

Resumen

Uno de los principales objetivos de los sistemas sanitarios de todo el mundo es asegurar su sostenibilidad, intentando hacer compatibles el alto coste de la innovación con el acceso de los pacientes a las nuevas tecnologías. El pago por una intervención en función del valor que esta aporta se ha convertido en un objetivo prioritario de la gestión sanitaria, definiéndose valor como la mejora de los resultados en términos de salud para los pacientes por cada euro gastado. El presente trabajo describe los principales métodos utilizados para analizar el valor de una intervención sanitaria, analizando sus objetivos, sus ventajas y sus limitaciones. De entre todas las herramientas disponibles, el análisis coste-efectividad es, probablemente, el método más adecuado para ayudar a la toma de decisiones basada en el valor, desde una perspectiva social que tenga en cuenta el coste de oportunidad. En los últimos años han surgido nuevas propuestas como los «marcos de valor» y el análisis de decisión multicriterio, que tratan de incorporar diferentes dimensiones de los beneficios de las intervenciones. Sin embargo, estas herramientas presentan importantes limitaciones que hacen improbable su implantación como métodos para medir el valor de las innovaciones médicas.

Palabras clave: valor, eficiencia, coste-efectividad, evaluación económica, intervención sanitaria, desinversión, coste, medicamentos.

Abstract

One of the main objectives of healthcare systems around the world is to ensure their sustainability, trying to make compatible the high cost of innovation with patients' access to new technologies. Value-based payment has become a priority objective of health care management, defining value as achieving the best health care results for patients for each euro spent. The present work describes the main methods used to analyze the value of a health care intervention, analyzing its objectives, advantages and its limitations. Among all the available tools, cost-effectiveness analysis is probably the most appropriate method to help a decision-making process based on value, from a social perspective, taking into account opportunity cost. In recent years, new proposals for measuring value have emerged such as «value frameworks» and Multiple Criteria Decision Analysis, which try to incorporate different dimensions of the benefits of interventions. However, these tools have important limitations that make improbable their implementation to measure the value of medical innovations.

Keywords: value, efficiency, cost-effectiveness, economic assessment, health care intervention, disinvestment, cost, medicines.

JEL classification: D46; D61, I18, L65.

EL VALOR DE LAS INNOVACIONES MÉDICAS

José Antonio SACRISTÁN (*)

Tatiana DILLA (**)

Lilly España

I. INTRODUCCIÓN

ESTAMOS viviendo una época caracterizada por los enormes avances científicos y tecnológicos. En el campo de la biomedicina, el mejor conocimiento de la biología molecular de las enfermedades y el desarrollo de una medicina de precisión está dando lugar a avances terapéuticos sin precedentes en nuestra historia reciente. Los medicamentos son un caso paradigmático. Durante la etapa comprendida entre 1996 y 2007 tuvo lugar un descenso progresivo del número de fármacos autorizados por las agencias reguladoras, que hizo que se plantease si el modelo de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos estaba llegando a su fin. El año 2007 fue el de menor productividad, con tan solo dieciocho nuevos fármacos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA), de Estados Unidos. Sin embargo, en la última década, la tendencia ha cambiado drásticamente, y el número de medicamentos aprobados ha aumentado año tras año, llegando a alcanzar la cifra récord de 46 nuevos fármacos autorizados por la FDA en el año 2017 (Mullard, 2018a) y 35 nuevos principios activos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (Mullard, 2018b). Pero lo más llamativo es que el cambio no solo ha sido cuantitativo, sino, sobre todo, cualitativo. Los nuevos descubrimientos en áreas como la oncología, las en-

fermedades infecciosas o las enfermedades autoinmunes están suponiendo grandes mejoras en la esperanza y la calidad de vida de los pacientes afectados por estas enfermedades. Pero dichas mejoras conllevan importantes incrementos de los costes de tratamiento, lo que obliga a los sistemas de salud a establecer mecanismos encaminados a asegurar su sostenibilidad, haciendo compatible la innovación y el acceso de los pacientes a la misma (Lobo, 2016 y 2017).

De forma muy esquemática, existen dos estrategias para afrontar el aumento del gasto sanitario. La primera es una estrategia centrada en el coste. Su planteamiento es financiar la mayoría de las innovaciones, lo que requiere poner en marcha diferentes medidas de control, como la reducción de precios, la implantación de copagos, subastas, selección de medicamentos de bajo coste, compras centralizadas y techos de gasto, entre otras. La segunda, es una estrategia basada en el valor, donde no se financian todas las innovaciones, y el pago de estas está ligado al valor que aportan al sistema (McMahon y Chopra, 2012). Esta última estrategia, característica de los países con sistemas sanitarios más avanzados, requiere una clara definición de lo que se entiende por valor.

Según la definición más popular en los últimos años, el valor

consiste en aportar *el mejor resultado en términos de salud para los pacientes por cada euro gastado* (Porter, 2010). La búsqueda del valor se ha convertido en el objetivo común de los principales agentes del sistema, como financiadores, profesionales sanitarios, aseguradoras, industria farmacéutica y, por supuesto, los pacientes. El concepto de «valor» genera a veces cierta desconfianza, fundamentalmente entre los médicos, que sospechan que se trata de una manera encubierta de plantear una reducción de costes (Lee, 2010). Sin embargo, es preciso diferenciar los conceptos de ahorro y de valor. Las medidas centradas en el ahorro suelen ser cortoplacistas, solo se fijan en uno de los dos elementos de la ecuación, los costes, y no se correlacionan necesariamente con la obtención de mejores resultados en salud. Por el contrario, el concepto de valor se caracteriza por su enfoque en el medio y largo plazo, y por tener en cuenta tanto los costes como los resultados de las intervenciones evaluadas (Porter, 2009). A continuación, se analizarán los distintos componentes que definen el valor de un medicamento y, en general, de cualquier intervención sanitaria, así como las distintas iniciativas para lograr un sistema de salud que pretenda generar el máximo valor para los pacientes.

II. PROPORCIONAR EL MEJOR RESULTADO EN SALUD POR CADA EURO GASTADO

A diferencia de otras tecnologías y servicios sanitarios, los medicamentos están sometidos a un proceso de revisión regulatoria basado en la evaluación

continua de su relación beneficio-riesgo. Los ensayos clínicos aleatorizados constituyen la piedra angular del proceso. Cada nuevo fármaco debe desarrollarse siguiendo unas guías específicas, encaminadas a demostrar su eficacia y seguridad. La FDA, en Estados Unidos, la Agencia Europea del Medicamento, y el resto de agencias internacionales son las encargadas de autorizar la comercialización de cada nuevo medicamento, asegurando unos niveles mínimos de eficacia, seguridad y calidad. Aunque las decisiones regulatorias y las decisiones de financiación son procesos independientes, en los últimos años las agencias regulatorias han ido adaptado sus requisitos para que las compañías generen datos de efectividad de los nuevos medicamentos. Este cambio progresivo desde la eficacia hacia la efectividad, se ha traducido en una creciente inversión en investigación de efectividad comparada (*comparative effectiveness research*), que promueve el uso de comparaciones frente a fármacos activos y la evaluación de efectos a largo plazo en poblaciones heterogéneas de pacientes (Institute of Medicine, 2009; Sacristán, 2009).

