

INNOVACIÓ FARMACOLÒGICA, APORTACIÓ A LA SALUT I SOSTENIBILITAT

DISCURS

llegit en l'acte d'ingrés de l'Acadèmica Corresponent

Il.lustre Sra. Dra. Maria Queralt Gorgas Torner

Celebrat el dia 17 de juliol de 2023

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmica Numeraria

EXCEL.LENTISSIMA Sra. Dra. Maria Antònia Mangués Bafalluy

Barcelona

2023

A la memòria del meus pares. Ramón i Ascensió

The future depends on what we do in the present

Mahatma Gandhi

Índex

Pròleg	4
Introducció	6
Innovació farmacològica.....	6
Accés a la innovació	10
La gestió de la innovació farmacològica a Catalunya.....	13
Aportació a la salut de la innovació	15
Sostenibilitat	16
Conclusions – reflexions finals	18
Bibliografia	20

Pròleg

Excel·lentíssim Senyor President,
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Distingides autoritats acadèmiques i professionals,
Estimats familiars, amics i companys,
Senyores i Senyors,

En primer lloc, voldria expressar el meu agraïment per aquest honor que rebo avui, d'entrar a formar part com membre corresponent de la prestigiosa Real Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. Voldria agrair molt sincerament a l'Acadèmia i als molt il·lustres acadèmics que hagin acceptat la proposta feta pels acadèmics numeraris Dra. M^a Antònia Mangues Bafalluy, Dr. Josep Ribas Sala i Dr. Miquel Carreras Coma. A tots ells gràcies pel seu recolzament per accedir a aquesta Acadèmia.

Vull seguir amb els meus agraïments tot recordant com van ser els meus inicis en el món de la farmàcia. La meva atracció per aquesta professió ve des dels meus estudis primaris per la fascinació que tenia, per una banda per la química i la biologia, matèries molt relacionades amb el medicament, i, per l'altra, m'atreia la fisiopatologia, més relacionada amb el malalt. Farmàcia era doncs la carrera que m'oferia la possibilitat d'incloure aquestes dues vessants en el meu futur professional. Un cop a la Facultat recordo que el Dr. Joaquim Bonal va venir a l'últim any de carrera a explicar-nos les bondats de la Farmàcia Hospitalària, especialitat molt incipient en aquells moments. Aquella xerrada em va fascinar tant que, a partir d'aquell moment, va ser el meu mentor en la meva formació en Farmàcia Hospitalària i em va acompanyar en bona part de la meva trajectòria professional, va dirigir la meva tesina i malauradament ja no ho va poder fer amb la meva tesi, però va marcar el meu camí. El meu agraïment més sincer al Dr. Bonal per impulsar i contribuir al desenvolupament d'aquesta especialitat que tant estimo i que ben segur que, sense ell, la Farmàcia Hospitalària a Espanya no hauria estat el que és ara.

No seria just però, no recordar a tots els companys i amics que m'heu acompanyat en tota la meva trajectòria professional, el Dr. Joaquín Bonal per suposat, però també el Dr. Josep Miralles i les Dres. Maria Tosa i M^a Dolors Berna als hospitals de Manresa on vaig iniciar-me. També a la Dra. Eugènia Òdena a l'hospital de Berga amb qui vàrem impulsar l'atenció farmacèutica en un hospital comarcal, a la Dra. Mònica Gomez i a tot l'equip de l'hospital Parc Taulí amb qui vaig gaudir de la professió per apropar la farmàcia a tots els equips clínics de l'hospital i de l'atenció primària, i ara amb el gran equip de la Vall d'Hebron junt les meves caps clínics, Dres. M^a Josep Cabañas, M^a Josep Carreras i Pilar Lalueza, i amb tota la resta d'aquest equip entregat i

preparat per construir un servei de farmàcia punter en assistència, docència i recerca. Però no em puc oblidar dels companys del grup d'hospitals comarcals que tant vàrem treballar i compartir junts. També una càlid i grat record a la junta de la Societat Catalana de Farmàcia Clínica i molt especialment al Dr. Carles Codina per tota l'empenta, les ganes i la il·lusió en els molts projectes que treballarem junts. Un agraïment també molt especial a la Dra. M^a Antònia Mangués per totes les activitats compartides i per tot l'aprens al seu costat en les moltes hores juntes dedicades a l'avaluació de medicaments. Finalment, agrair a tots els grups de la Societat Espanyola de Farmàcia Hospitalària en els que he participat i que m'han ajudat a créixer, grup de Productes Sanitaris, grup Orphar, grup 2020 i al Grup Tecno, amb una menció especial a la Dra. Teresa Bermejo per tot el treball compartit en aquest grup i amb l'equip editorial de la revista Farmàcia Hospitalària. També agrair a totes les persones amb les que he compartit treballs, projectes, congressos i jornades. Gràcies per la vostra generositat i confiança perquè heu contribuït al meu creixement personal i professional. Us dec molt a tots, sense tots vosaltres, avui no estaria aquí.

Per últim i molt important la meva família, els meus pares, que em van ensenyar el treball, la perseverança i la valentia i van deixar que seguís el meu camí i els meus objectius professionals i vitals; el meu germà Ramon que sempre ha confiat en mi i m'ha ajudat en els moments difícils; als meus nebots Jordi, Arnau i Sònia que són la meva il·lusió, la meva força i la meva ajuda, i a tota la meva família per tot el suport i ajuda que m'han donat. Moltes gràcies a tots.

Introducció

La innovació constitueix un element clau de progrés en qualsevol activitat, sector i país, per ser una eina de generació de valor(1). A nivell sanitari, la innovació també és un factor fonamental per a la millora de l'assistència sanitària i de la salut en general. En concret, el desenvolupament de medicaments innovadors ha aconseguit grans avenços en resultats de salut, allargant l'esperança de vida i millorant la qualitat de vida dels pacients. En les últimes dècades, el ritme d'innovacions és trepidant, no només pel major nombre de nous medicaments autoritzats anualment, sinó també pels avenços clínics aconseguits (2).

Aquests resultats es deriven d'un conjunt de factors. D'una banda, la major comprensió dels processos bioquímics i fisiopatològics de les malalties i els nous mètodes de recerca que s'orienten cap a dianes terapèutiques específiques, trobant noves maneres d'abordar les malalties. D'altra banda, el desenvolupament de la genètica i la biotecnologia donen pas a la medicina personalitzada i a la medicina de precisió, permetent que els tractaments genètics personalitzats aconseguixin avenços clínics sense precedents en àrees amb importants necessitats mèdiques no cobertes.

Ara bé, millorar la salut de la població té un cost i els gestors s'enfronten al repte de reconciliar una demanda creixent de serveis sanitaris amb uns recursos que són limitats. Per això, cal establir prioritats i introduir el criteri d'eficiència, entenent com a tal, l'anàlisi de la relació entre els recursos consumits i els resultats obtinguts, siguin aquests intermedis (recaigudes evitades, reingressos, etc.) o finals (supervivència global, anys de vida guanyats).

