo que puede entenderse como una “puerta abierta” a precios inferiores en base a este tipo de acuerdos. Técnicamente, algunas CCAA han establecido un conjunto de comités (la Comisión de Evaluación Económica e Impacto Presupuestario (CAEIP) en Cataluña^{28,29} o el Comité de Armonización de los Criterios de Utilización de Medicamentos en Andalucía, entre otras) que en base a sus decisiones pueden dar lugar a este tipo de acuerdos.

En este sentido, los procesos de descentralización sanitaria, desarrollados en nuestro país en los últimos años, han conllevado a un escenario en el que las CCAA han ido ganando capacidad de gestión y responsabilidad. Esto mismo ha sucedido con los centros hospitalarios, gerencias y otros organismos de la administración autonómica que han desarrollado estrategias de control y gestión de los servicios que prestan como (i) concursos centralizados o establecimiento de centrales de compra: acción sobre determinados productos hospitalario, (especialmente fármacos de alto coste); (ii) concursos de determinación de tipo a nivel regional para dispositivos y tecnologías sanitarias; (iii) comisiones de evaluación de medicamentos regionales y comisiones asesoras de prestaciones a nivel regional; (iv) generalización de comisiones de farmacia; (v) comisiones gestoras a nivel regional para determinados tratamientos en Galicia y Andalucía; (vi) programas de evaluación de la utilización de determinados productos sanitarios en centros específicos y bajo condiciones de evaluación y/o investigación (llevados a cabo por agencias de evaluación de tecnologías.

Así, los concursos de compras centralizadas a nivel de CCAA, si bien, han tenido un desarrollo importante en los últimos años ligado a la compra selectiva de determinados tratamientos innovadores, ha venido siendo un procedimiento ampliamente utilizados para otros tipos de medicamentos (vacunas) y productos sanitarios (pañales de incontinencia, tiras reactivas para autodeterminación de glucosa capilar...). La extensión y el desarrollo de estas estrategias, con mayor implicación de las CCAA y centros asistenciales; así como la incorporación de la medición de resultados clínicos en dichos acuerdos, abren expectativas que pueden involucrar en mayor medida de estas administraciones en la gestión de las prestaciones y cartera de servicios sanitarios. Un ejemplo de ello podría ser el desarrollo de nuevos esquemas de acceso en patologías raras (baja incidencia, alto coste de manejo, necesidad de nuevos tratamientos y escasez de profesionales entrenados para su tratamiento) o a tratamientos de alta complejidad, donde las condiciones de aplicación de los ARC serían más sencillas, y donde sería más fácil un mayor compromiso en la búsquedas de alternativas de los distintos agentes y por ser un área que está en la agenda política sanitaria y donde además existe un claro interés de desarrollo de nuevos productos y de la incorporación de estos al arsenal terapéutico. Por otro lado, las propias características de estas patologías llevarían a concentrar la aplicación y seguimiento de estos acuerdos en un número limitado de “centros de excelencia” consensuados por las partes y donde se desarrollaría el conocimiento acerca de la aplicación en práctica clínica real, y conllevaría una mayor protagonismo de los propios centros y las administraciones regionales, pero siempre en base a una coordinación sanitaria desde la Administración Central que asegurara la equidad de acceso

Asimismo, es importante señalar que en el ámbito hospitalario, las actuaciones de los comités de evaluación terapéutica y las diversas formas gestión han dado lugar a lugar a procesos de negociación donde los acuerdos precio volumen, forma “primitiva” de ARC, han sido sus previsibles resultados. La opacidad de estas decisiones, común en el ámbito europeo, nos ha privado conocer con detalle de estas experiencias. Sin embargo, el papel de los hospitales en los ARC basados en resultados será clave como gestores, no sólo en el ámbito terapéutico, sino también en el de la transparencia.

En suma, las CCAA, más allá de cambios o reducciones de las condiciones planteadas en los ARC globales establecidos a nivel nacional, estarían llamadas a jugar un

importante papel en la puesta en práctica de estos, en el registro e implementación operativa de los mismos en las entidades asistenciales (hospitales, centros de primaria, etc.) y en facilitar la verificación de dichos acuerdos.

Desde el punto de vista de las empresas comercializadoras de innovaciones sanitarias los ARC pueden suponer fórmulas más flexibles de acceso a tratamientos innovadores en áreas con necesidades clínicas no cubiertas. Asimismo, se pueden establecer lazos de cooperación con el financiador sanitario en indicaciones acordadas y avaladas por la evaluación en práctica clínica real y colaborando en la búsqueda de fórmulas que garanticen el equilibrio entre el retorno de la inversión a la innovación tecnológica y la sostenibilidad del sistema sanitario a largo plazo. Ello supone desarrollar cauces de colaboración de forma coordinada y más eficiente en la generación de conocimiento sobre los resultados de las nuevas tecnologías en la práctica asistencial real y en una situación en la cual los productos están financiados (al menos de forma parcial o condicional).

Por su parte, los profesionales sanitarios y los pacientes pueden verse beneficiados de tener un acuerdo protocolizado acordado de antemano sobre las prácticas de prescripción/utilización bajo las cuales es razonable el empleo de la tecnología considerada, lo cual permite el acceso del tratamiento a las personas que potencialmente más se beneficiarían del mismo y reduce la incertidumbre sobre su resultado, al menos en términos comparativos frente a la inexistencia del acuerdo.

Los ARC presentan potenciales ventajas para los agentes participantes. En este sentido, todos los agentes implicados pueden ganar de la aplicación de este tipo de acuerdos en la introducción de una tecnología sanitaria concreta (estrategia tipo win-win). No obstante, resulta claro que los objetivos de los distintos actores no siempre son coincidentes (véase **tabla 1**). Por tanto, un ARC sólo resultará atractivo si es capaz de alinear los incentivos de los diferentes agentes implicados en la búsqueda de objetivos comunes. Para ello resultará clave el considerar que este tipo de acuerdos no pueden ser aplicables en cualquier contexto, y que los mismos requieren contemplar una serie de condicionantes.

En primer lugar³⁰, el problema para el cual se diseña el ARC debe estar claramente especificado. En segundo lugar, los objetivos del ARC deben ser establecidos de forma clara y objetiva, debiendo detallarse las obligaciones y cometidos de cada una de las partes involucradas en el acuerdo. En tercer lugar, los objetivos planteados deben guiar el diseño del estudio de seguimiento. En este sentido, será clave la elección de las medidas de resultado a emplear. En cuarto lugar, el diseño del ARC debe considerar las características organizativas y los objetivos del sistema sanitario en el que se implementa. En quinto lugar, debe asegurarse de que en el seguimiento y la evaluación el ARC los intereses de las partes implicadas no afectarán al resultado y, por tanto, éstos no deben quedar en manos exclusivas de una de las partes interesadas. Asimismo, deben quedar claramente establecidos los principales indicadores de resultado en los cuales se basará la evaluación de la experiencia. Aunque parecen cuestiones básicas, lo cierto es que si no se cumple con estas premisas mínimas, el objetivo de principal de un ARC, la reducción de la incertidumbre de los agentes, quedaría seriamente comprometido.

Los potenciales riesgos de generalizar este tipo de acuerdos sería incurrir en una excesiva burocracia en el acceso a las innovaciones sanitarias, en una primera fase, pero también el que las empresas comercializadoras de las innovaciones ajustaran los precios al alza en espera de suscribir estos acuerdos con la entidad financiadora³¹, lo cual acabaría por restar atractivo a los ARC.

Junto a ello, otros elementos clave a tener en cuenta sería que este tipo de acuerdos son costosos de implementar, debido tanto al tiempo y esfuerzo invertidos en su diseño como a los recursos destinados a su supervisión y evaluación. Por tanto, no son acuerdos extrapolables a todas las tecnologías sanitarias y se debe ser cuidadoso con los criterios generales que orienten su realización en tipo y número. Asimismo, el desarrollo a corto y medio plazo de los sistemas de información sanitaria, integrando información económica y clínica, serán un elemento clave para que este tipo de experiencias se consideren atractivas o, por el contrario, prohibitivas por su elevado coste³². Otro elemento a considerar será la cultura del entorno en que se desarrolle el ARC. Cuanto mayor sea el apoyo regulatorio y político recibido y allí donde la evaluación de resultados será una parte aceptada en el proceso de adopción de innovaciones sanitarias, este tipo de herramientas tendrá más visos de éxito. Un

elemento más a considerar será que el propio proceso es un elemento valorable per se. Es decir, el asegurar la legitimidad del procedimiento, dando participación y voto a las partes implicadas (véase **Tabla 1**) de una manera transparente, puede resultar clave para la normalización de este tipo de herramientas.

Conclusiones

Es bien conocido el hecho de que las decisiones iniciales sobre precio, financiación y utilización se toman en el momento en que la información sobre efectividad y seguridad es más precaria. El riesgo de utilizar contratos basados en un la fijación de un precio fijo no orienta el uso a una utilización adecuada, mientras que acuerdos basados en el volumen no aseguran que los pacientes tratados sean aquellos que más se pueden beneficiarían del tratamiento.