Además, el fomento de las autorizaciones condicionadas, supeditadas a la demostración de efectividad en las condiciones de la práctica clínica, está dando lugar al desarrollo de registros de pacientes y estudios clínicos «pragmáticos» encaminados a confirmar los resultados experimentales (la eficacia) con datos de la vida real (*real world data*) (Soto, Sacristán y Galende, 1998; Llano *et al.*, 2016; Sacristán, 2017). Al mismo tiempo, los avances en el campo de la genómica están posibilitando el de-

sarrollo de fármacos dirigidos a dianas específicas, donde el uso de biomarcadores permite mejorar sustancialmente la eficacia y disminuir la toxicidad en determinados subgrupos de pacientes (Collins y Varmus, 2015). En definitiva, el sistema de desarrollo y evaluación de nuevos fármacos garantiza que la información disponible sobre sus efectos, tanto beneficiosos como adversos, sea muy completa y, desde luego, de mejor calidad que la disponible en el caso del resto de intervenciones y servicios sanitarios, donde la ausencia de datos suele ser la norma.

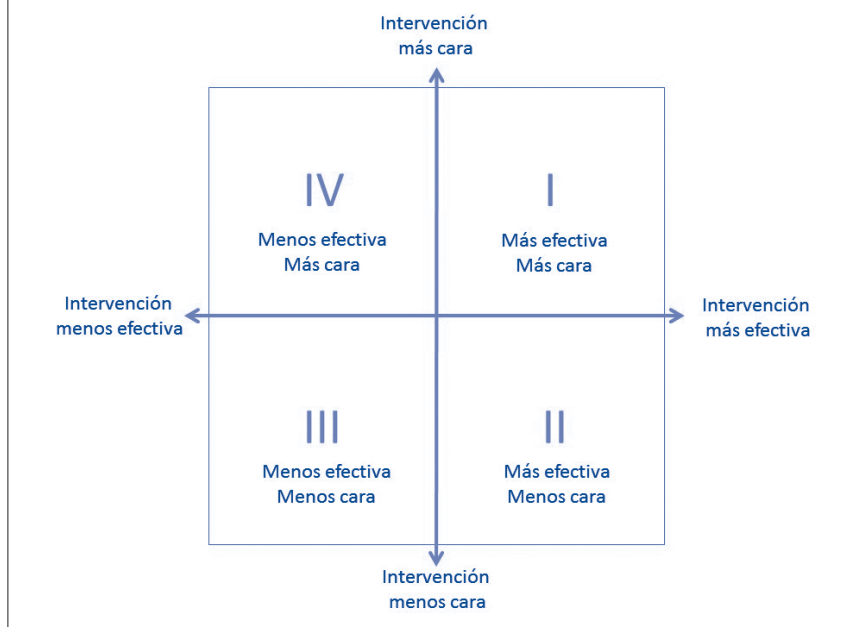
Pero el análisis aislado del coste o de la efectividad de un medicamento no es suficiente para determinar su valor. Cuando se afirma que el objetivo debe ser «mejorar los resultados por cada euro gastado», se está haciendo una clara referencia al clásico concepto de eficiencia (Sacristán *et al.*, 2004). De hecho, aunque con matices, valor y eficiencia son términos que pueden considerarse casi equivalentes (Tsevat y Moriates, 2018), a pesar de que el primero de ellos esté gozando de más popularidad en los últimos tiempos. La evaluación económica de intervenciones sanitarias es una herramienta propuesta hace más de cuarenta años por Weinstein y Zeckhauser (Tsevat y Moriates, 1973). Probablemente, su principal aportación fue proponer una unidad para medir los resultados sanitarios, el «Año de vida ajustado por calidad» (AVAC, o *QALY* de *Quality-adjusted life years*, por sus siglas en inglés), que combinase la esperanza y la calidad de vida (o utilidad). A pesar de sus limitaciones, ampliamente descritas en la literatura (Neumann, 2018; Simoens, 2010), los AVAC permiten ho-

mogeneizar la medida de los resultados sanitarios de diferentes tipos de intervenciones (por ejemplo, una campaña de vacunación, un fármaco hipolipemiante o un antidiabético), pero, sobre todo, permiten analizar la eficiencia comparada de intervenciones alternativas mediante el cálculo del cociente coste-efectividad incremental (*incremental cost-effectiveness ratio* o *ICER*), que expresa el coste adicional de una intervención frente a otra por cada unidad de beneficio (AVAC) ganado (Weinstein y Stason, 1977). El concepto de coste de oportunidad, y su optimización, constituye la esencia de esta metodología.

El plano coste-efectividad (gráfico 1) sirve para visualizar los posibles resultados, en términos de coste y efectividad incrementales, entre dos o más intervenciones sanitarias. Las decisiones en los cuadrantes II y IV son sencillas. Una nueva intervención que se situase en el cuadrante II, sería dominante, ya que su coste sería menor y su efectividad mayor que los de la alternativa con la que se compara. En el cuadrante IV ocurriría lo contrario. La nueva intervención sería dominada, pues su efectividad sería menor y su coste mayor que los de la otra opción. Las cosas se complican en los cuadrantes I y III, donde el coste y la efectividad de una opción son superiores a los de la otra (cuadrante I), o donde el coste y la efectividad son inferiores (cuadrante III).

Empecemos por analizar la situación más común, la del cuadrante I, donde se plantea pagar más por una opción cuyo beneficio adicional también es mayor. Para poder priorizar utilizando el criterio de eficiencia es necesario

GRÁFICO 1
EL PLANO COSTE-EFECTIVIDAD



definir un valor umbral (*threshold value*) que refleje la máxima cantidad que la sociedad estaría dispuesta a pagar por cada AVAC ganado. La elección de un valor umbral no es tarea fácil, ni desde el punto de vista metodológico, ni, sobre todo, desde el político, pues supone hacer explícito un punto de corte que ayude a establecer qué intervenciones están o no financiadas. Desde un punto de vista metodológico, la elección del valor umbral se ha calculado a partir de estudios empíricos basados en la oferta (fundamentados en el coste de oportunidad) o en la demanda (fundamentados en la disposición a pagar), aunque con frecuencia, en la práctica, el valor umbral se ha establecido de manera bastante arbitraria, a partir de revisiones de la literatura sobre lo que los autores de los trabajos consideraron una intervención eficiente, examinando *a posteriori* las decisiones de precio/reembolso adoptadas en

un país, o tomando como referencia el producto interior bruto (PIB) per cápita (Simoens, 2010).