Sovint es considera que una tecnologia sanitària és més eficient que una altra exclusivament quan estalvia diners, és a dir, quan a igualtat de beneficis clínics, el seu cost és menor, oblidant que una intervenció també serà eficient si el benefici extra que produeix, -disminució de recursos sanitaris, socials o millora de la productivitat laboral-, compensa el cost addicional, malgrat això suposarà un pes més gran de la factura farmacèutica sobre la despesa sanitària pública. Per aquest motiu, el com valorem i definim la innovació és un element essencial (2).

No obstant, sorgeixen dubtes sobre: com i quant els medicaments o les intervencions terapèutiques milloren la nostra salut?, si la utilitat marginal - benefici que obtenim pel consum d'una unitat addicional d'un bé o servei- és més gran amb les innovacions terapèutiques?, si compensa el preu que paguem per aquest guany en salut?, o si seria millor invertir en cures de salut o en medicaments? (3).

Innovació farmacològica

La incorporació d'innovacions terapèutiques ha de complir un triple objectiu de forma equilibrada: la garantia d'accés dels pacients a solucions realment efectives; l'eficiència i la sostenibilitat del sistema; i la compensació de l'esforç

innovador. Per això, necessitem definir què és innovació en terapèutica. Cap definició s'ha convertit en la de referència internacional, la majoria són incompletes i imprecises, encara que és obvi que la innovació disruptiva (la penicil·lina o el cisplatí) no deixa cap dubte, altres són de molta menor magnitud o incrementals o graduals (pregabalina vs gabapentina).

De fet, els conceptes d'innovació i novetat sovint es confonen entre si, però la novetat o l'efectivitat del tractament per si soles no impliquen innovació (genèric efectiu, però no innovador). Ni tan sols la combinació de novetat i efectivitat és suficient per catalogar el medicament com a innovador. Més aviat, allò que definiria la innovació farmacèutica seria la seva capacitat per a contribuir al progrés terapèutic d'una malaltia, amb avantatges respecte a les alternatives terapèutiques existents, o bé, que ofereixi noves oportunitats terapèutiques en malalties per a les quals no existeixen tractaments eficaços o en subgrups de pacients amb necessitats mèdiques no cobertes (4-6).

A la literatura publicada, no hi ha consens sobre els elements a valorar per definir un fàrmac com a innovador, ni tampoc sobre la forma idònia de classificació dels fàrmacs considerats innovadors (7).

La caracterització de la innovació farmacèutica s'està convertint en un element fonamental per avaluar, regular i finançar els nous medicaments als països desenvolupats. Una manera de categoritzar els tipus d'innovació farmacèutica és distingir entre innovacions *incrementals*, *substancials* i *radicals/revolucionàries* (Figura 1). El grau d'innovació del fàrmac dependrà de la gravetat de la necessitat mèdica no coberta i de l'efectivitat comparada; és a dir, del grau en el que el fàrmac millora els resultats en salut en relació amb les alternatives disponibles (4,8).

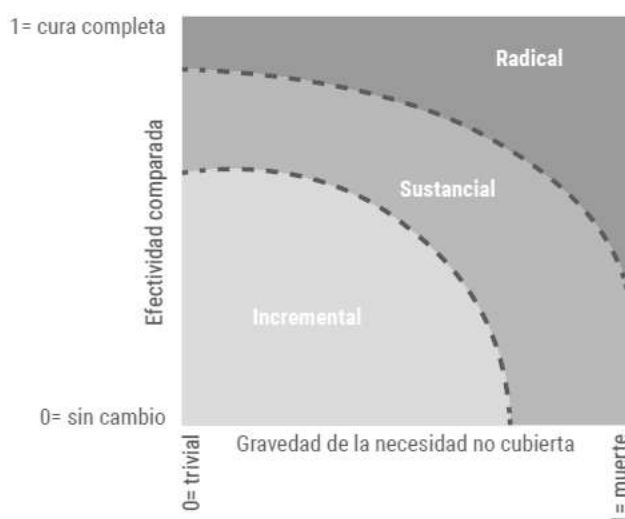


Figura 1. Graus d'innovació farmacèutica (4,8)

D'altra banda, cal tenir en compte que sovint el veritable grau d'innovació d'un medicament nou, no es podrà valorar amb certesa i garanties fins no disposar de dades d'efectivitat real posteriors a la seva comercialització. Per tant, en molts

casos serà lògic i desitjable emetre un grau d'innovació i finançament condicional que permeti ser revaluat quan s'hagin actualitzat les dades necessàries.

Així doncs, no tota la innovació té el mateix valor, i molts dels nous fàrmacs no suposen un avenç substancial respecte als medicaments ja disponibles. La revista francesa *Prescrire* avalua cada any els fàrmacs aprovats, classificant-los en funció del benefici aportat.

En l'any 2021, només 3 entre les 108 novetats terapèutiques avaluades van ser considerades veritables innovacions. Va determinar que 36 fàrmacs han aportat algun benefici, representant 3 d'ells un gran avenç terapèutic (les dues vacunes COVID basades en l'RNA missatger i el givosiran per la porfíria hepàtica aguda amb la tecnologia d'RNA d'interferència), 14 un avenç notable i 19 possiblement útils. Però més de la meitat dels fàrmacs autoritzats al 2021, no van aportar res de nou, mentre que 9 dels fàrmacs aprovats eren no acceptables tenint en compte el benefici risc estimat (9).

L'any 2022 ha estat més modest, dels 124 nous medicaments, només 11 (9%) van representar un progrés significatiu i 23 (19%) un progrés modest. Més del 50% dels nous productes no van aportar cap progrés provat i 14 (11%) tenien un balanç benefici-risc desfavorable.

Quan avalua tots els fàrmacs autoritzats a Europa entre el 2010 i el 2022, conclou que s'han comercialitzat 107 fàrmacs que presenten un balanç benefici-risc desfavorable en totes les situacions clíniques en què estan autoritzats (10).

Una anàlisi de l'agència d'avaluació de tecnologies d'Alemanya (IQWiG) sobre l'aportació de 216 fàrmacs autoritzats entre el 2011 i el 2017 indica que el 25% aporta un benefici considerat major, el 16% un benefici menor o que no pot ser quantificat i el 58% no ofereix benefici ni en mortalitat, morbiditat ni qualitat de vida (11).

Una altra anàlisi publicada mostra que dels 51 fàrmacs oncològics aprovats per la FDA entre 2000 i 2015, segons l'escala de benefici clínic de la Societat Europea d'Oncologia Mèdica (ESMO-MCBS), només el 35% té un benefici clínic significatiu (grau 4 o 5) i segons l'escala de la Societat Americana d'Oncologia Clínica (ASCO-VF), (rang de 3,4 a 67), la mitjana és de 37. Així mateix, assenyala que no es troba relació entre l'aportació de benefici clínic i el preu de comercialització (12).

No obstant, si ens centrem en la definició d'innovació com avenç en terapèutica o innovació disruptiva (radical o substancial), les avaluacions de les noves molècules realitzades els darrers anys mostren clarament que els beneficis dels tractaments comercialitzats són menors del que s'esperava en el disseny de l'assaig clínic i, que el seu preu no es correlaciona amb el benefici aportat.