En un marco de información asimétrica, se supone que la empresa comercializadora de la potencial innovación dispone de mejor información para valorar adecuadamente su producto. Por ello, un financiador racional podría condicionar su decisión a la aportación de información posterior que confirme sobre pacientes reales las previsiones iniciales de eficacia y seguridad. Los Acuerdos de Riesgo Compartido pueden ser una herramienta de utilidad si el modelo de financiación de servicios sanitarios quiere dejar atrás modelos tipo “pagar por ser” (estructura), trascender los modelos tipo “pagar por hacer” (proceso) y transitar hacia modelo de “recompensar por conseguir” (resultados). Ello también genera, por una parte, incentivos a la innovación al disponerse de unas reglas del juego más claras y, por otra, incentivos a que la empresa oriente su campaña de promoción hacia aquellos pacientes sobre los que la prescripción generará una mejor relación coste-beneficio terapéutico.

Por tanto, es importante comprender que, por una parte, los ARC ni deben ser una herramienta para minimizar costes, ni son un esquema de las empresas para acceder al mercado sorteando otras barreras y que, por otra parte, estas medidas no están orientadas sólo a regular el precio sino también a actuar sobre la adecuación de la utilización, puesto que alejarse de las indicaciones inicialmente aprobadas puede empeorar apreciablemente la relación coste-efectividad de la innovación y, por tanto,

cuestionar las conclusiones de las evaluaciones presentadas en el momento de negociar el acuerdo.

Los ARC pueden resultar una herramienta de utilidad para mejorar la eficiencia de las políticas de acceso a los mercados de ciertas innovaciones sanitarias. No obstante, la evidencia empírica disponible aún es escasa. Por ejemplo, en la revisión de Stafinsky et al.⁸, sobre 58 casos revisados, en 47 de ellos el estudio de seguimiento no había finalizado o bien no se disponía de información sobre las implicaciones que supuso la evaluación del acuerdo para la toma de decisiones final. Por ello, es ciertamente pronto para opinar sobre los resultados de la aplicación real de este tipo de acuerdos². Si se trata de una moda pasajera o de un mecanismo que se aceptará de manera natural en el proceso de toma de decisiones es una cuestión por determinar.

Agradecimientos: los autores desean agradecer los valiosos comentarios recibidos de dos evaluadores anónimos.

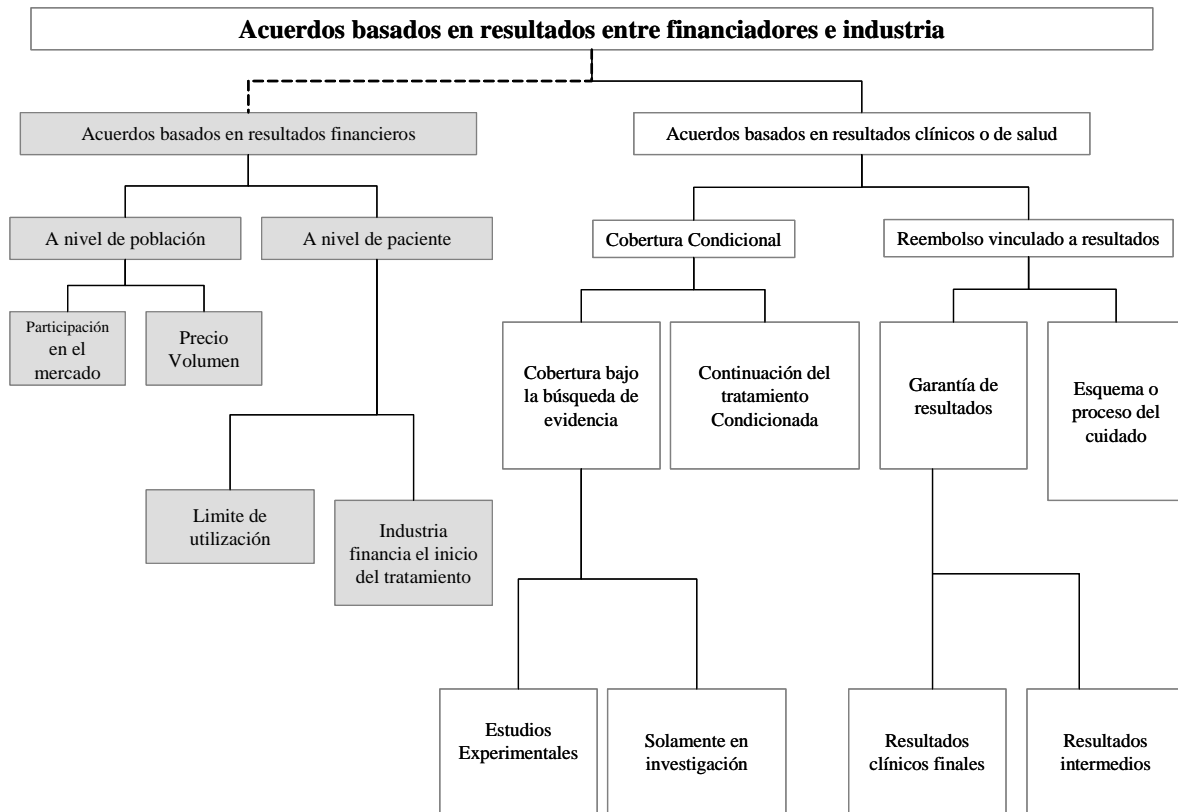
Bibliografía

1. Puig-Junoy J, Meneu R. Aplicación de los contratos de riesgo compartido a la financiación de nuevos medicamentos. *Gestión Clínica y Sanitaria*. 2004; 7: 88-93
2. Towse A, Garrison LP. Can't Get No Satisfaction? Will Pay for Performance Help? Toward an Economic Framework for Understanding Performance-Based Risk-Sharing Agreements for Innovative Medical Products. *Pharmacoeconomics* 2010; 28: 93-102
3. The Pharmaceutical Price Regulation Scheme. December 2008. Disponible en www.dh.gov.uk/pprs (acceso el 11/04/2010)
4. Carlson JJ, et al. Linking payment to health outcomes: A taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. *Health Policy* (2010), doi:10.1016/j.healthpol.2010.02.005 (en prensa)
5. Espín, J. y Rovira, J. (2007): «Analysis of differences and commonalities in pricing and reimbursement systems in Europe», A study funded by DG Enterprise and Industry of the European Commission, EASP Final Report, June 2007. Disponible en: http://ec.europa.eu/enterprise/phabiocom/docs/study_pricing_2007/andalusian_school_public_health_report_pricing_2007_incl_annexes.pdf (acceso el 1 de Abril de 2010)
6. National Institute for Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisal. London, 2008.
7. Chapman S, Reeve E, Rajaratnam G, Neary R. Setting up an outcomes guarantee for pharmaceuticals: new approach to risk sharing in primary care. *BMJ* 2003; 326: 707-9
8. Stafinski T, McCabe CJ, Menon D. Funding the unfundable: mechanisms for managing uncertainty in decisions on the introduction of new and innovative technologies into healthcare systems. *Pharmacoeconomics* 2010; 28: 113-42
9. IMS Pharma Pricing & Reimbursement. Velcade: The Rise of Risk-Sharing in the UK. September 2007 Vol 12 No.9.
10. Hormone therapy with or without combination chemotherapy in treating women who have undergone surgery for node-negative breast cancer (the TAYLORx trial), Disponible en www.clinicaltrials.gov (acceso el 01/ 11/2009).
11. O'Malley SP, Selby WS, Jordan E. A successful practical application of Coverage with Evidence Development in Australia: Medical Services Advisory Committee interim funding and the PillCam Capsule Endoscopy Register. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009; 25: 290-6.
12. Rockman C. Reducing complications by better case selection: Anatomic considerations. *Semin Vasc Surg* 2004; 17: 298-306

13. Endovascular stent-grafts for the treatment of abdominal aortic aneurysms. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); (Technology appraisal guidance; no. 167) London, 2009
14. EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 2179-86.
15. EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair and outcome in patients unfit for open repair of abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 2): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 2187-92.
16. Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures- Surgical (ASERNIP-S). Australian audit of endovascular aneurysm repair. Adelaide (SA): ASERNIP-S, 2006
 [online]. Disponible en : [http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/73490CB880736E01CA2575AD0082FD13/\\$File/Final%20AAA%20Progress%20Report%20Oct%202006.pdf](http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/73490CB880736E01CA2575AD0082FD13/$File/Final%20AAA%20Progress%20Report%20Oct%202006.pdf) (acceso el 20 de mayo de 2009)
17. Tarride JE, Blackhouse G, De RG, et al. Cost-effectiveness analysis of elective endovascular repair compared with open surgical repair of abdominal aortic aneurysms for patients at a high surgical risk: a 1-year patient-level analysis conducted in Ontario, Canada. *J Vasc Surg* 2008; 48: 779-87
18. Blackhouse G, Hopkins R, Bowen JM, et al. A costeffectiveness model comparing endovascular repair to open surgical repair of abdominal aortic aneurysms in Canada. *Value Health* 2008; 12; 245–252
19. Luengo S, Polo MM. Uso tutelado del tratamiento intraluminal de los aneurismas de aorta abdominal mediante prótesis intravasculares. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2005
20. Persson U, Willis M, Odegaard K A case study of ex ante, value-based price and reimbursement decision-making: TLV and rimonabant in Sweden.. *Eur J Health Econ.* 2009 (early view)
21. Sudlow CLM, Counsell CE: Problems with the UK government's risk sharing scheme for assessing drugs for sclerosis. *BMJ* 2003, 326: 388-392
22. Pickin M, Cooper CL, Chater T, et al. The Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme Monitoring Study – early results and lessons for the future. *BMC Neurology* 2009, 9:1
23. Boggild M, Palace J, Barton P, Ben-Shlomo Y, Bregenzer T, Dobson C, Gray R. Multiple sclerosis risk sharing scheme: two year results of clinical cohort study with historical comparator. *BMJ* 2009.