No es el objetivo de este trabajo revisar los valores umbrales propuestos en los países que utilizan la evaluación económica de intervenciones sanitarias en sus decisiones sobre financiación. Baste señalar que los países que cuentan con una mayor tradición en el tema son Canadá, Australia, Estados Unidos y Reino Unido. En Canadá, que, junto con Australia, fue el país que antes adoptó formalmente el coste-efectividad como criterio de selección de medicamentos, los límites de eficiencia se instauraron a partir de datos procedentes de una revisión de la literatura (Laupacis *et al.*, 1992). Se establecieron tres grados de recomendación: 1) alto, cuando el coste-efectividad de la intervención estuviera por debajo de los 20.000 dólares canadienses por AVAC; 2) moderado, cuando es-

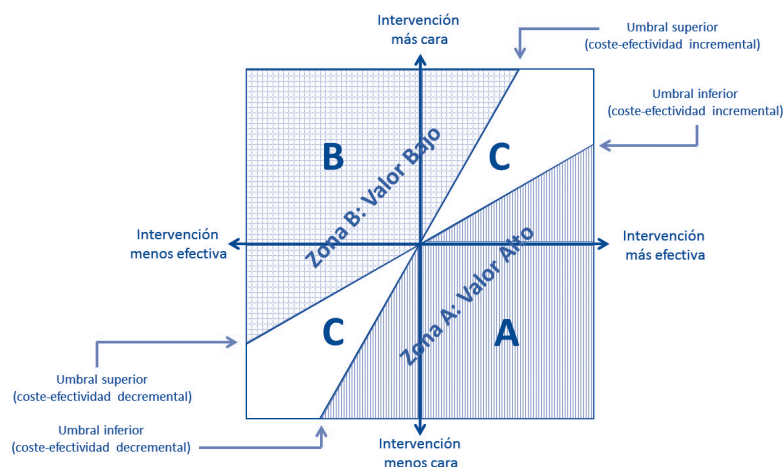
tuviera entre 20.000 y 100.000 dólares por AVAC; y 3) bajo, cuando el coste efectividad superase los 100.000 dólares por AVAC.

A pesar de que la legislación de Estados Unidos prohíbe el uso de la evaluación económica de intervenciones sanitarias, el valor de 50.000 dólares por AVAC se ha utilizado a menudo como referencia en la literatura. Dicho valor se estableció a partir de un estudio del coste-efectividad de la hemodiálisis realizado en 1984 que mostraba que la eficiencia de dicha intervención era, precisamente, esa cifra. En los últimos años, sin embargo, se han propuesto valores más altos (Neumann, Cohen, Weinstein, 2014; Ubel, 2003), de, al menos 100.000 dólares por AVAC y, recientemente, el Institute for Clinical and Economic Review (ICER), una institución privada sin ánimo de lucro, ha propuesto un rango de entre 100.000 y 150.000 dólares por AVAC, considerando como «intervenciones de alto valor» aquellas cuyo coste-efectividad se sitúa por debajo de 50.000 dólares por AVAC, e intervenciones de bajo valor» aquellas cuyo coste-efectividad supera los 150.000 dólares por AVAC (Neumann y Cohen, 2017).

En el Reino Unido, los límites establecidos por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) son de 20.000 y 30.000 libras por AVAC. Por debajo de 20.000 libras por AVAC, la recomendación de la intervención sería la norma, mientras que por encima de los 30.000 libras por AVAC lo sería el rechazo (Institute for Clinical and Economic Review, 2017). En las decisiones del NICE se aprecia una gradualidad, aumentando el

GRÁFICO 2

ZONAS DE ALTO Y BAJO VALOR EN EL PLANO COSTE-EFECTIVIDAD



Nota: Una intervención sanitaria tiene un alto valor cuando se encuentra en la zona A (Alto valor), que incluye: 1) la zona del cuadrante I en la que la intervención presenta un coste-efectividad por debajo del umbral mínimo de eficiencia; 2) el cuadrante II; 3) la zona del cuadrante III en la que el ahorro de costes compensa la pérdida de resultado. Una intervención sanitaria tiene un bajo valor cuando se encuentra en la zona B (Bajo valor), que incluye: 1) la zona del cuadrante I en la que la intervención presenta un coste-efectividad por encima del umbral máximo de eficiencia; 2) el cuadrante IV; 3) la zona del cuadrante III en la que el ahorro de costes no compensa la pérdida de resultado. La zona C, de los cuadrantes I y III es la comprendida entre las zonas de alto y bajo valor.

porcentaje de rechazos a medida que aumenta el coste-efectividad de la intervención, lo que indica que los límites no son rígidos y, que como ocurre en la mayoría de los países que utilizan el coste-efectividad como criterio de priorización, las decisiones tienen en cuenta otros factores, tales como la gravedad de la enfermedad, la existencia o no de alternativas, la prevalencia y el impacto presupuestario, el impacto en colectivos especialmente susceptibles, como niños o pacientes con enfermedades raras, o la existencia de innovaciones que, a pesar de no ser eficientes, pudieran suponer un avance significativo (McCabe et al., 2009). El establecimiento de sistemas de doble umbral, como el británico, que sean además flexibles

y dinámicos, puede contribuir a la gradualidad de las decisiones.

En el caso de enfermedades muy graves, como el cáncer, en 2009, el NICE estableció un protocolo para tratamientos al final de la vida, que amplió el valor umbral hasta 50.000 libras por AVAC, solo para enfermedades con una esperanza estimada de vida inferior a veinticuatro meses; cuando la nueva intervención supusiera una supervivencia adicional de, al menos, tres meses; no existieran alternativas con beneficios similares y el tratamiento estuviese indicado para un número reducido de pacientes (NICE, 2009). Posteriormente, en 2011, el NHS (Servicio Nacional de Salud, entidad de prestaciones sanitarias públicas del Reino Unido) creó un *Cancer Drugs Fund* para

facilitar el acceso de pacientes a fármacos no evaluados por el NICE o cuya evaluación hubiese sido negativa. Con la puesta en marcha de esta medida, el porcentaje de recomendaciones de fármacos oncológicos pasó del 64 por 100 al 79 por 100 (Dillon y Landells, 2018). Posteriormente, se planteó un proceso de evaluación rápida (*fast track appraisal*) para aquellos fármacos cuyo coste-efectividad estuviera por debajo de 10.000 libras por AVAC y, en 2017, el NICE adoptó un umbral superior de entre 100.000 y 300.000 libras por AVAC para los fármacos indicados para enfermedades muy raras (Paulden, 2017).

La situación de España es un tanto especial, pues, aunque es uno de los países que antes contó con directrices sobre evaluación económica, y además existe una legislación que promueve la eficiencia como criterio fundamental en las decisiones de precio y financiación de fármacos, en la práctica, la aplicación

de este criterio puede considerarse, como mucho, anecdótica, y, desde luego, nada sistemática. De manera oficial, nunca se ha definido un valor umbral, aunque, con frecuencia, se ha utilizado oficiosamente el límite de 30.000 euros/AVAC, valor procedente de una revisión de las evaluaciones económicas realizadas en España hasta 2002 (Sacristán, 2002). En los últimos años se han publicado varios estudios que, utilizando diferentes aproximaciones metodológicas, basadas en la oferta o en la demanda, han generado un rango de valores muy amplio (García Lorenzo *et al.*, 2015). Merece especial mención, por su calidad, el trabajo de Vallejo-Torres, García-Lorenzo y Serrano-Aguilar (2018), realizado bajo la perspectiva de la oferta, que propone un valor umbral de entre 22.000 y 25.000 euros por AVAC.