Per contra, algunes de les anomenades «innovacions terapèutiques» són el resultat de les estratègies posades en marxa per la indústria farmacèutica per a maximitzar el rendiment de velles molècules, però sense que suposin un avenç terapèutic clínicament rellevant per a la salut dels pacients (13). No obstant, aquesta innovació anomenada incremental busca incorporar una modificació o un nou ús que beneficiï directament al pacient i/o al sistema sanitari com reformulacions de medicaments que milloren la conveniència o l'adherència,

noves vies d'administració, millores en els dispositius d'administració, noves indicacions, etc., i està orientada a millorar la relació benefici-risc, la facilitat d'ús o el compliment dels tractaments per part dels malalts.

El repte principal de la indústria és recuperar la seva inversió en recerca i desenvolupament (R+D) (inclosos els costos del capital i dels fracassos) i obtenir un marge de benefici raonable. El dels reguladors, és assegurar que les noves teràpies compleixin els estàndards regulatoris d'eficàcia, seguretat i qualitat. El de les entitats avaluadores i les administracions sanitàries, que els seus preus permetin l'accés als pacients sense perjudicar l'eficiència i la sostenibilitat del sistema (14).

A tot això, s'hi afegeix el risc dels anomenats "errors regulatoris": autoritzar prematurament un tractament que és poc eficaç o segur o que, sent eficaç en certa mesura, el seu balanç risc/benefici és inadequat (error tipus I); o bé retardar l'autorització quan es demostra posteriorment que és eficaç i segur, privant o endarrerint el seu benefici als pacients (error tipus II); o els costos d'oportunitat associats amb ambdós errors (error tipus III) (15).

Per tant, en aquest escenari la innovació terapèutica comporta sovint incerteses associades, que dificulten establir-ne el seu valor terapèutic en condicions de pràctica real i, en conseqüència, el seu preu i finançament (16). Aquestes incerteses deriven del marc d'evidència disponible a l'hora de valorar una innovació, limitat a l'entorn de l'assaig clínic i amb resultats difícils d'extrapolar a la pràctica clínica real. Les incerteses poden ser:

1. Incerteses en l'efectivitat i seguretat del medicament, relacionades principalment amb la utilització en pràctica clínica en una població que sol ser diferent a la definida en l'assaig clínic.
2. Incerteses respecte a l'eficàcia comparada amb altres alternatives.
3. Incertesa sobre l'impacte econòmic real del medicament, degut principalment a les dificultats en les estimacions de prevalença i incidència i/o per ús fora fitxa tècnica.
4. Incertesa en la relació cost-efectivitat, tant la relacionada amb l'efectivitat com amb els costos directes i, sobretot, indirectes.

Per tant, en tota innovació és important distingir entre la utilitat terapèutica, el valor terapèutic afegit i el valor social d'un medicament. Així, la **utilitat terapèutica** es sol limitar a valorar l'eficàcia i la seguretat en base als resultats d'assajos clínics, la qual cosa és un enfocament útil a l'hora d'autoritzar-ne la comercialització, però que es queda curt per prendre decisions sobre regulació de preus i finançament públic, en què convé tenir en compte una perspectiva més àmplia. Per la seva banda, el **valor terapèutic afegit** amplia el concepte d'utilitat terapèutica, en incloure tots els possibles efectes positius sobre la salut amb les mesures de Qualitat de Vida Relacionada amb la Salut (QVRS) i el benestar dels pacients (satisfacció amb el tractament, conveniència), així com les possibles despeses evitades al pacient, al sistema sanitari i a la societat en general (incloent pèrdues de productivitat laboral). A més, el valor terapèutic afegit incorpora la dimensió incremental respecte a les alternatives terapèutiques

existents, cosa que permet obtenir una estimació més apropiada sobre el valor incremental de les innovacions. Finalment, la visió més comprensiva del valor d'un medicament ve donada pel seu **valor social**, que incorpora no només el seu valor terapèutic afegit sinó també els costos (farmacèutics, sanitaris i altres) afegits, cosa que donarà una idea de la relació cost-efectivitat incremental del nou fàrmac davant dels seus comparadors (17).

Accés a la innovació

L'accés a la innovació és un procés d'una complexitat creixent degut a diferents factors com, la **individualització dels tractaments** pel canvi de paradigma que suposa passar d'uns tractaments per a malalties cròniques amb abordatge no curatiu i poblacions grans, a disposar d'un diagnòstic molecular i un abordatge dirigit a una diana, receptor o polimorfisme concret i per tant a poblacions altament seleccionades, amb respostes elevades i pautes curtes de tractament, en alguns casos una única injecció (teràpia gènica o la teràpia cel·lular CAR-T) i amb expectatives curatives.

La ràpida difusió de la informació ha modificat el marc de diàleg, i ara ni la comunitat mèdica ni la ciutadania estan disposats a esperar que es facin tràmits perllongats que s'interposin entre una innovació i la seva aplicació a la clínica. Moltes vegades es creu que innovació equival a curació i que l'avaluació i negociació a burocràcia negligent. Hi ha una gran expectativa mèdica i social i molta consciència del cost d'oportunitat individual amb desconeixement i incomprensió del procés d'accés i cert desprestigi dels costos d'oportunitat poblacionals.

El moment adequat per autoritzar la comercialització d'un medicament hauria de ser el que, ni demorés innecessàriament el seu accés als pacients, ja que els pot suposar un avantatge rellevant de salut, ni tampoc els exposés a un balanç de beneficis i riscos encara massa incert. Les decisions que al nostre entorn regulador prenen l'EMA i l'AEMPS ho fan amb un nombre limitat de dades i, per tant, sempre assumint un determinat nivell d'incertesa (18).

D'altra banda, l'avaluació d'un mateix fàrmac per diferents organismes genera retards en l'accés efectiu i perjudica l'eficiència i l'equitat del sistema. Així mateix, la manca d'homogeneïtat en les definicions, els criteris i la metodologia aplicades originen notables variacions entre països i regions. A més, sovint es produeix un conflicte entre les decisions de l'agència reguladora supranacional i els diferents reguladors nacionals. També, hi ha una desconexió i manca d'alineament entre reguladors, avaluadors i pagadors, a causa del seu diferent àmbit competencial, cosa que eleva la complexitat del sistema (19).

Els reguladors nord-americans i europeus han posat en marxa diferents iniciatives per tractar d'agilitzar el procés d'autorització dels medicaments innovadors, especialment quan hi ha una necessitat mèdica no coberta, per tal d'aconseguir un accés més precoç i escurçar els temps dels processos. Per això, fomenten la comunicació i assessorament entre les parts des de les primeres

etapes, redueixen els requeriments inicials d'evidència clínica i adequen l'accés a l'estat del coneixement i a la necessitat dels pacients (8).