24. Ley 29/2006 de 26 de Julio Garantías y Uso racional de medicamentos y productos sanitarios .BOE núm. 178 de 27 de Julio de 2006; pag. 28122-65
25. RD 1030/ 2006 de 15 de Septiembre por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema nacional de Salud y el procedimiento para su actualización
26. ORDEN SCO/3422/2007, de 21 de noviembre, por la que se desarrolla el procedimiento de actualización de la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud. BOE 285 de 25 de Noviembre de 2007, pag. 48677-82.
27. Ministerio de Sanidad y Política Social. Informe del Sistema Nacional de Salud 2004-2007. Madrid, 2009.
28. Espinosa C., Gilabert A., Magem D., Prat A. Riesgo compartido: ¿Por qué no? XXIX Jornadas de Economía de la Salud. Málaga junio de 2009; .
29. Antoni Gilabert Perramón; David Magem Luque; Cristina Espinosa Tomé, Evaluaciones económicas y de impacto presupuestario en la gestión de la prestación farmacéutica en el CatSalut: ¿Estamos preparados para el desafío? Boletín Economía y Salud 2009. Sep. nº 66)
30. Menon D, McCabe CJ, Stafinski T, Edlin R. Principles of Design of Access with Evidence Development Approaches. A Consensus Statement from the Banff Summit. *Pharmacoeconomics* 2010; 28: 109-111.
31. Barros PP. The simple economics of risk-sharing agreements between the NHS and the pharmaceutical industry. *Health Economics (early view)*. Published Online: Apr 11 2010.
32. Briggs A, Ritchie K, Fenwick E, Chalkidou K, Littlejohns P. Access with evidence development in the UK: past experience, current initiatives and future potential. *Pharmacoeconomics*. 2010; 28: 163-70.

Figura 1: Esquema de acuerdos de riesgo compartido



Fuente: Traducido y adaptado de Carlson JJ et al (2010) ⁴

Tabla 1. Objetivos de los agentes implicados en un acuerdo de riesgo compartido

Objetivo	Empresa comercializadora	Autoridad sanitaria	Profesionales /proveedores sanitarios	Pacientes	Entidad supervisora
Desarrollar un modelo que garantice resultados sobre:					
Ventaja competitiva	√√	●	●	●	●
Control del gasto sanitario	●	√√	√√	●	●
Beneficios académicos	●	●	●	●	√√
Obtener resultados clínicos comparativos de otras intervenciones	√√	√	√	●	√
Desarrollar líneas conjuntas de trabajo	√√	√√	√	●	√√
Mejorar la salud de la población	√	√√	√√	√√	√
Acordar prácticas de prescripción/utilización acordes con las autoridades sanitarias	√	√√	√√	√	●
Aumentar los fondos de I+D	●	●	●	●	√√
Convertirse en un centro de excelencia en acuerdos ligados a resultados	√√		√	●	√√
Publicaciones científicas	√√	√	√	●	√√

√√: Objetivo primario para participar en el acuerdo; √: Objetivo secundario para participar en el acuerdo; ●: neutral en relación a los objetivos de la entidad

Fuente: adaptado y modificado a partir del trabajo de Chapman et al. (2003) ⁷

CAPITULO III

Temática: Evaluación Económica de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias

ARTICULO DE REFERENCIA

Epstein, D, Garcia Mochón L, **Espín J.** Ketone monitoring in young people with type 1 diabetes: Multi-parameter evidence synthesis and cost-effectiveness analysis. Medical Decision Makig (en revision)

Ketone monitoring in young people with type 1 diabetes: Multi-parameter evidence synthesis and cost- effectiveness analysis

Epstein, D, Garcia Mochón L, **Espín J**

Acknowledgements

Dr. Gonzalo Piédrola Maroto of Hospital San Cecilio, University of Granada, Spain for expert clinical opinion, and the three anonymous referees for their instructive comments

Abstract

Objectives. This study compares the cost-effectiveness of two methods used at home for detecting the presence of ketones in young people with type 1 diabetes in Spain: urine ketone monitoring and blood ketone monitoring.

Methods. A decision tree was constructed to compare the expected health-care costs, rate of adverse events (due to ketoacidosis or hypoglycaemia) and quality-adjusted life years with blood and urine ketone testing. Most of the evidence was from a randomised controlled trial and laboratory studies of the accuracy of the tests. Bayesian inference using Monte-Carlo Markov Chain simulation was used to carry out a multi-parameter evidence synthesis. In the base-case model, the predicted mean difference in costs between blood and urine testing for ketosis was €0.28 per day and the difference in adverse events was 11 per 10,000 patient days in favour of blood testing. The incremental cost-effectiveness ratio was €6,000 per QALY. Results are sensitive to the cost of the tests, the cost of an adverse event and the prevalence of ketosis on sick days.

Conclusion. The base-case model found that blood ketone testing does not appear cost-effective for the Spanish national health care system. However, blood ketone testing would be cost-effective if the mean cost of an adverse event were €500 or more, if the blood ketone test cost no more than €1.54, or if the prevalence of ketosis on a sick day were 0.5 or more. Multi-parameter evidence synthesis methods can require strong assumptions, and can be technically and conceptually complex, but appear particularly well suited to decision problems involving investigative technology.

Keywords.

Ketoacidosis, Type 1 diabetes, diagnostic testing, Multi-parameter evidence synthesis, cost-effectiveness analysis

Introduction

Diabetic ketoacidosis (DKA) is an acute, potentially life threatening complication of type 1 diabetes in young people, usually requiring emergency medical care. In principle, DKA may be preventable with improved outpatient treatment and self-management with glucose and ketone monitoring¹³. Guidelines recommend regular blood glucose monitoring, which patients are expected to undertake three or four times a day¹. In addition, patients are recommended to test ketone levels at home if they experience symptoms of ketosis, such as nausea or abdominal pain (known as a sick day), or have two high successive glucose readings¹. The conventional ketone test uses urine strips. Technology is also available to test blood ketone levels directly. Blood ketone testing is claimed to offer greater accuracy and ease of use but at a higher acquisition cost¹³. This paper compares the cost-effectiveness of two methods used at home for detecting the presence of ketones in young people with type 1 diabetes in Spain: urine ketone monitoring and blood ketone monitoring. About 1 in 1,000 young people in Spain have type 1 diabetes¹¹.

Much of the data available for this economic evaluation comes from a recent randomised controlled trial (RCT).¹ However, there are other sources of evidence about the effectiveness of these tests, principally estimates of their sensitivity and specificity.^{2,3}

One approach to estimate the cost-effectiveness of the strategies might be to construct a decision model to extrapolate the primary clinical outcomes of the RCT in order to estimate lifetime QALYs and costs. An example of such a decision model is Henriksson et al (2008),⁴ based on the results (a hazard ratio of death or cardiovascular event) of the RITA-3 trial, that compared 'early angiography' to 'usual care' in patients with acute coronary syndrome. This might be termed an 'outcomes-based' model. The strength of an RCT is that it gives unbiased estimates and it represents the gold standard to evaluate the relative effectiveness and harms of public health interventions. However, a possible limitation of this approach is that, from the point of view of the analyst, a RCT is a 'black box', in the sense that questions may remain about how the RCT achieved its results, or what might have happened if certain parameters had been different. For example, the rates of positive and negative test results in the RCT are functions of the prevalence of disease. There is inherent

variation in prevalence which may differ between locations and over time. Disease prevalence therefore should be incorporated as a parameter in the model. To address these questions, one might build a decision tree from the 'bottom-up'. For example Meenan et al(2007)⁵ evaluated cost effectiveness of echocardiography to identify thrombus among patients with stroke. The parameters included the prevalence of the disease, the conditions for offering the test, specificity and sensitivity, and the subsequent investigations and treatments offered to patients following positive or negative test results. This model, which might be termed 'process-based' explains clearly how the investigator *expects* the diagnostic test to achieve results but in the absence of an RCT, the inputs and predicted outcomes of the model can be difficult to validate. Parameters such as the mean prevalence of the disease in particular populations are often difficult to estimate accurately.