Moviéndonos ya desde el cuadrante I al III, las decisiones en este último han cobrado un creciente interés en los últimos

tiempos. Se trata del cuadrante «olvidado», pues clásicamente se ha asumido que existían pocas intervenciones que estuvieran en esa zona y que su priorización no generaría demasiado valor para el sistema. Pero la situación ha cambiado. Hay un número creciente de intervenciones cuya efectividad y cuyo coste son inferiores a los de las alternativas, y como no es posible seguir introduciendo nuevas intervenciones y servicios sin quitar nada, es apremiante empezar a desinvertir. Pero para desinvertir también debería aplicarse el criterio de eficiencia. Así, de la misma forma que en el cuadrante I se establece un valor umbral por debajo del cual se considera que una intervención tiene un alto valor, en el cuadrante III debería definirse un umbral que permita seleccionar intervenciones con un *coste-efectividad decremental* favorable (Nelson *et al.*, 2009). Se trataría de priorizar también aquellas intervenciones que permitiesen un ahorro importante para la pérdida de resultado obtenido. Por ejemplo, asumiendo un umbral de eficiencia en el cuadrante I de 50.000 euros por AVAC, una intervención cuyo coste-efectividad decremental, en el cuadrante III, fuese de 100.000 euros ahorrados por AVAC perdido podría considerarse también como eficiente, pues con el ahorro generado (100.000 euros) podrían obtenerse dos AVAC (a coste de 50.000 euros cada uno) en el cuadrante I, consiguiendo así una ganancia neta de un AVAC. El gráfico 2 muestra las tres zonas del plano coste-efectividad en las que se distribuirían las intervenciones de alto valor (A), bajo valor (B) y una zona entre ambas (C), asumiendo

GRÁFICO 3
UN TRATAMIENTO ES EFICIENTE (✓) RESPECTO A OTRO, SI...

		COSTE		
		Menor	Igual	Mayor
RESULTADO	Menor	✓*	-	-
	Igual	✓	-	-
	Mayor	✓	✓	✓**

Notas: * El tratamiento será eficiente si el ahorro conseguido compensa la pérdida de resultado. ** El tratamiento será eficiente si el coste adicional compensa la mejora del resultado.

un valor umbral mínimo y uno máximo, tanto en el cuadrante I como en el III.

El gráfico 3 resume las distintas situaciones en las que podría concluirse que un nuevo medicamento es eficiente respecto a otro. Como ya se ha señalado, para dos de las situaciones (cuadrantes I y III) es necesario establecer de antemano los valores umbrales que orienten la toma de decisiones.

III. ELIMINAR INTERVENCIONES DE BAJO O NULO VALOR

Aparte de seleccionar aquellas intervenciones más eficientes, en los últimos años se han puesto en marcha iniciativas para desinvertir, eliminando de los sistemas sanitarios aquellas intervenciones en las cuales no existen evidencias sobre su efectividad, o esta es tan baja que podrían eliminarse sin ningún problema (Schwartz *et al.*, 2014). Sorprendentemente, el número de intervenciones de este tipo es muy alto y, en algunos países, supera el 20 por 100 del gasto sanitario (Berwick y Hackbarth, 2012). En fechas recientes, se han puesto en marcha interesantes iniciativas encaminadas a informar a gestores y profesionales sanitarios sobre las intervenciones de bajo o nulo valor. Merece la pena, por su importancia, mencionar el proyecto *Choosing Wisely* (www.choosingwisely.org), que ha elaborado una lista de intervenciones sin valor o de bajo valor, ordenadas por especialidades, y avaladas por la evidencia que aportan las sociedades científicas. En España, el proyecto Diana Salud (www.dianasalud.com) tiene un planteamiento muy similar.

Para plantear la desinversión, o la desfinanciación de alternativas de bajo o nulo valor, nuevamente es preciso diferenciar entre efectividad y valor. Es evidente que lo más perentorio es eliminar las intervenciones que no son efectivas, pues su valor para el sistema es nulo (o, mejor, negativo pues no aportan nada y tienen un determinado coste). Sin embargo, a veces se considera que una intervención de «bajo valor» es aquella que es «poco efectiva» o que es «menos efectiva que otra», lo cual es un error. Como ya se ha indicado, el concepto de valor tiene que incorporar sistemáticamente el coste, ya que puede ocurrir que una tecnología sea menos efectiva que otra, pero sea muy eficiente si, como ya se ha indicado, se encuentra en la zona del cuadrante III donde una pequeña pérdida de efectividad supone un ahorro considerable (Sacristán, 2018).

En relación a este último punto, merece la pena hacer una breve reflexión sobre las propuestas encaminadas a priorizar según la efectividad incremental de la intervención (y no según su eficiencia). Por ejemplo, en el área de oncología, la American Society of Medical Oncology ha sugerido que no debería seleccionarse un nuevo fármaco oncológico que, en el cáncer de pulmón de tipo escamoso, proporcionase una ganancia de supervivencia inferior a tres meses (Ellis *et al.*, 2014). Al no tener en cuenta el coste, no parece una propuesta razonable. La pregunta que surge de inmediato es, sin tener en cuenta los costes, ¿por qué no elegir la nueva opción que proporciona una supervivencia adicional de, digamos, dos meses y medio? Además, como ya se ha señalado, un fár-

maco igual de efectivo, o incluso menos, que otro, podría aportar mucho valor si generase un ahorro importante. En resumen, es preciso no confundir los conceptos de efectividad y de eficiencia. Una intervención muy efectiva puede ser eficiente o ineficiente. De forma similar, una intervención poco efectiva puede ser eficiente o ineficiente. Por tanto, parece razonable que sea la eficiencia, y no la efectividad, el criterio que guíe las decisiones de los sistemas sanitarios basados en el valor.

IV. MEJORAR LOS RESULTADOS PARA LOS PACIENTES

En las secciones anteriores se ha mostrado que valor y eficiencia son términos prácticamente equivalentes, y que el análisis coste-efectividad es una herramienta esencial para ayudar a priorizar. Pero la definición de valor señala también que el objetivo debe ser *mejorar los resultados en términos de salud para los pacientes*. Para lograrlo, se precisa definir cuáles son los resultados que deben medirse y, posteriormente, medirlos, comunicarlos y compararlos (Porter, 2009). Clásicamente, la gestión de los sistemas sanitarios se ha basado en medidas centradas en los procesos, en la actividad o en el volumen, pero no resulta frecuente la medición de los resultados finales. La medida de los resultados en salud debería estar enfocada alrededor del paciente, algo que actualmente no sucede. Por ejemplo, en Estados Unidos, de los 1958 indicadores de calidad del National Quality Measures Clearinghouse de la Agency for Healthcare Research and Quality, solo 139 (7 por 100) son realmente resultados

de salud, y solo 32 (menos del 2 por 100) son resultados comunicados por los pacientes (*Patient Reported Outcomes, PROs*) (Porter, Larsson y Lee, 2016).