Així a l'EMA, el primer d'aquests processos és **l'autorització de comercialització condicional**. Per a la seva concessió, per part del Comitè de Medicaments per a Ús Humà (CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use), el fàrmac ha d'estar dirigit a tractar una necessitat mèdica no coberta i disposar d'un balanç benefici-risc positiu, és a dir, atorgar un benefici per a la salut pública que superi el risc derivat de la manca de dades. Després de l'autorització condicional, el sol·licitant haurà de proporcionar les dades completes i podrà convertir-se en una autorització estàndard. A més d'aquesta autorització condicional, hi ha un altre tipus d'autorització de comercialització sota **circumstàncies excepcionals**, per a aquells casos en què hi ha una manca de dades sota condicions normals d'ús. La diferència principal és que l'autorització sota circumstàncies excepcionals normalment no desemboca en una autorització estàndard, al contrari del que passa amb la comercialització condicional, però sí que contempla l'obligació de realitzar assajos clínics que compleixin l'evidència disponible (20).

El segon mecanisme regulador d'agilització en l'accés al mercat són les **avaluacions accelerades**. Aquestes poden ser sol·licitades per a productes de gran interès per a la salut pública, especialment per a innovacions terapèutiques que donin solució a necessitats mèdiques no cobertes. La seva principal característica és que redueixen el termini perquè el CHMP revisi una sol·licitud d'autorització de comercialització en 150 dies o menys, en comparació amb els 210 dies que pot durar el procediment estàndard (21).

Una tercera eina disponible és **l'ús compassiu** que permet fer servir un fàrmac autoritzat en pacients amb una malaltia per a la qual no hi ha una teràpia autoritzada satisfactòria i que no poden participar en assaigs clínics. Els programes d'ús compassiu són coordinats i implementats pels Estats membres, que estableixen les seves pròpies regles i procediments. El CHMP, en aquest cas, ofereix recomanacions sobre els criteris i les condicions que els programes nacionals poden tenir en compte, però no creen un marc legal (22). A Espanya aquest accés es regulat pel *RD 1015/2009, de 19 de junio por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales*.

D'altra banda, al 2016 es va crear el **programa PRIME (PRiority MEDicines)** com un pla de suport per al desenvolupament de fàrmacs que optimitzi l'ús de les eines regulatòries anteriors. L'EMA ofereix un suport proactiu als desenvolupadors de fàrmacs innovadors, des de les primeres etapes, per optimitzar la generació d'una evidència robusta i permetre una **avaluació accelerada** sota el marc normatiu existent i les eines disponibles. L'assessorament científic pot ser sol·licitat a l'EMA per part de les empreses en qualsevol moment del desenvolupament del fàrmac i els permet obtenir informació sobre els assaigs i estudis apropiats en el desenvolupament del fàrmac, de manera que durant l'avaluació de la sol·licitud d'autorització de comercialització, no es plantegin majors objeccions que puguin endarrerir-la o donar lloc a la seva denegació. L'objectiu és que PRIME condueixi a plans de desenvolupament més ben documentats i millori la qualitat de les sol·licituds

d'autorització de comercialització, permetent que la revisió es pugui fer en un temps més curt i, en última instància, promogui un avançament de l'accés dels pacients als fàrmacs innovadors (23).

Finalment, la urgència en l'accés i els esforços de l'EMA per aconseguir un accés oportú als nous fàrmacs ha portat a crear un altre concepte, les **Adaptive Pathways**, també anomenades MAPPs o Medicines Adaptive Pathways to Patients, és a dir, vies adaptatives de medicaments per a pacients, que ofereixen un accés precoç i progressiu a certs fàrmacs. Aquest mecanisme s'aplica principalment a tractaments amb un impacte clínic significatiu en poblacions de pacients amb importants necessitats no cobertes i dels quals és difícil obtenir evidència per les vies habituals. No es tracta d'una nova forma d'autorització, sinó que es val de les ja existents, especialment de **l'autorització condicional**. Les vies adaptatives es basen en avaluacions precoces amb dades preliminars i en un desenvolupament iteratiu o autorització per etapes (primer en una població concreta de pacients i posteriorment en poblacions més àmplies), així com en la recollida de dades observacionals, a partir de l'experiència a la pràctica real (RWD – Real World Data), que completin l'evidència dels assajos clínics. S'afavoreix la participació, tant dels pacients com de les agències d'avaluació de tecnologies sanitàries, des de les etapes inicials del desenvolupament del fàrmac.

Aquest procediment ha de centrar-se en fàrmacs que obeeixin a necessitats mèdiques no cobertes i l'abordatge dels quals sigui plausible; no és un enfocament adequat per al desenvolupament de qualsevol producte i cal complir certes condicions prèvies, com disposar d'endpoints clars i útils per a les decisions postautorització, fixar punts de control al llarg del desenvolupament que permetin la seva revisió i ajustament, acotar la seva prescripció a la població de pacients per a la qual s'ha demostrat un balanç benefici/risc positiu, i acordar estratègies d'entrada i sortida (24).

L'any 2022 l'EMA va autoritzar 41 nous principis actius, 21 medicaments orfes, 8 amb el programa PRIME, 6 teràpies avançades, 5 aprovacions accelerades, 9 autoritzacions condicionals, 5 aprovacions excepcionals i 8 biosimilars. Gairebé la meitat de les aprovacions han estat en condicions especials i per tant aquesta flexibilització de les vies d'accés ha incrementat la incertesa dels medicaments aprovats.(25)

Així doncs, partint d'un model d'accés basat en la determinació d'un preu per envàs, a partir de la proposta o expectativa industrial, i posterior negociació estatal, aquesta incertesa requereix ser gestionada, o bé acotant l'impacte pressupostari amb acords financers, o bé verificant el seu valor amb la mesura de resultats en salut i amb la conseqüent repercussió econòmica en funció de la resposta, i posteriorment regularització del preu segons l'estimació de l'efectivitat clínica.

Les companyies farmacèutiques treballen en clau internacional i tenen estratègies que optimitzen els plans de negoci, prioritzen els països que assignen preus més elevats, tenen definida una seqüència d'autorització de les indicacions per maximitzar el preu inicial i posteriors, planifiquen l'entrada de noves vies d'administració properes a la pèrdua de patent o incorporen nous productes amb

milliores (me too) i intenten retenir el mercat davant la sortida del biosimilar o genèric. Front això, la política de preus ve marcada per l'oferta i condicionada pels precedents de productes similars. Els preus secrets i el doble preu dificulten transparentar decisions traçables, predictibles i basades en valor. La decisió queda dependent d'un acord, i la negativa a l'empresa té un alt cost polític i social.

En alguns contextos com els medicaments orfes, medicaments oncològics, teràpies avançades o medicaments en situacions especials la solució podria ser la que es va portar a terme amb la COVID, amb l'acceleració dels temps de desenvolupament i d'autorització: rolling reviews i opinions científiques, autoritzacions condicionals d'emergència i una comunicació intensa i global. Al mateix temps, donat l'alt impacte d'aquests grups de medicaments, el preu podria ser preu únic europeu (Joint Procurement Agreements), negociat per la CE, amb preus definits pre-autorització i sense negociacions nacionals (26).