A way of reconciling the 'outcomes-based' and 'process-based' approaches to decision modelling is suggested by multi-parameter evidence synthesis (MPES).^{6,7} In some decision problems data might not be available on all the parameters in a decision model, but may be available on functions of those parameters, and data may be available on more functions of parameters than the number of parameters in the model. In a conventional approach each parameter in the model is informed by a separate piece of data or independent meta-analysis. In multi-parameter evidence synthesis, all parameters are estimated together, and allows the analyst to correctly propagate uncertainties in the evidence and correlations between parameters through the decision model. Furthermore, it offers a method to check the consistency of data from different sources and estimate 'latent' variables that are only indirectly observed as functions of the observed data.

This paper illustrates the use of multi-parameter evidence synthesis using Monte-Carlo Markov Chain (MCMC)^{6,7} simulation implemented in WinBUGS⁸ as part of an appraisal undertaken on behalf of the Health Technology Assessment Agency of Andalucía (AETSA), Spain.

Methods

Decision problem

The decision problem is to choose between blood monitoring for detecting high ketone levels and the urine ketone test. The primary aim of testing for ketones is to prevent acute events such as DKA. While these events are medical emergencies, with appropriate medical care they are unlikely to result in long-term complications or mortality. We assume that the probabilities of sick days and/or high glucose levels are independent in any individual from one day to the next. Therefore a one-day time horizon is adequate for this model, because given this assumption, net benefit over a longer time horizon would simply be proportional to net benefits over one day.

A full description of the technologies can be found in Laffel et al (2005).¹ The decision is taken from the perspective of the Spanish National Health System in 2008. The model structure is shown in Figure 1 and the sources of data in Table 1. The protocol for use of each system is similar. Young people with type 1 diabetes are expected to test their ketone levels if they experience symptoms of ketosis, such as nausea or abdominal pain on a sick day (parameter a), or have two high successive glucose readings (parameter b). Parameters a and b are assumed independent of the testing strategy and therefore equal in both groups. Patients do not always follow the protocol, however. Only a proportion of patients use the test on sick days or following high glucose readings (parameters c and d in the blood ketone group, and k and l in the urine ketone group), and some patients use the test on days when they do not have symptoms (parameters e in the blood ketone group and m in the urine ketone group).

Figure 1 about here

Table 1 about here

A positive ketone test result indicates high ketone levels, and patients should consider remedial action, which might include injection of short-acting insulin. No further action is taken given a negative reading, indicating normal ketone levels.

The prevalence of high ketone levels on sick days, after high glucose readings and on other days are parameters f , g and h , assumed independent of the testing strategy. There is no direct evidence on these parameters but their values can be estimated indirectly by information on functions of these parameters, as long as there is data on more functions than parameters⁶.

Sources of data and evidence synthesis

There are two types of sources of data for the evidence synthesis. First, Lafell et al (2006) reports the results of an RCT that estimated the number of adverse events (ketoacidosis and hypoglycaemia) requiring medical assistance during 6 months of follow up¹. The RCT also estimated the frequency of sick days and high glucose days, the frequency the tests are used on these days, and the frequency of test-positive results on these days, comparing blood testing and urine testing. Secondly, there are two independent non-randomised studies that estimated sensitivity and specificity of both tests^{2,3}.

Frequency of sick days, high glucose days and positive test results

The frequency R of sick days, high glucose days, and normal days, the frequency with which patients use the tests on these days, and the frequency of test positive results on these days have a Binomial distribution with denominator N and probability P (Table 1). As well as the RCT results, there is also indirect evidence on the proportion of test-positive results in each strategy. The indirect evidence is given by the following relation, that is, the proportion of positive results equals the true positives plus the false positives in group j :

$$P(T+|sick\ day)_j = f*sens.mean_j + (1-f)*(1-spec.mean_j) \quad \text{Equation 1}$$

A false negative implies the patient has high ketone levels but is unaware of this. This can occur if the patient takes the test and the test wrongly reports normal ketone levels, or if the patient does not take the test. The probability of false negatives, or unknowingly having high ketones, on a sick day in the group j is given by:

$$P(false\ negative \cap sick\ day)_j = a*c*f*(1-sens.mean_j) + a*(1-c)*f \quad \text{Equation 2}$$

A false positive implies the patient wrongly believes he has high ketone levels. The probability of a false positive on a sick day in group j is:

$$P(\text{false positive} \cap \text{sick day})_j = a * c * (1-f) * (1-\text{spec.mean}_j) \quad \text{Equation 3}$$

Similar expressions calculate the probability of false negatives and false positives if the ketone test is taken following high glucose readings, and if the ketone test is taken on a normal day. . The overall probability of a false negative $P(\text{false negative})_j$ is the sum of the probabilities of a false negative on a sick day, on a high glucose day or on a normal day. A false-negative, or not taking the test when indicated, runs the risk of taking no action which could lead to diabetic ketoacidosis (DKA) with conditional probability $p.keta$. The overall probability of a false positive $P(\text{false positive})_j$ is the sum of the probabilities of a false positive on a sick day, on a high glucose day or on a normal day. A false-positive runs the risk of the patient injecting additional insulin when this is not required, which could lead to hypoglycaemia with conditional probability $p.hypo$. Both types of adverse event require urgent medical attention and possibly hospitalisation. It is assumed that a correct positive test result allows successful preventative action to be taken without medical attention and ketone levels return to normal on the same day. There is no direct data on $p.keta$ or $p.hypo$ and they are given uninformative beta(1,1) prior distribution and estimated by the MPES.

Rate of adverse events requiring medical attention

The probability of an adverse event (DKA or a hypoglycaemia) requiring medical attention in group j in a day is related to the probability of a false negative result and a false positive result by the following expression:

$$P(\text{adverse event})_j = P(\text{false negative})_j * p.keta + P(\text{false positive})_j * p.hypo \quad \text{Equation 4}$$

There is also direct data on the rate of adverse events requiring medical attention. The RCT estimated that there were 11 events in 29.1 patient-years in the blood ketone group and 22 events in 29.9 patient-years in the urine ketone group, a rate ratio of 0.49 for blood ketone v urine ketone, 95% CI 0.24 to 1.00; $p= 0.05$.¹ However, the RCT did not distinguish between the number of hypoglycaemic events and DKA.

The total number of DKA and hypoglycaemic events R_j per day in N_j patient-days of follow up in the urine ketone group $j=0$ and blood ketone group $j=1$ follow a Poisson distribution with mean rate of events per day λ_j

$$R_j \sim \text{Poisson}(\lambda_j * N_j) \quad \text{Equation 5}$$

$$1 - \exp(-\lambda_j) = P(\text{adverse event})_j \quad \text{Equation 6}$$

Sensitivity and specificity

There was direct evidence informing the sensitivity (parameters $sens.mean_j$) and specificity (parameters $spec.mean_j$) from two studies in the two tests $j=0$: urine and $j=1$:blood. These studies estimated sensitivity by giving both the urine and the blood ketone test to a sample of patients who were known to have high ketone levels. Similarly, specificity was estimated in these studies by giving both the urine test and blood test to a different sample of patients who were known to have normal ketone levels. Neither of these studies closely corresponds with the population under appraisal. Guerci et al administered the tests in type 1 diabetic patients a short while after interruption of subcutaneous insulin infusion. Bektas et al administered the test in the emergency department of a hospital. Model 1 uses the data from Guerci et al as beta distribution priors for $sens.mean_j$ and the false positive rate $fpr.mean_j$, where

$$fpr.mean_j = 1 - spec.mean_j \quad \text{for } j=0:\text{urine test and } j=1:\text{blood test} \quad \text{Equation 7}$$

Model 2 uses the data from Bektas et al as priors for these 4 parameters. A model that uses uninformative priors such as $\text{beta}(1,1)$ for the 4 parameters cannot converge because there would be fewer data points than parameters. A model that estimated the possible correlation between sensitivity and specificity (the ROC curve) was considered but could not be implemented because there were so few studies.

Model checking and diagnostics

The MCMC was carried out in OpenBUGS v3.03 with 5,000 simulations and a burn-in of 5,000 simulations. Convergence was checked by running 2 chains simultaneously.

The overall goodness-of-fit of each model was assessed using the deviance information criterion and the posterior mean deviance⁶. The consistency of individual data points was assessed using the deviance contribution and the probability of getting a more extreme observation⁶. The posterior mean deviance is the log-likelihood of the model less the log-likelihood of the saturated model, multiplied by -2. It is calculated as the sum of the deviance contributions of the individual data points, and its value should be approximately equal to the number of data points in a consistent model. The full WinBUGS code for Model 1 and Model 3 is shown in the Appendix.

Costs

The cost of consumables per urine test in Spain is €0.23 (Colegio Oficial de Farmacéuticos de Granada 2008) and the cost per blood test is €2.55 (Abbott Laboratories S.A., list price 2008). A visit to the emergency department without admission costs €159 and with an inpatient stay costs €506.⁹ Laffel et al 2005¹ estimated that 11 out of 33 adverse events for hypoglycemia and DKA resulted in an inpatient admission, represented as parameter *p.day*. Mean total costs per day in group *j*=0 :urine test; *j*= 1 :blood test are estimated by the expected cost of an adverse event plus the expected daily cost of the test consumables:

$$C1 = P(\text{adverse event})_1 * (p.\text{day}*506+(1-p.\text{day})*159) + (a*c + b*d + (1-a-b)*e)*2.55$$

Equation 8

$$C0 = P(\text{adverse event})_0 * (p.\text{day}*506+(1-p.\text{day})*159) + (a*k + b*l + (1-a-b)*m)*0.23$$

Equation 9

Health-related quality of life (HRQoL)

No data was available on the HRQoL of patients with adverse events. Expert clinical opinion suggested that a DKA or hypoglycaemic event would lead to the equivalent of one day of loss of full health, that is, the loss of 1/365 of a quality-adjusted life year (QALY). The parameter *utility* was assumed to have a gamma(1,365) prior distribution.