Si para analizar el valor, la medida de los costes debe tener en cuenta todos los recursos utilizados durante todo el ciclo del cuidado médico de una enfermedad, y no solo los costes del tratamiento, la medida de resultados debe centrarse en aquellos aspectos relevantes para el paciente y que estén relacionados con su proceso, independientemente de donde tenga lugar la atención sanitaria. Por ello deberían incluir todos los servicios y especialidades involucradas en la atención del proceso, y todas las intervenciones implicadas en el mismo. Además, la medida debería estar ligada al estado de salud clínico y funcional alcanzado y, de forma secundaria, al proceso de recuperación y al mantenimiento del estado de salud logrado, siendo necesario establecer un horizonte temporal suficientemente amplio para capturar los cambios (Porter, 2009 y 2010).

Deben definirse cuáles son los resultados importantes para los pacientes, recoger dichos resultados, compararlos y utilizarlos en las decisiones de priorización (Porter, 2009). Cada vez existen mayores evidencias de que, con frecuencia, los objetivos, preferencias y valores de los pacientes no coinciden con los de los médicos (Rocke et al., 2014). Por ejemplo, las pruebas de laboratorio y algunos de los síntomas que sirven para evaluar la evolución de una determinada enfermedad por parte del médico, no son los síntomas ni los resultados que más afectan a los pacientes. A estos les preocupa la funcionalidad, la capaci-

dad de mantener sus actividades diarias, el bienestar emocional, y síntomas que impactan a su calidad de vida (Coulter, 2017). Por ejemplo, al paciente diabético no le importa tanto el nivel de glucemia, hemoglobina glicosilada o colesterol, como las complicaciones producidas por la enfermedad, tales como el dolor (pie diabético), la pérdida de visión (retinopatía diabética), o la necesidad de recibir hemodiálisis (insuficiencia renal) (Gandhi et al., 2008). El estudio ONCOVALOR, realizado en España, comparó la importancia (y el coste-efectividad asociado) que pacientes, población general, oncólogos y financiadores otorgaban a la supervivencia y a la calidad de vida en los tratamientos del cáncer. Pacientes y población general dieron un mayor peso a las mejoras en la calidad de vida, mientras que oncólogos y financiadores priorizaron la supervivencia (Dilla et al., 2016).

El progresivo desarrollo y utilización de variables comunicadas por los pacientes es un paso indispensable para lograr un sistema sanitario verdaderamente enfocado en los pacientes (Baumhauer, 2017; Sacristán, 2013). La medida de PROs se ha ido incorporando al proceso de desarrollo de nuevos fármacos, gracias, entre otros factores, al impulso que ha supuesto la publicación de guías por parte de las FDA y la Agencia Europea del Medicamento (Sacristán et al., 2016; Bottomley, Jones y Classens, 2009), que han contribuido al aumento progresivo de PRO en las fichas técnicas de los nuevos medicamentos (Gnana-sakthy et al., 2012 y 2017). Desafortunadamente, la progresiva inclusión de PROs en la investigación clínica no se acompaña

de una incorporación paralela de dichas medidas en la práctica clínica, fundamentalmente por el tiempo adicional que ello requiere. Los avances en tecnologías de la información y el uso más eficiente y sistemático de historias clínicas electrónicas, junto a unos incentivos adecuados, deberían contribuir a la medida sistemática de los resultados sanitarios y, de forma especial, de los resultados importantes para los pacientes. Ya existen estudios que muestran que, en los pacientes con cáncer, el seguimiento mediante PROs produce mejores resultados que el seguimiento utilizando las variables tradicionales (Basch, 2017).

En los últimos años han surgido diversas organizaciones como PCORI (Washington y Lipstein, 2011), cuyo objetivo es fomentar la recogida de las variables comunicadas por los pacientes a través de instrumentos como los PROMs (*Patient Reported Outcome Measures*) y los PREMs (*Patient Reported Experience Measures*), utilizados para medir resultados y comparar proveedores, respectivamente (Brown, Stefan y Smith, 2017). Al mismo tiempo, es necesario trabajar en la estandarización de las variables más relevantes en cada patología. Desde 2012, el International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) una organización independiente, no comercial, está trabajando con grupos de expertos, clínicos, y pacientes para estandarizar la medida de resultados en diferentes enfermedades y grupos de población. Hasta 2017, el Instituto ha publicado una lista de medidas para casi treinta enfermedades que representan el 50 por 100 de la carga de enfermedad en los países desarrollados (www.ichom.org).

CUADRO N.º 1

CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE ALGUNAS DE LAS HERRAMIENTAS MÁS UTILIZADAS PARA EVALUAR EL VALOR DE INTERVENCIONES MÉDICAS

INSTITUCIÓN Y NOMBRE	DESTINATARIOS	OBJETIVO	VARIABLES PRINCIPALES EVALUADAS
ASCO (American Society of Clinical Oncology) ASCO Value Framework (Versión 2.0)	Médicos y pacientes	Facilitar la conversación entre el médico y paciente sobre los tratamientos disponibles	• Beneficio clínico • Seguridad • Calidad de vida • Alivio síntomas • Tiempo sin tratamiento • Coste fármaco • Copago
ESMO (European Society of Medical Oncology) Magnitude of Clinical Benefit Scale (Versión 1.1)	Médicos y decisores sanitarios	Evaluar la magnitud del beneficio clínico de los tratamientos para informar en decisiones clínicas o de política sanitaria	• Beneficio clínico • Seguridad • Calidad de vida
ICER (Institute for Clinical and Economic Review) ICER Value Assessment Framework	Decisores sanitarios y sociedad	Realizar recomendaciones sobre el valor del medicamento para asegurar un acceso a todos los pacientes a medicamentos de alto valor. Incluyen perspectiva del paciente en la evaluación	Sostenibilidad a largo plazo: • Coste-efectividad incremental • Efectividad comparativa • Otros beneficios o desventajas • Consideraciones contextuales Sostenibilidad a corto plazo: • Impacto presupuestario
MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) Drug Abacus	Médicos y decisores sanitarios	Establecer cuál sería el precio apropiado para un nuevo medicamento	• Eficacia • Seguridad • Novedad terapéutica • Coste • Enfermedad rara • Necesidad insatisfecha
NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Evidence Blocks	Decisores sanitarios, médicos y pacientes	Facilitar información para una toma de decisiones más informada a la hora de seleccionar medicamentos	• Eficacia • Seguridad • Calidad de la evidencia • Consistencia de la evidencia • Coste

V. NUEVAS PROPUESTAS PARA ANALIZAR EL VALOR DE LAS INTERVENCIONES SANITARIAS

La utilización del coste por AVAC ha supuesto un enorme avance como forma de medir el valor de las intervenciones sanitarias, constituyendo el método de referencia en muchos países. A pesar de sus numerosas ventajas, dicha metodología presenta algunos inconvenientes. Aparte de las disquisiciones metodológicas, interesantes desde un punto de vista académico, y que han dado lugar a miles de páginas de debate, una de las principales críticas al uso del AVAC es

que la medida no incluye todo el espectro de efectos de una intervención sobre la salud ni refleja adecuadamente la perspectiva de los pacientes. Por este motivo, en los últimos años se han propuesto una serie de escalas de valoración (*value frameworks*) que tratan de recoger, en una medida, los resultados de la intervención sobre la eficacia, la seguridad, la calidad de vida, o los costes (Chandra, Shafrin y Dhawan, 2016).