En tot aquest procés, cal tenir en compte el **cost d'oportunitat**, donat que la despesa en fàrmacs a Espanya al 2020 va suposar un 14,8% de la despesa sanitària global, molt superior a altres països de la OCDE amb una mitjana del 13,3% i del 6,8% als països nòrdics (*OECD Health Statistics*). Augmentar indefinidament la despesa en medicaments no és una estratègia equitativa ni sostenible a llarg termini. Són necessaris canvis i avançar cap a models basats en valor, definint bé la consideració de valor, quantificant l'impacte pressupostari i amb preus inicials ponderats per quantitat i qualitat de l'evidència i ajustaments de preu segons impacte econòmic real. Pels medicaments amb indicació molt reduïda i preus extrems o medicaments d'administració única, calen models de pagament ajornat i condicionat a resultats en salut, ex. CAR-T, teràpia gènica, etc.

És necessari també, reconsiderar el sistema de compra i finançament de medicaments en el context de la provisió de serveis de salut, prioritzant la inversió en les intervencions més eficients (27).

El primer repte és la utilització racional. Hi ha marge per ampliar la utilització de genèrics i biosimilars. A més cal millorar l'efectivitat en la utilització i l'ús segur dels medicaments i treure partit de la informació clínica, com exemple: Indicadors de quimioteràpia al final de la vida, indicadors d'adequació: Beers, RAM, criteris de retirada de tractaments, entre altres.

La gestió de la innovació farmacològica a Catalunya

Per tal de garantir l'equitat en l'accés als medicaments innovadors en l'àmbit del sistema sanitari públic de Catalunya (SISCAT), l'any 2010 es va crear el Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica (PHF). L'objectiu d'aquest programa és aconseguir una harmonització en la selecció i utilització de medicaments que assegurin un accés equitatiu i una millora en els nivells d'eficiència i efectivitat, tenint en compte la disponibilitat de recursos i la seva sostenibilitat. El PHF s'estructura en dos àmbits d'actuació diferenciats, els consells assessors i la Comissió Farmacoterapèutica del SISCAT.

Els consells assessors, un per a medicaments d'ús hospitalari (CAMH) i l'altre per a medicaments d'atenció primària, comunitària i especialitzada (CAMAPCE),

fan una avaluació tècnica dels medicaments innovadors en base a la seva eficàcia, seguretat i cost. Addicionalment elaboren una proposta de dictamen d'aquesta avaluació que haurà de ser ratificada per la Comissió Farmacoterapèutica del SISCAT, tenint en compte aspectes tècnics, d'eficiència i de sostenibilitat. Finalment aquesta Comissió emet el corresponent acord amb els criteris d'ús, accés i provisió dels medicaments harmonitzats que es proposen per a la seva aprovació al CatSalut.

La composició d'aquests òrgans es multidisciplinària amb metges, farmacèutics, farmacòlegs, economistes, gestors i pacients. Totes les avaluacions s'envien als agents implicats: indústria farmacèutica, societats científiques i associacions de pacients afectats perquè puguin fer les al·legacions que creguin pertinents, que son avaluades pels tècnics del programa i els Consells assessors i incorporades si s'escau.

El resultat final del procediment d'avaluació son les condicions d'ús, accés i provisió que en el cas dels **medicaments hospitalaris** es classifiquen en els tres tipus següents:

- *Autorització individualitzada.* L'autorització i la renovació del tractament es realitza de manera individualitzada per a cada sol·licitud de cada malalt per part d'un comitè d'experts designats pel CatSalut.
- *Ús segons criteris clínics.* La indicació, seguiment i avaluació de la resposta terapèutica s'ha de realitzar segons uns criteris clínics establerts.
- *Ús excepcional.* L'evidència és desfavorable per recomanar el seu ús en l'àmbit del CatSalut i, per tant, l'ús s'ha de considerar de forma excepcional.

En el cas de **medicaments d'atenció primària, comunitària i especialitzada**, les condicions d'ús, accés i provisió dels medicaments amb recepta es classifiquen en els quatre tipus següents:

- A. El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària
- B. El seu ús és adequat en situacions concretes
- C. Existeixen alternatives terapèutiques més adequades
- D. Alternativa terapèutica amb informació comparativa no conclouent

Les decisions que es prenen i els informes que s'emeten en la Comissió Farmacoterapèutica tenen caràcter vinculant per a tots els centres sanitaris del SISCAT un cop aprovats pel Catsalut. (28)

A més, el PHFT, disposa d'un Consell d'Avaluació de Medicaments en Situacions Especials (CAMSE) que elabora propostes o recomanacions per l'ús d'aquests medicaments en els centres del SISCAT i, dona resposta a les sol·licituds individuals de medicaments en situacions especials (MSE) que fan els centres, autoritzant, si procedeix, el seu ús i finançament. Aquests MSE són els **usos compassius** de medicaments en investigació; els **medicaments estrangers** que estan autoritzats però no comercialitzats a Espanya; els medicaments en **condicions de fora fixa tècnica** que estan autoritzats però no en la indicació sol·licitada per un malalt; i els medicaments o les indicacions **pendents de preu i finançament** a Espanya.

Aquestes vies d'accés precoç als medicaments han d'estar regulades i harmonitzades per tal de garantir l'equitat, l'ús racional i un control de la despesa.

Aportació a la salut de la innovació

Els medicaments són un exemple paradigmàtic dels beneficis tangibles que suposa la innovació per al benestar social. Durant les darreres dècades, la introducció de nous fàrmacs ha contribuït a millorar substancialment l'esperança de vida, l'estat de salut i la qualitat de vida de la població. Aquestes millores sovint han estat extensibles tant al pacient com al seu entorn (29).

Des d'una perspectiva més àmplia, les innovacions terapèutiques poden ser eines molt útils per optimitzar els recursos sanitaris, a causa de l'estalvi que es pot aconseguir en prevenir o tractar de manera més eficaç les diverses patologies a què estan dirigits. La reducció en l'ús de recursos sanitaris o no sanitaris pot alliberar recursos per a altres usos i generar estalvis potencials al sistema. De la mateixa manera, la millora clínica produïda per la innovació farmacèutica pot redundar en millores en la productivitat laboral del pacient, reduint l'absentisme laboral (29).

Per tant, el valor social de la innovació farmacèutica s'ha de mesurar conjuntament a través de l'efecte sobre els resultats en salut i la qualitat de vida dels pacients, l'impacte sobre les despeses sanitària i social evitades, incloent-hi les millores en productivitat laboral i la contribució que suposa el sector farmacèutic per a l'economia en conjunt. La recent crisi sanitària provocada per la COVID-19 és un recordatori dels forts vincles que hi ha entre la salut de la població i el creixement econòmic dels països (29).

En els darrers anys s'han publicat un conjunt d'estudis centrats a analitzar l'existència de l'anomenat efecte compensació (offset effect) dels nous medicaments, mostrant senyals en tots dos sentits. La compensació parteix de la premissa que els medicaments prescrits són un bé substitutiu (parcial o total) del consum de serveis sanitaris. Aquest concepte fa que l'estalvi en costos directes i/o indirectes que poden generar les innovacions farmacèutiques pot ser superior a la despesa addicional que suposa la seva adquisició, generant així estalvis nets al sistema sanitari i a la societat (30).