Cost-effectiveness analysis

The incremental cost effectiveness ratio (ICER) is the expected difference in cost divided by the expected difference in QALYs between the strategies:

$$ICER = (C1-C0) / -(P(adverse event_1) *utility - P(adverse event_0) *utility)$$

Equation 10

Blood testing is considered cost-effective if the ICER is less than a threshold value, assumed to be €30,000 per QALY in Spain¹².

The MPES estimates the joint posterior distribution of the incremental costs and QALYs. This is used to estimate probability that the blood monitoring strategy is cost-effective at a given value of the cost-effectiveness threshold.

The joint uncertainty in incremental costs and benefits may mean that the decision taken on the basis of expected net benefit may be wrong. This expected loss due to uncertainty is the expected value of perfect information (EVPI) and is the amount that a decision maker would be willing to pay to eliminate all uncertainty in a decision. To calculate the population EVPI, we assume the blood ketone testing technology has a useful life of 5 years. The discount rate is 5% per year (ref). There are about 10,000 young people (aged 22 or under) with type 1 diabetes in Spain, assuming a prevalence of 1 per 1,000 young people.^{10,11}

Univariate sensitivity analyses

Univariate sensitivity analyses were carried out in OpenBUGS by first estimating Model 1, and then ‘plugging in’ alternative (constant) values for selected parameters and re-estimating the costs and QALYs with all the other parameters taking their posterior distributions.

As we use a very simple decision tree, it is possible to estimate the expected costs and health outcomes directly from the results of the RCT, that is, using the ‘outcome-based’ method. This analysis is also undertaken using OpenBugs and is described as Model 3. The RCT estimated a difference of 11 adverse events between treatments during the 6 months follow up¹. Participants in the RCT used the blood test on 1866 days out of the 6776 days recorded in logbooks over 6 months, and used the urine test on 1768 out of 6158 days. It is not possible to estimate the model using the ‘bottom up’ method because no estimates were found of the prevalence of high ketone levels on sick days or with high glucose.

Results

Goodness of fit and consistency of evidence

Table 2 shows the mean and 95% percentiles of each parameter estimated by the MPES for Model 1, and point-by-point model checking information. There were more parameters than data points (Table 3), indicating the necessity of specifying informative priors for at least 1 parameter in order for the model to converge. The posterior mean probabilities are fairly consistent for each data point except item 8, the probability of a test-positive result on a ‘normal’ day in the blood test group; item 14, the probability of a test-positive result on a ‘sick day’ in the urine test group, and item 15, the probability of a test-positive result on a ‘high glucose’ day in the urine test group.

Other model structures and priors were considered. Table 3 shows the global measures of goodness of fit. Model 2 is specified using data from Bektas et al as prior distributions for sensitivity and specificity, and has a greater DIC and a greater posterior mean deviance than Model 1, indicating poorer fit with the data. Model 3 is the ‘outcome-based’ model, based on the observed difference in adverse events in the RCT. It has the lowest DIC and the mean posterior deviance is equal to the number of data points, indicating that statistically it shows the best fit with the data.

Table 2 and Table 3 about here

Results of cost effectiveness analysis

In Model 1, the mean difference in total cost per day was €0.28 (95% CI -0.027 to 0.501; blood ketone €0.97, urine ketone €0.69). The mean difference in the probability of an adverse event was 0.0011 (95% CI 0.0004 to 0.0023; blood ketone 0.0012, urine ketone 0.0023) and the difference in QALYs was $0.0011/365 = 0.000003$ per person. For comparison with the results of the RCT, the rate ratio predicted in the model was 0.49 (95% CI 0.24 to 0.79). This is the same mean ratio as the RCT but a narrower confidence interval.

The ICER was €86,000 per QALY. Blood ketone testing is not cost-effective in this model Table 4 shows the results of univariate sensitivity analyses. Blood ketone testing would be cost effective if the cost of medical attention were €500 or more, if the blood test cost €1.53, or if the prevalence of high ketones on a sick day were 0.5 or more.

Table 4 about here

Model 3 is the ‘outcome-based’ model. Given the data in the RCT, the mean incremental cost per day is €0.34, and the mean ICER is $0.34/0.0011*365 = €18,000$ per QALY (Table 4).

Discussion

This paper has used MPES to estimate the cost-effectiveness of blood monitoring of ketone levels in young people with type 1 diabetes. Conventional decision modelling usually takes one of two forms. ‘Outcome-based’ models extrapolate from primary outcomes of RCTs, and typically ignore the process by which those outcomes were generated. ‘Process-based’ models describe the process by which outcomes are generated, and allow more detailed sensitivity analyses, but it may be difficult to validate these models.

In both types of conventional model, the number of data points is required to be equal the number of parameters, no more or less. Data synthesis in conventional models is usually limited to meta-analysis, to obtain a pooled average where there might be two or more sources of data available to inform a single parameter in the decision model.

MPES extends evidence synthesis to situations where there are data on one or more functions of parameters. The MPES in this case was made possible because Laffel et al reported detailed estimates of a wide range of outcomes and processes in the RCT by intention-to-treat group¹.

The MPES approach described in this paper has several uncertainties and limitations. There were more parameters than data points, requiring informative priors for sensitivity and specificity. Sensitivity analyses indicate that the estimates of test accuracy in Guerci et al seem more consistent with data in the RCT than the estimates in Bektas et al. It would be possible to include the results from both diagnostic test studies as data in the MPES, rather than as priors. This was attempted but proved a very poor fit with the data, with a deviance contribution for data point 8 (the probability of a positive blood ketone test result on a normal day) of 17. Also, the diagnostic test studies were of poor quality and undertaken in different populations to this decision context. Therefore it seems more appropriate to use this information as a prior in the model than as data. The MPES estimates a narrower 95% confidence interval for the rate ratio of adverse events than the RCT, possibly because the structure of the model assumes that some of the uncertainty in the RCT estimate is 'noise'.

Model 1 has the best fit among the two MPES models, but not all parameter estimates are consistent with the data. These deviations probably indicate that either the model equations or the prior distributions of the parameters are incorrectly specified in some way. The model equations incorporate several strong assumptions. One is the assumption that the probabilities of sick days and/or high glucose days are independent from one day to the next. These probabilities may well be serially correlated, but data was not available to test this, and incorporating such correlation in the model would considerably complicate the structure. Another is the assumption that the test performance is not influenced by whether it is a sick day, high glucose day, or neither. There was insufficient data to allow these parameters to differ in the MPES.

The 'outcome-based' model (Model 3) is a better statistical fit with the data than the MPES, but despite its limitations, the MPES might still be considered useful in this

decision problem. Firstly, the model structure in the MPES permits a wider range of sensitivity analyses that would normally be feasible in an outcome-based model. Sensitivity analyses varying the unit cost of the tests or the unit cost of adverse events could be carried out in either model, but sensitivity analyses varying the probability of high ketone levels on sick days or the sensitivity of the test can only be undertaken in the MPES. Secondly, the MPES can potentially incorporate all sources of relevant evidence. Thirdly, the MPES can estimate latent variables that are not directly informed by data, such as sensitivity and specificity in the home setting (as opposed to a laboratory or hospital), or the probability of high ketones following symptoms of sickness or high glucose. These kinds of variables are very difficult to estimate directly from observational data but might be an important factor in clinicians' decision making at an individual level, as well as having a role in decision modelling.

The model base case estimated the ICER to be €6000 per QALY, and therefore blood ketone monitoring would not be cost-effective. However, there are plausible scenarios where blood ketone testing would be cost-effective, particularly if the price of the consumables were to fall, or if the mean cost of an adverse event were €500 or more. The RCT indicated that 2/3 of adverse events were not hospitalised¹, but this proportion might vary in other settings¹³.

MPES methods can be technically and conceptually complex, and might require some strong assumptions, but can have an important role alongside conventional methods of analysis.⁶ These methods appear particularly well suited to decision problems involving diagnostic technology, where data may be available from different sources on the accuracy of the tests and the outcomes of testing strategies.