En el cuadro n.º 1 se recogen las características principales de las herramientas propuestas por la American Society of Clinical Oncology (ASCO), la European Society for Medical Oncology

(ESMO), el Institute for Clinical and Economic Review (ICER), el Memorial Sloan Kettering Center (MSKCC) y el National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

El modelo de evaluación del valor de la ASCO (Schnipper *et al.*, 2016) se desarrolló inicialmente en su primera versión, como un modelo conceptual que incorporaba, además de información sobre el coste del medicamento y el copago que aporta el paciente, la medición del beneficio clínico, toxicidad y alivio de los síntomas. Tras su publicación, la ASCO reconoció que el instrumento no recogía algunos elementos que son importantes para los pacientes, tales como

si el tratamiento interfería o no con la vida personal o profesional del paciente o el impacto del mismo sobre la calidad de vida. Esto propició la publicación en 2016 de una nueva versión que recogió variables relevantes para los pacientes como el tiempo sin tratamiento o el efecto sobre la calidad de vida.

La ESMO desarrolló una escala denominada ESMO-MCBS para evaluar de forma estructurada la magnitud del beneficio clínicamente relevante de los tratamientos para el cáncer (Cherny *et al.*, 2017). Esta escala constituye un primer paso muy importante en la evaluación del valor y pretende incorporarse como herramienta clave a las discusiones en política sanitaria sobre el uso apropiado de los recursos limitados, con el ánimo de apoyar aquellas intervenciones que son coste-efectivas y sostenibles para el cuidado de los pacientes con cáncer.

El ICER nació con el objetivo de emitir recomendaciones sobre el valor de los medicamentos basados en un análisis de la eficacia comparativa y del coste-efectividad de los tratamientos para diferentes enfermedades (1). Como ya se ha indicado, considera un valor umbral de entre 100.000 a 150.000 dólares por AVAC para emitir sus recomendaciones sobre la eficiencia de los tratamientos. En el desarrollo del marco de determinación de los valores contribuyen pacientes, sociedades, compañías y decisores sanitarios que identifican cuáles son los dominios clave a la hora de establecer el valor. La incorporación de los pacientes permite recoger las variables importantes desde su perspectiva.

Mediante la utilización del Drug Abacus, desarrollado por el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, se reflexiona sobre cuál debería ser el precio de los medicamentos basados en el valor que proporcionan y se compara este precio con el ofrecido por la compañía farmacéutica (2). Finalmente, el objetivo de los Evidence Blocks del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (3) es proporcionar información al profesional sanitario y al paciente para que puedan realizar una toma de decisiones informada a la hora de seleccionar un determinado tratamiento basándose en los datos sobre el tratamiento y el coste. Esta información puede ayudar a entender cuál es el razonamiento científico al emitir una recomendación, así como calcular el impacto de su adopción. También pueden utilizarse para educar a los pacientes y profesionales y ser el punto de partida de una toma de decisiones compartida.

La principal ventaja de estas herramientas es que incorporan diferentes dimensiones del beneficio clínico de los fármacos. Sin embargo, desde el punto de vista de su utilidad para evaluar el valor de la innovación, presentan importantes limitaciones. Por un lado, se trata de herramientas metodológicamente muy heterogéneas, en su mayoría orientadas a evaluar fármacos oncológicos. Existen importantes diferencias en la forma de medir la eficacia de los fármacos, la seguridad, la calidad de vida, e incluso los costes. Además, plantean objetivos diferentes, puesto que en algunos casos se orientan a la toma de decisiones clínicas y en otros a las decisiones de financiación. Por otra parte, aunque todas ellas tratan de recoger la pers-

pectiva de los pacientes, el peso de esta dimensión es muy bajo en comparación con los criterios clásicos de eficacia, que tienen un peso desproporcionadamente alto (en algún caso, hasta el 80 por 100). Pero, probablemente, su principal limitación para medir el valor es que, con excepción de la propuesta del ICER, cuando estas herramientas incorporan la medida del coste de la intervención, este elemento es solo una dimensión más, en vez de ser uno de los dos elementos esenciales de la ecuación de valor. El hecho de ignorar el coste de oportunidad hace difícil que estas herramientas puedan convertirse en estándares para medir el valor.

Otra de las propuestas que ha surgido con fuerza en los últimos tiempos es la del análisis de decisión multicriterio o ADMC (*multiple criteria decision analysis* o MCDA, en inglés) (Angelis y Kanavos, 2017), que comparte con las anteriores herramientas la ventaja de considerar diferentes variables que determinan el valor de los fármacos, tales como la eficacia, la calidad de vida, la seguridad, las preferencias o el coste del fármaco. Se han publicado multitud de herramientas, que presentan importantes variaciones metodológicas, pero en todas ellas el proceso seguido es similar: primero se eligen las variables relevantes, a continuación, se las otorga un peso, y una vez definidos los criterios de evaluación, se aplica el MCDA para comparar diferentes alternativas farmacológicas. Como en el caso de los *value frameworks*, la mayor ventaja del método es la inclusión de factores que van más allá de la eficacia o la calidad de vida. Sus principales limitaciones son la heteroge-

neidad metodológica, derivada a veces de planteamientos conceptuales muy diferentes, el potencial doble recuento de los costes, la inadecuada consideración del coste de oportunidad y la complejidad (Washington y Lipstein, 2011; Sculpher, Claxton y Pearson, 2017). Aunque existen intentos de estandarización de esta herramienta (Thokala *et al.*, 2016), es poco realista pensar que el método se convierta en el nuevo estándar para analizar el valor de innovaciones médicas.

VI. CONCLUSIONES

Los avances tecnológicos están contribuyendo a mejorar la salud de la población. Pero el alto coste de las nuevas intervenciones médicas supone un importante reto para los sistemas sanitarios, que deben facilitar el acceso de los pacientes a la innovación, al tiempo que garantizan la sostenibilidad. La búsqueda del valor se ha convertido en el objetivo común de todos los agentes del sistema, definiendo valor como *la mejora del resultado en términos de salud para los pacientes por cada euro gastado*.

Los sistemas sanitarios basados en el valor deben perseguir los siguientes objetivos:

1. El pago por una intervención debe estar relacionado con el valor que proporciona para los pacientes.
2. Deben medirse sistemáticamente todos los costes y, sobre todo, los resultados de todas las intervenciones. El desarrollo de las tecnologías de la información puede ayudar a conseguir este objetivo.