L'any 2019 Lichtenberg va estimar l'efecte compensació dels medicaments comercialitzats després de 1981 a 15 països de l'OCDE (entre ells, Espanya), per a 67 patologies diferents, conclouent que en la seva absència, la despesa hospitalària del 2015 hauria estat un 163% superior del que va ser en realitat. Calcula que cada dòlar addicional gastat en fàrmacs s'associa a una reducció mitjana en la despesa hospitalària de 2,3 dòlars (31). D'altra banda, també va analitzar com la introducció de nous medicaments a diferents països va afectar l'esperança de vida i altres indicadors de resultats en salut. L'autor ha fet estimacions per a Suècia, França i Austràlia, i, segons els seus càlculs, sinó s'haguessin comercialitzat nous medicaments durant els diferents períodes analitzats, el número d'hospitalitzacions hauria estat superior al real en un 7% a Turquia, un 9% a França, un 12% a Suècia i un 13% a Austràlia (32).

D'altra banda, hi ha un ampli ventall d'estudis que es dediquen a comprovar l'efecte dels nous medicaments sobre la despesa sanitària total, específicament

per a algunes malalties cròniques concretes. Hi ha exemples publicats en l'àmbit del càncer, la malaltia cardiovascular, la depressió, l'asma, l'esclerosi múltiple, l'hepatitis C i el VIH/SIDA, entre altres. En tots ells, els nous tractaments s'han traduït en importants estalvis en costos hospitalaris, que, en molts casos, compensen l'increment dels costos farmacològics (29).

Els medicaments a més de produir potencials estalvis en els costos directes sanitaris, sovint també proporcionen beneficis en termes de costos directes no sanitaris, com per exemple els resultants de les cures del pacient realitzades per professionals o familiars o les adaptacions de la llar que necessiten pacients amb determinades patologies. Malauradament, l'evidència empírica publicada en aquest sentit és encara molt escassa. En tot cas, sembla clar que l'efecte sobre els costos directes no sanitaris és especialment rellevant en aquelles patologies amb una gran dependència funcional, ja sigui per l'afectació física o mental que suposen, i que el col·lectiu de persones de més edat és el més vulnerable. De fet, hi ha un bon nombre d'estudis que analitzen la càrrega de malaltia de les persones cuidadores, i que apunten a substancials conseqüències sobre la seva salut (especialment mental), qualitat de vida i àmbit laboral (33).

Els medicaments també poden aportar valor social a través de les pèrdues laborals que eviten, en millorar la salut i la qualitat de vida. Els costos indirectes evitats poden arribar a compensar la despesa que suposen els fàrmacs (34,35). Alguns estudis han demostrat aquesta contribució analitzant l'efecte que han tingut certs fàrmacs sobre els anys de vida ajustats per discapacitat. Segons un estudi realitzat en 11 països europeus, la innovació de diferents fàrmacs en 31 patologies durant el període 1982-2015 va reduir la probabilitat de patir una limitació severa en 4,9 punts percentuals, passant de 21,8% a 16,9% (36).

Els avenços en el tractament oncològic, on s'han introduït teràpies dirigides i el diagnòstic precoç de la malaltia, han proporcionat millores substancials en la mortalitat i supervivència de gairebé tots els tipus de càncer. La medicina de precisió i el seu avenç contra dianes terapèutiques específiques obre un nou ventall de possibilitats per a la millora dels resultats en salut i qualitat de vida dels pacients amb càncer. (37).

No obstant, també existeixen alguns estudis que qüestionen l'existència d'aquest efecte de compensació o els càlculs realitzats (38,39). La pregunta rellevant és si aquests increments en la despesa de medicaments valen, en termes de millora de salut, més del que costen en termes de recursos consumits i dels usos alternatius de recursos. Aconseguir millores de la relació entre la quantitat i la qualitat de vida guanyada i els recursos emprats per obtenir aquests guanys requereix de polítiques de salut adequades, però sobretot es tracta de propiciar decisions clíniques cost efectives (40).

Sostenibilitat

La definició de sostenibilitat inclou el desenvolupament que satisfà les necessitats del present sense comprometre la capacitat de les generacions

futures, garantint l'equilibri entre el creixement econòmic, la cura del medi ambient i el benestar social.

La innovació terapèutica s'introdueix a preus que comprometen la sostenibilitat del sistema. Els nous fàrmacs són el resultat d'un considerable esforç inversor de la indústria farmacèutica en R+D i comporten uns costos d'oportunitat, ja que els recursos que es dediquen a tractar unes malalties en uns pacients concrets no estaran disponibles per a altres malalties en altres pacients.

Un anàlisi sobre l'ús global dels medicaments preveu que, del 2022 al 2026, es comercialitzaran un total de 300 fàrmacs nous i s'espera que siguin medicaments molt especialitzats, nínxols de mercat i orfes. Aquests fàrmacs suposaran una despesa de 196.000 milions de dòlars, compensada en gran part (188.000 milions) per les reduccions de la despesa per les pèrdues d'exclusivitat de les marques. Les dues àrees de teràpia líders, seran oncologia i immunologia amb una taxa de creixement anual del 9-12% i del 6-9% respectivament (41). Per a l'any 2030 s'esperen fins a 60 medicaments classificats com teràpies avançades (teràpia gènica, cel·lular i tissular) que tenen el potencial de canviar radicalment el tractament de malalties molt greus o cròniques sense alternatives terapèutiques (42)

Per això, és imprescindible que el Sistema Nacional de Salut (SNS) es centri en la raó cost/efectivitat de cada fàrmac i el seu impacte pressupostari. Els diferents actors del sistema han d'identificar els aspectes que han de canviar per poder incorporar la innovació terapèutica de manera eficient. Cal buscar el doble objectiu, de garantir l'accés dels pacients als millors tractaments i de consolidar la sostenibilitat econòmica d'un sistema sanitari públic i universal com el nostre.

Per tal de reduir les limitacions i les ineficiències i avançar davant dels reptes assenyalats, en els darrers anys s'han introduït reformes en l'avaluació/autorització, cobertura i definició de preu i finançament dels medicaments (14). Així doncs, el finançament, en casos d'incertesa o elevat impacte econòmic, està vinculat a un mecanisme on es comparteixen els riscos entre l'Administració i l'empresa farmacèutica, amb la finalitat de donar major accés al medicament. Entre els mecanismes establerts hi ha els **acords de risc compartit** ja siguin **financers o de resultats en salut** i que són (43):

- *Fixació de sostres de despesa* per a períodes de temps determinats, de manera que el SNS no pagui els tractaments addicionals, una vegada superat aquest sostre.
- *Cost màxim per pacient*, on es fixa una quantitat determinada de despesa per pacient, amb independència de la durada del tractament, i la companyia assumeix el cost addicional en els casos en els que es superi aquesta xifra topall.
- *Preus variables en funció del volum de compra*, en que s'estableixen trams de pacients/envasos de manera que el cost disminueix a mesura que s'incrementa el nombre de pacients/envasos
- *Acords de risc compartit o de pagament per resultats en salut*, on la determinació del preu del fàrmac depèn dels resultats en salut derivats del

seu ús o del compliment dels objectius estipulats al contracte, pagant només els tractaments que assoleixen els objectius terapèutics.

Una part fonamental d'aquest model de finançament és disposar de registres de dades de pacients que recullin les principals mesures d'eficàcia i seguretat i permetin donar seguiment als resultats en salut (44). Com exemple el Registre de pacients i tractaments (RPT) de Catalunya o Valtermed a nivell estatal.