References

1. Laffel LM, Wentzell K, Loughlin C, Tovar A, Moltz K, Brink S. Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM: a randomized clinical trial. *Diabet Med.* 2006 Mar;23(3):278-84.
2. Guerci B, Benichou M, Floriot M, Bohme P, Fougnot S, Franck P, Drouin P. Accuracy of an electrochemical sensor for measuring capillary blood ketones by fingerstick samples during metabolic deterioration after continuous subcutaneous insulin infusion interruption in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003 Apr;26(4):1137-41.
3. Bektas F, Eray O, Sari R, Akbas H. Point of Care Blood Ketone Testing of Diabetic Patients in the Emergency Department. *Endocr Res.* 2004;30:395-402.
4. Henriksson M, Epstein DM, Palmer SJ, Sculpher MJ, Clayton TC, Pocock SJ, Henderson RA, Buxton MJ, Fox KA. The cost-effectiveness of an early interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome based on the RITA 3 trial. *Heart.* 2008 Jun;94(6):717-23. Epub 2007 Nov 21.
5. Meenan RT, Saha S, Chou R, Swarztrauber K, Pyle Krages K, O'Keefe-Rosetti MC, McDonagh M, Chan BK, Hornbrook MC, Helfand M. Cost-effectiveness of echocardiography to identify intracardiac thrombus among patients with first stroke or transient ischemic attack. *Med Decis Making.* 2007 Mar-Apr;27(2):161-77.
6. Ades AE, Cliffe S. Markov Chain Monte Carlo Estimation of a Multiparameter Decision Model: Consistency of Evidence and the Accurate Assessment of Uncertainty. *Med Decis Making.* 2002 Jul-Aug;22(4):359-71.
7. Ades AE, Welton NJ, Caldwell D, Price M, Goubar A, Lu G. Multiparameter evidence synthesis in epidemiology and medical decision-making. *Journal of Health Services Research & Policy* Vol 13 Suppl 3, 2008: 12–22
8. Spiegelhalter DJ, Thomas A, Best N, Lunn D. WinBUGS User Manual: Version 1.4. Cambridge: MRC Biostatistics Unit
9. Junta de Andalucía. 2001 Orden 14 octubre de 2005. BOJA número 210:46-83.
10. Instituto Nacional de Estadística. Cifras de población y Censos demográficos 2009. <http://www.ine.es>. Accessed 9 December 2009
11. Bahillo MP, Hermoso F, Ochoa C, García-Fernández JA, Rodrigo J, Marugán JM, de la Torre S, Manzano F, Lema T, García-Velázquez J. Incidence and prevalence of type 1 diabetes in children aged less than 15 in Castilla-Leon (Spain). *Pediatric Diabetes* 2007 8: 369-373
12. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, Puig-Junoy J. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCS N° 2006/22.
13. Laffel L. Challenges and Opportunities in Diabetes Care: Improving Outcomes With Education, Disease Management, and New Technologies. *Managed Care* 2004 April; 13(4) (Supplement) 15:18

Tables

Table 1: Parameters of decision model and direct and indirect sources of evidence

<i>Data number</i>	<i>Description of data item</i>		<i>Data</i>		<i>Source of data</i>	<i>Parameter name or function of parameters estimated</i>
		Numerator R	Denominator N	Pr=R/N		
1	sick days	578	12934	0.045	Laffel 1	<i>a</i>
2	high glucose days	3327	12934	0.257	Laffel 1	<i>B</i>
3	take test on sick day (blood)	276	304	0.908	Laffel 1	<i>C</i>
4	take test on glucose day (blood)	705	2089	0.337	Laffel 1	<i>D</i>
5	take test on other day (blood)	885	4383	0.202	Laffel 1	<i>E</i>
6	test positive if sick day (blood)	20	276	0.072	Laffel 1	<i>Equation 1</i>
7	test positive if high glucose (blood)	23	705	0.033	Laffel 1	$g*sens.mean_1 + (1-g)*(1-spec.mean_1)$
8	test positive if normal (not sick day or high glucose) (blood)	0	885	0.000	Laffel 1	$h*sens.mean_1 + (1-h)*(1-spec.mean_1)$
9	take test if sick day (urine)	168	274	0.613	Laffel 1	<i>k</i>
10	take test if high glucose (urine)	432	1238	0.349	Laffel 1	<i>l</i>
11	take test if not sick day or high glucose (urine)	1198	4646	0.258	Laffel 1	<i>m</i>
12	test positive if sick day (urine)	26	168	0.155	Laffel 1	$f*sens.mean_0 + (1-f)*(1-spec.mean_0)$
13	test positive if glucose day (urine)	18	432	0.042	Laffel 1	$g*sens.mean_0 + (1-g)*(1-spec.mean_0)$
14	test positive if not sick day or high glucose (urine)	58	1198	0.048	Laffel 1	$h*sens.mean_0 + (1-h)*(1-spec.mean_0)$

		Numer ator R	Patien t-days N	Mean rate = R/N		
15	all adverse events (blood) λ_1 (rate= events/patient-days)	11	10638	0.001	Laffel 1	<i>Equations 4,5 and 6</i>
16	all adverse events (urine) λ_0 (rate= events/patient-days)	22	10910	0.002	Laffel 1	<i>Equations 4,5 and 6</i>
		Numer ator R	Deno minat or N	Pr=R/N		
17	Inpatient admission for adverse event	11	33	0.333	Laffel1	<i>P.day</i>
	<i>Parameters without direct data</i>					
	prevalence of high ketone if sick day	NA	NA	NA	NA	<i>F</i>
	prevalence of high ketone if high glucose readings	NA	NA	NA	NA	<i>G</i>
	prevalence high ketone if not sick day or high glucose	NA	NA	NA	NA	<i>H</i>
	DKA event if false negative	NA	NA	NA	NA	<i>p.keta</i>
	hypoglycemia event if false positive	NA	NA	NA	NA	<i>p.hypo</i>
	Sensitivity (blood test)	NA	NA	NA	NA	<i>Sens.mean1</i>
	Sensitivity (urine test)	NA	NA	NA	NA	<i>Sens.mean0</i>
	Specificity (blood test)	NA	NA	NA	NA	<i>Spec.mean1</i>
	Specificity (urine test)	NA	NA	NA	NA	<i>Spec.mean0</i>
		Numer ator R	Deno minat or N	Pr=R/N		
	Sensitivity and specificity estimated by other studies					
	sensitivity (blood), Bektas	35	48	0.729	Bektas 3	<i>Prior for model 2</i>

	sensitivity (urine), Bektas	32	48	0.667	Bektas 3	<i>Prior for model 2</i>
	Sensitivity (blood), Guerci	13	16	0.813	Guerci 2	<i>Prior for model 1</i>
	Sensitivity (urine), Guerci	10	16	0.625	Guerci 2	<i>Prior for model 1</i>
	specificity (blood), Bektas	75	91	0.824	Bektas 3	<i>Prior for model 2</i>
	specificity (urine), Bektas	71	91	0.780	Bektas 3	<i>Prior for model 2</i>
	Specificity (blood), Guerci	2	2	1.000	Guerci 2	<i>Prior for model 1</i>
	Specificity (urine), Guerci	2	2	1.000	Guerci 2	<i>Prior for model 1</i>

NA No data available

Table 2: Results of the multi-parameter evidence synthesis

<i>Parameters /function</i>	<i>Parameter name</i>	<i>Data point number</i>	<i>Prior</i>	<i>Data (mean probability)</i>	<i>Estimate (mean probability)</i>	<i>2.5th percentile</i>	<i>97.5th percentile</i>	<i>Residual deviance</i>	<i>P(extr)</i>
Probability of a sick day	<i>a</i>	1	Beta(1,1)	0.045	0.045	0.041	0.048	1.002	0.495
Probability of high glucose	<i>b</i>	2	Beta(1,1)	0.257	0.257	0.250	0.265	0.996	0.502
take test sick day (blood)	<i>c</i>	3	Beta(1,1)	0.908	0.905	0.870	0.935	0.990	0.529
take test glucose day (blood)	<i>d</i>	4	Beta(1,1)	0.337	0.337	0.317	0.358	1.014	0.491
take test other day (blood)	<i>e</i>	5	Beta(1,1)	0.202	0.202	0.190	0.214	0.964	0.499
Probability test positive sick day (blood)	<i>Equation (See Table 1)</i>	6		0.072	0.092	0.062	0.127	2.122	0.200
test positive glucose day (blood)	<i>Equation (See Table 1)</i>	7		0.033	0.030	0.019	0.042	1.203	0.658
test positive other day (blood)	<i>Equation (See Table 1)</i>	8		0.000	0.002	0.000	0.007	4.214	0.109
Probability take test sick day (urine)	<i>k</i>	9	Beta(1,1)	0.613	0.612	0.554	0.669	0.989	0.510
take test glucose day (urine)	<i>l</i>	10	Beta(1,1)	0.349	0.349	0.323	0.377	0.997	0.501
take test other day (urine)	<i>m</i>	11	Beta(1,1)	0.258	0.258	0.245	0.270	1.024	0.499
Probability test positive sick day (urine)	<i>Equation (See Table 1)</i>	12		0.155	0.098	0.072	0.131	5.922	0.976
test positive glucose day (urine)	<i>Equation (See Table 1)</i>	13		0.042	0.062	0.050	0.075	3.637	0.055
test positive other day	<i>Equation (See Table 1)</i>	14		0.048	0.047	0.036	0.058	0.970	0.601