3. El objetivo debe ser medir los resultados de salud relevantes para los pacientes, compararlos y utilizarlos en las decisiones de priorización. Además, es preciso estandarizar y sistematizar la medida de dichos resultados.

4. El concepto de valor es prácticamente equivalente al de eficiencia, un concepto que no es sinónimo de ahorro, y que debe centrarse en la atención integral del cuidado sanitario, con un horizonte temporal suficientemente amplio.

5. El análisis coste-efectividad, con sus limitaciones, con toda probabilidad, la mejor herramienta para determinar el valor comparado de diferentes intervenciones sanitarias, desde una perspectiva social que tenga en cuenta el coste de oportunidad.

6. Priorizar con base en la efectividad no garantiza la eficiencia del sistema. Existen intervenciones muy efectivas y de bajo valor, e intervenciones muy poco efectivas y de alto valor.

7. Debido a sus limitaciones, en especial al hecho de ignorar el coste de oportunidad, es improbable que las nuevas herramientas de medida del valor, tales como los «marcos de valor» o los análisis de decisión multicriterio se adopten formalmente como métodos para medir el valor de las innovaciones médicas.

8. Para tomar decisiones basadas en la eficiencia es necesario definir un valor umbral que refleje lo que la sociedad está dispuesta a pagar por una nueva intervención. A menudo, junto al coste-efec-

tividad, será necesario considerar, además, otros factores, que reflejen también las preferencias sociales.

9. Las decisiones sobre desinversión también deben estar basadas en la eficiencia. Es preciso analizar las oportunidades derivadas de intervenciones sanitarias que se encuentran en el cuadrante III del plano coste-efectividad.

10. El hecho de que los fármacos sean las tecnologías mejor evaluadas y aquellas sobre las que resulta más sencillo tomar decisiones no debe ser una justificación para no evaluar sistemáticamente la eficiencia de todos los componentes del sistema.

11. Cuando los recursos sanitarios son escasos, una parte de ellos debe dedicarse a la evaluación.

12. En España, la implantación de un modelo de financiación y utilización de intervenciones sanitarias que considere también la eficiencia podría contribuir a mejorar la previsibilidad, la consistencia y la transparencia de las decisiones, así como la confianza de los ciudadanos.

NOTAS

(*) Universidad Autónoma de Madrid.

(**) Universidad Carlos III de Madrid.

(1) ICER Institute <https://icer-review.org/methodology/icers-methods/icer-value-assessment-framework/>

(2) Drug Abacus <https://drugpricinglab.org/tools/drug-abacus/>

(3) NCNN Evidence Blocks <https://www.nccn.org/evidenceblocks/>

BIBLIOGRAFÍA

- ANGELIS, A. y KANAVOS, P. (2017). Multiple Criteria Decision Analysis (MCDA) for evaluating new medicines in health technology assessment and beyond: the advance value framework. *Soc Sci Med*, 188, pp. 137-156.
- BASCH E. (2017). Patient-reported outcomes. Harnessing patients' voice to improve clinical care. *N Engl J Med*, 2017, pp. 105-108.
- BAUMHAUER, J. F. (2017). Patient-reported outcomes. Are they living up to their potential? *N Engl J Med*, 377, pp. 6-9.
- BERWICK, D. M. y HACKBARTH, A. D. (2012). Eliminating waste in the US health care. *JAMA*, 307, pp. 1513-1516.
- BOTTOMLEY, A., JONES, D. y CLASSENS, L. (2009). Patient-reported outcomes: assessment and current perspectives of the guidelines of the Food and Drug Administration and the reflection paper of the European Medicine Agency. *Eur J Cancer*, 45, pp. 347-353.
- BROWNE, J. P., STEFAN, J. C. y SMITH, S. (2017). Using patient-reported outcome measures to improve health care. Time for a new approach. *Med Care*, 10, pp. 901-904.
- CAMPILLO-ARTERO, C., PUIG-JUNOY, J., CULYER, A. J. (2018). Does MCDA trump CEA? *Appl Health Econ Health Policy*, 16, pp. 147-151.
- CHANDRA, A., SHAFRIN, J. y DHAWAN, R. (2016). Utility of cancer value frameworks for patients, payers, and physicians. *JAMA*, 315, pp. 2069-2070.
- CHERNY, N. I., DAFNI, U. y BOGAERTS, J., LATINO, N. J., PENTHEROUAKIS, G., DOUILLARD, J. Y. et al. (2017). ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*, 28, pp. 2340-2366.
- COLLINS, F. S. y VARMUS, H. (2015). A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med*, 372, pp. 793-794.
- COULTER, A. (2017). Measuring what matters to patients. *BMJ*, 356.
- DILLA, T., LIZAN, L., PAZ, S., GARRIDO, P., AVENDAÑO, C., CRUZ-HERNÁNDEZ, J. J. et al. (2016). Do new cancer drugs offer good value for money? The perspectives of oncologists, health care policy makers, patients and the general population. *Pat Pref Adherence*, 10, pp. 1-7.
- DILLON, A. y LANDELLS, L. J. (2018). NICE, the NHS, and cancer drugs. *JAMA*, 319, pp. 767-768.
- ELLIS, L. M., BERNSTEIN, D. S., VOEST, E. E., BERLIN, J. D., SARGENT, D., CORTÁZAR, P. et al. (2014). American Society of Clinical Oncology perspective: raising the bar for the Clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol*, 32, pp. 1277-1280.
- GANDHI, G. Y., MURAD, M. H., FUJIYOSHI, R. J., MULLAN, R. J., FLYNN, D. N., ELAMIN, M. B. et al. (2008). Patient-important outcomes in registered diabetes trials. *JAMA*, 299, pp. 2543-2549.
- GARCÍA LORENZO, B., VALLEJO-TORRES, L., TRUJILLO-MARTÍN, M. M. et al. (2015). Evaluación económica busca umbral para apoyar la toma de decisiones. *Rev Esp Salud Pública*, 89, pp. 537-544.
- GNANASAKTHY, A., MORDIN, M., CLARK, M., DEMURO, C., FEHNEL, S. (2012). A Review of patient-reported outcome labels in the United States: 2006 to 2010. *Value Health*, 15, pp. 437-442.
- GNANASAKTHY, A., MORDIN, M., EVANS, E., DOWARD, L., DEMURO, C. (2017). A Review of patient-reported outcome labeling in the United States (2011-2015). *Value Health*, pp. 420-429.
- INSTITUTE FOR CLINICAL AND ECONOMIC REVIEW (2017). *Overview of the ICER assessment framework and update for 2017-2019*. Recuperado el 5 de noviembre 2018, de: <http://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/06/ICER-value-assessment-framework-Updated-050818.pdf>
- INSTITUTE OF MEDICINE. (2009). *Initial National Priorities for Comparative Effectiveness Research*. Washington, DC: National Academic Press.
- LAUPACIS, A., FEENY, D., DETSKY, A. S. y TUGWELL, P. X. (1992). How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *Can Med Assoc J*, 146, pp. 473-481.
- LEE T. H. (2010). Putting the value framework to work. *N Engl J Med*, 363, pp. 2481-2483.
- LLANO, J. DEL, SACRISTÁN, J. A., GARCÍA, J. L. y DILLA, T. (2016). Oportunidades y retos del uso de datos de la vida real en el sistema sanitario español. En J. LLANO, J. A. SACRISTÁN, T. DILLA y J. L. GARCÍA (eds.), *Datos de la vida real en el sistema sanitario español*. Fundación Gaspar Casal, pp. 23-37.
- LOBO, F. (2016). *Análisis y práctica de las políticas de precios y financiación de los medicamentos*. Incluye textos de F. SCOTT MORTON, M. KYLE y P. DANZON. Madrid: Springer Healthcare.
- (2017). *La economía, la innovación y el futuro del Sistema Nacional de Salud*. Madrid: Funcas.
- MCCABE, C., BERGMANN, L., BOSANQUET, N., ELLIS, M., ENZMANN, H., VON EULER, M., JONSSON, B. et al. (2009). Market and patient access to new oncology products in Europe: a current multidisciplinary perspective. *Ann Oncol*, 20, pp. 403-412.
- McMAHON, L. F. y CHOPRA, V. (2012). Health care cost and value. *JAMA*, 307, pp. 671-2.
- MULLARD, A. (2018a). FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov*, 17, pp. 81-85.
- (2018b) EMA recommended 35 new drugs in 2017. *Nat Rev Drug Discov* 2018, 17, p. 86.
- NELSON, A. L., COHEN, J. T., GREEBERG, D., KENT, D. M. (2009). Much cheaper, almost as good: decrementally cost-effective medical innovation. *Ann Intern Med*, 151, pp. 662-667.
- NEUMANN, P. J. (2018). QALYs in 2018. Advantages and concerns. *N Engl J Med*, 24. Publicado online.
- NEUMANN, P. J. y COHEN, J.T. (2017). ICER's revised value assessment framework for 2017-2019: a critique. *Pharmacoeconomics*, 35, pp. 977-980.
- NEUMANN, P. J., COHEN, J. T., WEINSTEIN, M. C. (2014). Updating cost-effectiveness. The curious resilience of the \$50,000-per-QALY threshold. *N Engl J Med*, 371, pp. 796-7.
- NICE (2009). *Appraising life-extending, end of life treatments*. NICE.
- PAULDEN, M. (2017). Recent amendments to NICE's value-based assessment of health technologies: implicitly inequitable? *Exp Rev Pharmacoecon Out Res*, 3, pp. 239-242.
- PORTER, M. E. (2009). A strategy for health care reform. Towards a value-based system. *N Engl J Med*, 361, pp. 109-112.
- (2010). What is value in health care? *N Engl J Med* 2010, 363, pp. 2477-2481.
- PORTER, M. E., LARSSON, S. y LEE, T. H. (2016). Standardizing patient outcomes measurement. *N Engl J Med*, 374, pp. 504-6.
- ROCKE, D., BEUMER, H. W., TAYLOR, D. H., THOMAS, S., PUSCAS, L., LEE, W. T. (2014). Physician and patient and caregiver health attitudes and their effect of Medicare Resource Allocation for patients with advance cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 140, pp. 497-503.