És prioritari incorporar les dades de resultats en salut a la vida real com a part d'una avaluació i selecció continuada de l'ús dels medicaments, avaluant l'efectivitat i seguretat real mostrada per les innovacions incorporades a la prestació farmacèutica.

Aquesta reavaluació permanent hauria de ser un criteri per a la revisió del preu del medicament i aquest procés hauria de ser liderat pel SNS en un treball col·laboratiu amb la indústria farmacèutica. Desinversió i reinversió amb una metodologia adequada i rigorosa són necessàries per a la sostenibilitat del sistema. Per altre part, en els sistemes de negociació de preu s'hauria d'incorporar sempre criteris de valor afegit respecte a les alternatives terapèutiques disponibles.

Conclusions – reflexions finals

El sistema sanitari ha entrat en tensió en els darrers anys per la incorporació de medicaments cada vegada més cars i que, en alguns casos no aporten millores rellevants i comprometen la sostenibilitat del sistema sanitari. Són necessàries un seguit de mesures de millora de la regulació de medicaments en els diferents àmbits. Fruit de les reflexions i aportacions d'experts de diferents àmbits: clínics, economistes de la salut i reguladors, són les següents:

A l'autorització

- Redissenyar el procés de recerca amb nous models d'assaigs clínics que permetin demostrar amb solidesa el valor terapèutic dels medicaments, en especial els destinats a poblacions petites o amb dificultat de trobar un comparador, utilitzant dissenys experimentals nous més eficients.
- Millorar la informació sobre seguretat en assaigs clínics amb estudis PK/PD, valoració del risc-benefici, límits de tolerància al risc, validació i qualificació de biomarcadors i predicció de perfils toxicològics mitjançant models de simulació informatitzats.
- Revisar els límits d'incertesa per reduir els errors regulatoris associats a les autoritzacions i les seves conseqüències.

A la cobertura, definició de preus i finançament

- Nous esquemes d'autorització i accés a medicaments: accés prioritari, aprovació accelerada, revisió paral·lela.
- Autoritzacions basades en l'eficàcia i seguretat relatives i no en les absolutes i reforç dels estàndards regulatoris condicionals com, limitar l'aprovació a un subgrup de pacients i posteriorment ampliar-lo amb noves evidències.

- Major i millor ús de l'avaluació econòmica i de l'impacte pressupostari en totes les avaluacions de medicaments.
- Criteris de finançament públic dels medicaments, utilitzant com a prioritari el benefici clínic addicional rellevant que inclogui la perspectiva del pacient, l'avaluació de l'eficiència, l'impacte pressupostari i la incertesa d'aquest benefici.
- Nous models de preus basats en valor i nous esquemes de cobertura i reemborsament condicionats al desenvolupament d'evidència: acords de risc compartit basats en resultats en salut, amb fórmules especials de pagament que incloguin preus flexibles i dinàmics. Es justificaran mitjançant l'anàlisi de l'eficiència (anàlisi cost-efectivitat i cost-utilitat) que sigui procedent.
- Desenvolupar una metodologia europea comuna per establir un preu just basat en un enfocament transparent, dinàmic i construït mútuament per fer coincidir l'R+D amb les necessitats no cobertes i les prioritats sanitàries.
- Reforçar la cooperació europea en la fixació de preus i les negociacions mitjançant l'establiment d'una "Taula Europea de Negociacions" per negociar i adquirir tractaments, amb el suport d'incentius per compartir riscos, com ara un fons per donar suport a la generació de dades després de l'autorització de medicaments.
- Participació del pacient en la presa de decisions. Es requereix una orientació a les necessitats del pacient que serà més efectiva si els mateixos pacients i ciutadans participen en el procés de presa de decisió en totes les fases, des de la investigació fins a la determinació de polítiques d'ús i definició de finançament

A la utilització

- Reforç de la vigilància postcomercialització i de l'efectivitat comparada amb bigdata, dades de vida real i machine learning per augmentar i millorar la informació i predicció de l'efectivitat i seguretat postautorització.
- Necessitat de desinversió, reavaluant els tractaments i eliminant els que no aporten valor o que han estat substituïts per un altre. Es pretén combatre el malbaratament a causa del sobrediagnòstic i de la sobreactuació terapèutica, a canvi de millorar l'equitat dels sistemes sanitaris.
- Innovació en gestió. Les organitzacions han d'orientar la gestió a la millora dels processos i la millora contínua amb una assistència centrada en el pacient i multidisciplinària. Només així es podrà optimitzar totes les opcions diagnòstiques i terapèutiques.
- Evolució en medicina predictiva i intel·ligència artificial. Aprofitant la gran quantitat de dades disponibles per a la presa de decisions, orientades de manera intel·ligent, englobant els sistemes de suport a la decisió clínic, la identificació precoç de símptomes de risc i la medicina personalitzada.
- Protocolització de l'ús dels medicaments, seleccionant els pacients que en els assajos clínics van mostrar més eficàcia i seguretat donat que seran els pacients que més se'n beneficiaran.
- Augment de la competència entre molècules d'eficàcia i seguretat similar en la mateixa indicació que aporten millores discretes a un cost similar o

superior. Treballar-les per grups d'alternatives, de forma col.laborativa amb els clínics o en les Comissions, per generar competència entre elles i aconseguir millors preus.

- Eficiència en la preparació de medicaments. Les unitats de preparació de medicaments, especialment en el cas de barreges intravenoses, generen molt estalvi en optimitzar la preparació per a diversos pacients, complint la Guia de Bones Pràctiques en Elaboració de Medicaments.
- Individualització dels tractaments farmacològics. La caracterització farmacogenètica i la monitorització farmacocinètica permeten seleccionar els pacients que millor respondran a un tractament concret, utilitzar la dosi adequada a la seva necessitat, i aconseguir la major efectivitat i seguretat del tractament, generant eficiència.

Bibliografia

1. The Oslo Manual: Guidelines for collecting and interpreting innovation data. Third Edition. Organisation for Economic Cooperation and Development: Statistical Office of the European Communities, 2005.
2. Para Rodríguez-Santana I. Accesibilidad y equidad en la innovación terapéutica. Fundación Bamberg, 2015.
3. García Ruiz A, Martos Crespo F. Innovación terapéutica y financiación pública de medicamentos. Actualidad en Farmacología y Terapéutica. 2005,3(2):91-106.
4. Morgan S, Lopert R, Greyson D. Toward a definition of pharmaceutical innovation. Open Med 2008; 2:e4–e7.
5. Soto Álvarez, J. Grado de innovación de los nuevos medicamentos: propuesta de criterios que deben tenerse en cuenta para su valoración. Medicina Clínica 2009;132:48-3.
6. Mestre-Ferrandiz J, Mordoh A, Sussex J. The many faces of Innovation. Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI) 2012.
7. Del Llano J, Lopez-Casasnovas G, Lens C, Alabart M, Vicente C, Serrano P, et al. Innovación y solvencia: cara y cruz de la sostenibilidad del sistema sanitario español. Fundación Gaspar Casal 2016.
8. Zozaya N, Martínez L, Alcalá B, Hidalgo-Vega A. Evaluación, financiación y regulación de los medicamentos innovadores en los países desarrollados. Fundación Weber 2017.
9. Prescrire's ratings of new drugs in 2021: A brief review Prescrire International 2022;31(236):100-2.
10. Pour mieux soigner, des médicaments à écarter bilan 2023. Rev Prescrire 2022;42(470):936-48.
11. Wieseler B, McGauran N, Kaiser T. New drugs: where did we go wrong and what can we do better? BMJ. 2019;366:l4340 doi: 10.1136/bmj.l4340.
12. Vivot A, Jacot J, Zeitoun JD, et al. Clinical benefit, price and approval characteristics of FDA-approved new drugs for treating advanced solid