(urine)									
Prob of adverse events (blood)	<i>Equation (See Table 1)</i>	15		0.0010	0.001	0.001	0.002	0.806	0.510
Prob of adverse events (urine)	<i>Equation (See Table 1)</i>	16		0.0020	0.002	0.001	0.003	0.981	0.421
Probability that an adverse event will be admitted to hospital	<i>p.day</i>	17	Beta(1,1)	0.333	0.342	0.198	0.509	0.962	0.479
<i>Parameters without direct data</i>									
Population estimate of sensitivity (blood)	<i>sens.mean1</i>		Beta(13,3)		0.7387	0.484	0.9335		
Population estimate of specificity (blood)	<i>spec.mean1</i>		1-Beta(1,2)‡		0.9987	0.9951	1		
Population estimate of sensitivity (urine)	<i>sens.mean0</i>		Beta(10,6)		0.4591	0.2958	0.6246		
Population estimate of specificity (urine)	<i>spec.mean0</i>		1-Beta(1,2)‡		0.9541	0.9427	0.9647		
Likelihood ratio of a positive test (blood)	$Sens.mean_1 / (1 - spec.mean_1)$				4885	147	24740		
Likelihood ratio of a negative test (blood)	$(1 - sens.mean_1) / spec.mean_1$				0.26	0.07	0.51		
Likelihood ratio of a positive test (urine)	$Sens.mean_0 / (1 - spec.mean_0)$				10.17	5.88	15.57		
Likelihood ratio of a negative test (urine)	$(1 - sens.mean_0) / spec.mean_0$				0.57	0.39	0.74		
Prevalence of high ketone	<i>f</i>		Beta(1,1)		0.3491	0.3232	0.3765		

sick day									
Prevalence of high ketone high glucose	<i>g</i>		Beta(1,1)		0.2579	0.2453	0.2704		
Prevalence of high ketone no symptom	<i>h</i>		Beta(1,1)		0.1055	0.03975	0.2051		
<i>Other parameters / functions</i>									
Probability of DKA if test is false negative or not undertaken	<i>p.keta</i>		Beta(1,1)		0.014	0.002	0.038		
Probability of hypoglycaemia if test is false positive	<i>p.hypo</i>		Beta(1,1)		0.143	0.020	0.320		
Probability of false negative (blood)	<i>Equation (See Appendix)</i>				0.0105	0.0057	0.0194		
Probability of false negative (urine)	<i>Equation (See Appendix)</i>				0.0135	0.0084	0.0217		
Probability of false positive (blood)	<i>Equation (See Appendix)</i>				0.0003	0.0000	0.0013		
Probability of false positive (urine)	<i>Equation (See Appendix)</i>				0.0133	0.0102	0.0167		
<i>Results of economic analysis</i>									
Total cost (blood)	<i>Equation 8</i>				0.972	0.828	1.152		
Total cost (urine)	<i>Equation 9</i>				0.688	0.456	0.992		
Difference in cost	<i>C1 – C0</i>				0.284	-0.027	0.501		
Difference in probability of adverse events	<i>P[15] – P[16]</i>				0.0012	0.0004	0.0023		

Incremental cost-effectiveness ratio (€ per QALY)	<i>Equation 10</i>				86383				
Probability that blood test is cost-effective at 30,000€ per QALY	<i>Equation (See Appendix)</i>				0.158				
Expected value of perfect information for the population at 30,000€ per QALY	<i>Equation (See Appendix)</i>				1331€				

‡Guerci et al found 0 false positive test results in 2 patients with high ketone levels, implying a prior for 1-specificity of Beta(0,2). This prior caused WinBugs to crash, therefore a prior of Beta(1,2) was used instead.

Table 3: Model diagnostics

	Model 1: Base case. Priors for sensitivity and specificity are informed by Guerçi et al	Model 2. Priors for sensitivity and specificity are informed by Bektas et al.	Model 3: Top down model
Data points	17	17	5
Parameters	18	18	5
pD (The effective number of parameters)	13.25	13.04	4.84
Deviance information criteria	141.5	169.9	40.88
Posterior mean deviance (the sum of the deviance contribution of each data point)	28.82	56.61	4.977

Table 3: Results of economic model base case and sensitivity analyses

Scenario	Base case value	Scenario value	Difference in cost €	Difference in probability of adverse event avoided	ICER €/per QALY
A: Base case	-	-	0.284	0.0011	86,383
B: “Outcome-based” model (Model 3)	-	-	0.34	0.0011	118,000
C: Cost of adverse event	274€	500€	0.043	0.0011	13,639
D: Cost of blood test consumables	2.55€	1.53€	0.024	0.0011	7,720

E: Sensitivity and specificity of the blood ketone test are equal to those of the urine test	Sensitivity and specificity estimated in the evidence synthesis using independent beta priors from Guerci et al	The probabilities are assumed equal in both arms	0.56	0.0002	1,000,000
F: The probability of taking the test is the same for both tests	The probability of taking the test on sick days, high glucose days and normal days was estimated in the evidence synthesis with direct data in Laffel et al .	The probabilities are assumed equal in both arms	0.33	0.0010	120,000
G: Probability of high ketone levels on a sick day	Estimated indirectly by the evidence synthesis to be 0.35 (Table 2)	0.50	0.12	0.0017	24,607

Notes: The base-case is Model 1 using the multi-parameter evidence synthesis. Informative priors are used for sensitivity and specificity based on Guerci et al.

Figures

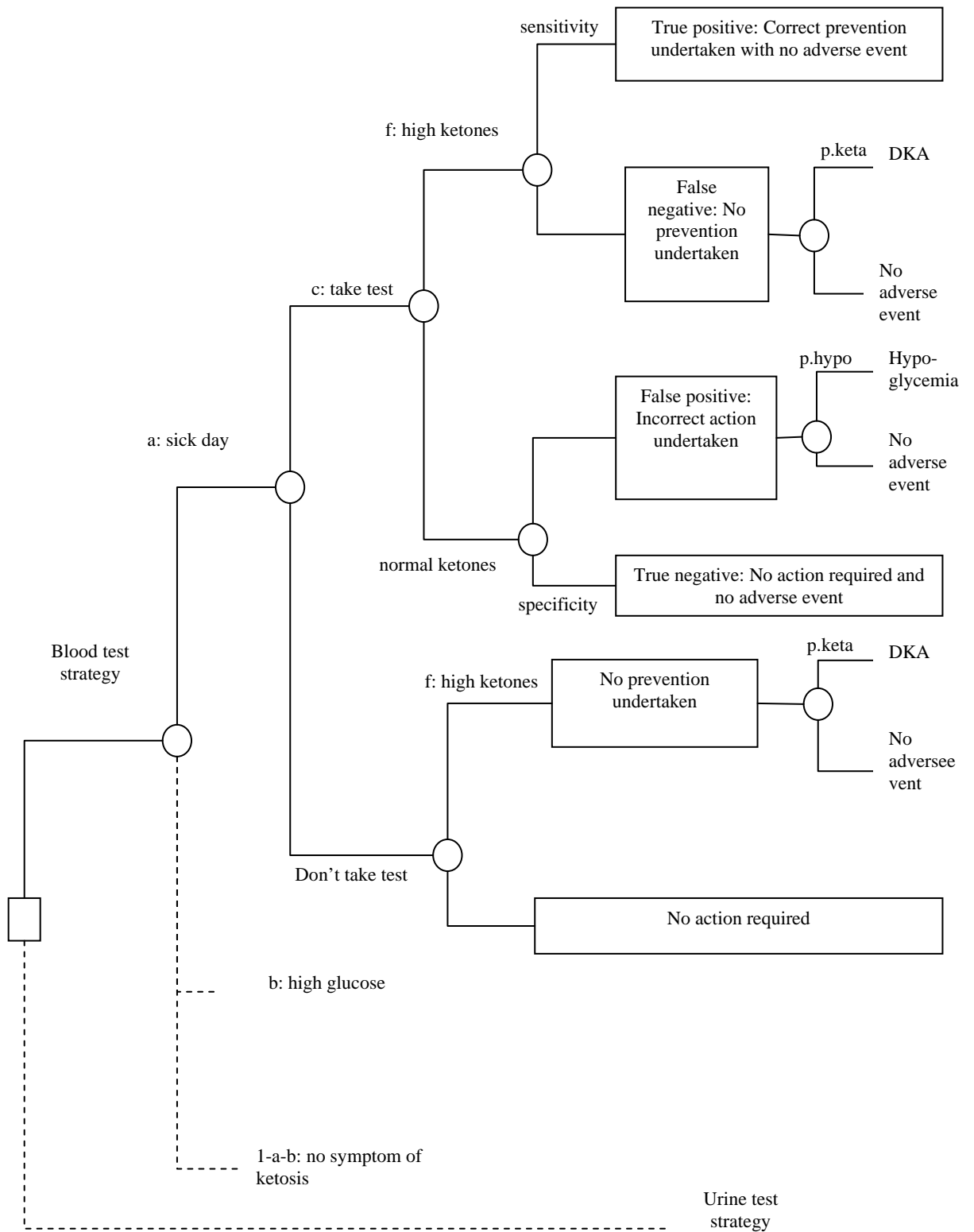
Figure 1. Structure of the decision tree

Notes to figure 1: The pathways for 'high glucose' and 'no symptom' branches have the same structure as for a 'sick day'. The parameters for specificity and sensitivity, the probability of DKA after a false negative (*p.keta*), and the probability of hypoglycaemia after a false positive (*p.hypo*), are assumed to take a common value for all branches. The structure for urine testing is the same as for blood testing. Parameters a and b (the probabilities of a sick day and high glucose readings) and parameters f, g and h (the probabilities of high ketone levels on a sick day, after high glucose readings or on a day without symptoms) are assumed to be common to both strategies

T+ indicates a test positive result (high ketone levels)

T- indicates a test negative result (normal ketone levels)

DKA Diabetic ketoacidosis



Conclusiones

Debido a la variedad de temas tratados en esta tesis doctoral varias son las conclusiones con las que se debe trabajar, cada una centrada en cada una de las líneas temáticas abarcadas. Sin embargo, podemos encontrar dos ejes fundamentales sobre los que va a pivotar estas conclusiones: la salud pública como elemento transversal de los temas tratados, y eje clave en el desarrollo de otras políticas, como el acceso a los medicamentos dentro de las políticas farmacéuticas; y en segundo lugar la necesidad de coordinación de las políticas, principalmente a nivel internacional europeo, pero sin olvidar el complejo contexto regional.