SACRISTÁN J. A. (2011). Medicina centrada en el paciente e investigación de la efectividad comparada. <i>Med Clin</i>, 136, pp. 438-440. — (2013). Patient-centered medicine and patient-oriented research: improving health outcomes for individual patients. <i>BMC Med Inform Decis Making</i>, 13(6). — (2017). Evidencias y preferencias: la revolución de los macrodatos (<i>big data</i>) en los sistemas sanitarios. <i>Revista de Occidente</i>, 436, pp. 73-83. — (2018). Improving health care value by considering cost-effectiveness. <i>JAMA</i>, 320, p. 1287. SACRISTÁN, J. A., AGUARÓN, A., AVENDAÑO-SOLÁ, C., GARRIDO, P., CARRIÓN, J., GUTIÉRREZ, A. <i>et al.</i> (2016). Patient involvement in Clinical research: why, when and how. <i>Pat Pref Adherence</i>, 10, pp. 631-640. SACRISTÁN, J. A., OLIVA, J., DEL LLANO, J., PRIETO, L., y PINTO, J. L. (2002). ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? <i>Gac Sanit</i>, 16, pp. 334-343. SACRISTÁN, J. A., ORTÚN, V., ROVIRA, J., PRIETO, L., y GARCÍA-ALONSO, F. (2004). Evaluación económica en medicina. <i>Med Clin</i>, 122, pp. 379-382.	SCHNIIPER, L. E., DAVIDSON, N. E., WOLLINS, D. S., BLAYNEY, D. W., DICKER, A. P., GANZ, P. A. <i>et al.</i> (2016). Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. <i>Journal of Clinical Oncology</i>, (34)24, pp. 2925-2934 SCHWARTZ, A. L., LONDON, B. E., ELSHAUG, A. G., CHERNEW, M. E., McWILLIAMS, J. M. (2014). Measuring low-value care in medicine. <i>JAMA Intern Med</i>, 174, pp. 1067-1076. SCULPHER, M., CLAXTON, K., PEARSON, S. D. (2017). Developing a value framework: the need to reflect the opportunity cost of funding decisions. <i>Value Health</i>, 20, pp. 234-239. SIMOENS, S. (2010). How to assess the value of medicines? <i>Frontiers Pharmacol</i>, 1, pp. 1-8. SOTO, J., SACRISTÁN, J. A. y GALENDE, I. (1998). Estudios naturalísticos para valorar la efectividad de los medicamentos tras su comercialización: ¿por qué, cuándo y cómo? <i>At Prim</i>, 22, pp. 182-185. THOKALA, P., DEVLIN, N., MARSH, K., BALTUSSEN, R., BOYSEN, M., KALO, Z. <i>et al.</i> (2016). Multiple Criteria Decision Analysis for health care decision making. An introduction:	Report 1 of the ISPOR MCDA emerging good practices task force. <i>Value Health</i>, 19, pp. 1-13. TSEVAT, J. y MORIATES, C. (2018). Value-based health care meets cost-effectiveness analysis. <i>Ann Intern Med</i>, 169, pp. 329-332. TSEVAT, J y MORIATES, R. (1973). Critical ratios and efficient allocation. <i>J Public Econ</i>, 2, pp. 147-157. UBEL, P.A. (2003). What is the Price of life and why doesn't it increase at the rate of inflation? <i>Arch Intern Med</i>, 163, pp. 1637-1641. VALLEJO-TORRES, L., GARCÍA-LORENZO, B. y SERRANO-AGUILAR, P. (2018). Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. <i>Health Econ.</i>, 27, pp. 746-761. WASHINGTON, A. E. y LIPSTEIN, S. H. (2011). The patient-centered outcomes research institute. Promoting better information, decisions, and health. <i>N Engl J Med</i>, 365, p. e31. WEINSTEIN, M. C. y STASON, W. B. (1977). Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. <i>N Engl J Med</i>, 296, pp. 716-721.
---	--	--