- cancer, 2000-2015. *Ann Oncol.* 2017;28(5):1111-6. doi: 10.1093/annonc/mdx053
13. Amado E, Diego L, Madrdejós R. Política de nuevos medicamentos: calidad y seguridad. *Aten Primaria.* 2011;43(6):279-80.
 14. Campillo-Artero C. Reformas de la regulación de las tecnologías médicas y la función de los datos de la vida real. En: Del Llano Señarís, et al. *Datos de vida real en el Sistema Sanitario Español.* Madrid: Fundación Gaspar Casal, 2016; p. 97-113.
 15. Eichler HG, Pignatti F, Flamion B, et al. Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: a mounting dilemma. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7:818-6.
 16. Carlson J, Sullivan S, Garrison L, et al. Linking payment of health outcomes: a taxonomy and examination of performance bases reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. *Health Policy.* 2010;96(3):179-90.
 17. Puig-Junoy J, Peiró S. De la utilidad de los medicamentos al valor terapéutico añadido y a la relación coste-efectividad incremental. *Rev Esp Salud Pública* 2009;83:59–70.
 18. Rafael Dal-Ré y Xavier Carné. Autorización progresiva: un nuevo camino hacia el acceso temprano de nuevos medicamentos? *Med Clin (Barc).* 2015; 144(6): 275-8. doi: 10.1016/j.medcli.
 19. Toumi M, Rézumat C. Value Added Medicines. Rethink, reinvent and optimize medicines, improving patient health & access. Aix-Marseille University. *Creativ - Ceutical*, 2016.
 20. EMA. European Medicines Agency. Human Regulatory: marketing authorisation development. Conditional authorisation. [Internet] (Consultat 6 desembre 2022). Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>
 21. EMA. European Medicines Agency. Human Regulatory: marketing authorisation. Accelerated authorisation. [Internet] (Consultat 6 desembre 2022). Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>
 22. EMA. European Medicines Agency. Human Regulatory: research and development. Compassionate use. [Internet] (Consultat 6 desembre 2022). Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>
 23. EMA. European Medicines Agency. Human Regulatory: research and development. Prime-priority medicines. [Internet] (Consultat 6 desembre 2022). Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>
 24. EMA. European Medicines Agency. Human Regulatory: research and development. Adaptive pathways. [Internet] (Consultat 6 desembre 2022). Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/adaptive-pathways>

25. European Medicines Agency. Human medicines: highlights of 2021. [Internet] (Consultat 6 desembre 2022). Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/news/human-medicines-highlights-2021>
26. European Commission. Public Health. Joint Procurement Medical countermeasures. [Internet] (Consultat 6 desembre 2022). Disponible: https://health.ec.europa.eu/other-pages/basic-page/joint-procurement-medical-countermeasures_en
27. Pontes C. La innovación sanitaria: conocimiento y evaluación. VII Programa Experto en Política Sanitaria y Farmacoeconomía. Palma de Mallorca: 2022.
28. Servei Català de la Salut. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. [Internet] (Consultat 6 desembre 2022) Disponible: <https://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/>
29. Fundación Weber. El valor del medicamento desde una perspectiva social. Madrid: 2021.
30. Zozaya N, Galindo J, Alcalá B. The offset effect of pharmaceutical innovation: A review study. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2019, doi: 10.1177/2284240319875108
31. Lichtenberg FR. The Impact of New Drug Launches on Hospitalization in 2015 for 67 Medical Conditions in 15 OECD Countries: A Two-Way Fixed-Effects Analysis. *Forum Health Econ Policy*. 2019, doi: 10.1515/fhep-2018-0009
32. Lichtenberg FR. The Impact of Pharmaceutical Innovation on Premature Mortality, Hospital Separations, and Cancer Survival in Australia. *Econ Rec*. 2017;93(302):353-78, doi: 10.1111/1475-4932.12332
33. Grosse SD, Pike J, Soelaeman R, Tilford JM. Quantifying Family Spillover Effects in Economic Evaluations: Measurement and Valuation of Informal Care Time. *PharmacoEconomics*. 2019;37(4):461-73, doi: 10.1007/s40273-019-00782-9.
34. Lichtenberg FR. The Impact of Pharmaceutical Innovation on Disability Days and the Use of Medical Services in the United States, 1997–2010. *J Hum Cap*. 2014;8(4):432-80, doi: 10.1086/679110.
35. Mattingly TJ, Slejko JF, Onukwugha E, Perfetto EM, Kottlil S, Mullins CD. Value in Hepatitis C Virus Treatment: A Patient-Centered Cost-Effectiveness Analysis. *PharmacoEconomics*. 2020;38(2):233-42, doi: 10.1007/s40273-019-00864-8.
36. Lichtenberg FR. The impact of access to prescription drugs on disability in eleven European countries. *Disabil Health J*. 2019;12(3):375-86, doi: 10.1016/j.dhjo.2019.01.003
37. Pucci C, Martinelli C, Ciofani G. Innovative approaches for cancer treatment: current perspectives and new challenges. *ecancermedicalscience*. 2019;13:961 doi: 10.3332/ecancer.2019.961
38. Law MR, Grépin KA. Is newer always better? Re-evaluating the benefits of newer pharmaceuticals. *J Health Econ*. 2010;29(5):743-50, doi: 10.1016/j.jhealeco.2010.06.007
39. Zhang Y, Soumerai SB. Do Newer Prescription Drugs Pay For Themselves? A Reassessment Of The Evidence. *Health Aff (Millwood)*. 2007;26(3):880-6, doi: 10.1377/hlthaff.26.3.880

40. Puig-Junoy J y Peiró S. De la utilidad de los medicamentos al valor terapéutico añadido y a la relación coste-efectividad incremental. Rev Esp Salud Pública. 2009; 83: 59-67.
41. Iqvia. Institute for human data The global use of medicines 2022. [Internet]. (Consultat 4 maig 2022). Disponible a: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/the-global-use-of-medicines-2022>
42. EMA. Advanced therapy medicinal products: Overview [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [Consultat 4 maig 2022]. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>
43. Ministerio de Sanidad. Documento informativo sobre la financiación y fijación de precio de los medicamentos en España. 2022.
44. Kodra Y, Weinbach J, Posada-de-la-Paz M, Coi A, Lemonnier SL, van Enckevort D, et al. Recommendations for Improving the Quality of Rare Disease Registries. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(8), doi:10.3390/ijerph15081644.