Las recientes crisis en materia de salud pública surgida por el riesgo de una gripe pandémica ha tenido como resultado el surgimiento de un número importante de planes estratégicos que ayudasen a coordinar las acciones en caso de situación de pandemia. Sin embargo, el estudio que hemos realizado analizando los planes y legislaciones de 32 países europeos saca a la luz un conjunto de deficiencias en materia de coordinación que sería importante corregir si queremos que las medidas tengan efectividad en caso de una verdadera pandemia. Las diferencias existentes pueden crear problemas si hablamos de una estrategia global europea de lucha contra cualquier pandemia, y, por tanto, es necesaria una mejor conciencia de la importancia de un seguimiento y coordinación de la legislación nacional en salud pública en relación a un contexto internacional globalizado.

En segundo lugar, hay que resalta que una de las materias dentro de la economía de la salud que más debates están sugiriendo en los últimos años es la relacionada con las políticas farmacéuticas. No hay día que la prensa sanitaria especializada no saque a la luz el debate del copago como remedio a la sostenibilidad del sistema sanitario público o cuestione cualquier medida propuesta o realizada por alguna comunidad autónoma díscola con la política farmacéutica nacional, como ocurre con el complicado contexto español. Si nos vamos a la realidad europea, nos encontramos con una Comisión Europea falta de competencias en la regulación de precios y de la financiación de los medicamentos y que ve como existe una falta de competitividad de la industria

farmacéutica europea con respecto a la norteamericana. Es por ello que la Comisión Europea ha llevado a cabo en los últimos años diversas iniciativas a través de la Dirección General de Empresa e Industria (for ejemplo, el *High Level Pharmaceutical Forum*), con el objetivo de intentar que las políticas farmacéuticas tenga un triple objetivo: en primer lugar, que sirvan para contener el gasto farmacéutico (aunque este objetivo ha sido el que tradicionalmente esta detrás de cada una de las estrategias utilizadas); en segundo lugar, conseguir un acceso equitativo a toda la población a las prestaciones farmacéuticas, objetivo que indirectamente también está asociado a todas las políticas sanitarias; y en tercer lugar, que se produzca un verdadero incentivo y recompensa sobre las innovaciones en los medicamentos, que haga que no sólo existe unos sistemas sanitarias públicos sostenible, sino que la industria pueda recuperar la inversión realizada para poder seguir investigando.

Los distintos capítulos de esta tesis doctoral han cubierto distintos ámbitos de las políticas farmacéuticas. El primero de ellos lo hace de una manera muy global, pero centrado en los retos ante los que se encuentra muchos países, retos quizás mas problemáticos en países de renta baja. En América Latina, por ejemplo, se está poniendo en marcha un proceso histórico que va a cambiar radicalmente las relaciones con la industria farmacéutica: se trata de un proceso de regulación económica de los precios de los medicamentos, liderado por Brasil, y que otros países siguen con cierta atención. Los derechos de propiedad intelectual juegan aquí un papel importante y algunas de las actuaciones de los países en este ámbito, como la emisión de una licencia obligatoria, han puesto toda la atención en una región donde tradicionalmente los precios de los medicamentos no estaban regulados.

El contexto europeo presenta una problemática específica reflejada en los dos siguientes capítulos de esta tesis. En primer lugar, la gran diversidad de políticas farmacéuticas, con algunos rasgos comunes, pero también con muchas diferencias a la hora de fijar el precio y decidir si una medicamento se financia o no. Políticas farmacéuticas diseñadas para países con cerca de cien millones de habitantes, pero también otras para países con menos de un millón. Todas ellas conviven y están estrechamente vinculadas, a través de prácticas como los precios internacionales de referencia o el comercio paralelo. En segundo lugar, pero estrechamente vinculado a lo anterior, la disparidad de recursos disponibles en cada país hacen que el acceso sea distintos, con la implicaciones en

términos de salud que ello supone. Y por último, la necesidad de conseguir una política industrial europea potente, con innovaciones de calidad, que pueda hacer frente al liderazgo norteamericano.

Como resultado de esta problemática, se está produciendo un cambio muy importante en el modo de financiar los medicamentos en los países desarrollados, pasando del sistema tradicional de pagar por producto al pago por resultados, y que se conoce como contratos de riesgo compartido. Tradicionalmente no ha existido una evaluación de los resultados en salud de los nuevos medicamentos incorporados al mercado y a la financiación pública, medicamentos que, sin duda alguna, han tenido un aumento considerable de su precio. El debate entre los precios de los medicamentos y los resultados que producen ha dado como resultado el surgimiento de una forma de financiación condicionada a los resultados en salud que estos medicamentos producen, llegándose a la situación de que cuando el medicamento no mejora o cura la enfermedad para la cual estaba aprobada su indicación, este medicamento no se paga (“*no cure, no pay*”)

La actual crisis económica ha acentuado la aplicación de un conjunto de medidas orientadas a tener efectos a corto plazo (reducciones de precios, descuentos obligatorios, etc) descuidando otras estrategias a largo plazo más enfocadas a la gestión de la demanda. Asimismo, en las medidas sobre la oferta es necesario una reorientación y, ejemplo, la utilización de la evaluación económica como instrumento de apoyo a las decisiones en materia de precio y reembolso tiene un amplio campo de recorrido; por ello, el último capítulo de esta tesis es un ejemplo de una evaluación económica de una tecnología sanitaria que puede ayudar al gestor a la toma de decisiones en base a la eficiencia.

Perspectiva y líneas futuras de investigación

Varios son los líneas de investigación que proseguiré los próximos años debido a los proyectos activos en los que actualmente participo.

En primer lugar, la colaboración que actualmente mantenemos desde la Escuela Andaluza de Salud Pública con la Comisión Europea – Dirección General de Empresa e Industria, y que han dado como resultado algunas de las publicaciones que están en esta tesis, nos va a permitir seguir trabajando de cerca con los responsables de las políticas farmacéuticas de los Estados Miembros de la Unión Europea. Trabajos ya iniciados sobre los medicamentos biosimilares, los contratos de riesgo compartidos, los medicamentos en pequeños mercados, etc. son las líneas de investigación de los próximos años en el contexto europeo.

En segundo lugar, mi colaboración con la Organización Panamericana de la Salud tendrá como resultado en los próximos meses un documento sobre los medicamentos genéricos en la Región de la Américas, teniendo en cuenta la complejidad de estos medicamentos en esos países: falta de una denominación común (genéricos, copias, similares, etc.), dificultad para encontrar directrices políticas para su apoyo, etc. Esta previsto, asimismo, más colaboraciones con esta organización internacional desde mi nombramiento como miembro del Comité de Expertos en Políticas Farmacéuticas.

En tercer lugar, existe una línea de investigación que he trabajado en los últimos años y en la que en los próximos meses saldrá a la luz un estudio que hemos realizado para la Organización Mundial de la Salud. Se trata de los precios de referencia internacionales, práctica habitual de los países de fijar los precios de los medicamentos en un país tomando como referencia el precio del mismo en otros países, generalmente ajustado por una serie de variables (precio medio de un conjunto de países, por ejemplo). Este es un campo de investigación sumamente interesante, poco documentado en la literatura, especialmente su efecto real en los precios de los medicamentos y en el retraso en la incorporación de medicamentos en los países con menores precios.

En cuarto lugar, tengo previsto seguir trabajando en la realización de evaluaciones económicas, especialmente para la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, de la que soy un colaborador habitual. Algunas publicaciones sobre este ámbito están previstas que salgan a la luz a lo largo de este año y que esta tesis contiene ya un borrador avanzado de próxima publicación.

Por último, destacar dos ámbitos de investigación en los que tengo previsto seguir colaborando: en primer lugar, en el tema de la Gestión Clínica, a través del proyecto europeo COST del que soy miembro (en el caso de España, junto con los profesores José Ramón Repullo y José Manuel Freire de la Escuela Nacional de Sanidad); y en segundo lugar, en el tema de la legislación en salud pública, fruto de mi experiencia en el proyecto europeo que dio como resultado en el artículo publicado y que es forma parte, como capítulo 1, de esta tesis doctoral.