Peso relativo de las variables evaluadas mediante los informes de posicionamiento terapéutico en **la decisión de financiación** y precio de medicamentos oncológicos y oncohematológicos en España

Autores:

Bordoy Coma-Cros C
Cruz Arrioja JC
Manau Vilalta M
Castillo Gutiérrez C
Vázquez Roso M

Gracias a Isabel de la Paz por sus contribuciones.

AliraHealth

Resumen

La decisión de financiación y fijación de precio de un nuevo medicamento en España se basa en los criterios establecidos en la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios (Real Decreto 1/2015) (LGURM) y la evidencia clínica, el valor económico del medicamento y su posicionamiento resumidos en el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT). A pesar de un marco de decisión claro, el peso de los diferentes factores utilizados no es transparente.

El objetivo del estudio es entender como el precio ideal del laboratorio se ve impactado por los distintos factores utilizados en la decisión de financiación para la primera indicación de medicamentos oncológicos y oncohematológicos. Para ello, partiendo de la LGURM y de la información contenida en los IPT, se han desarrollado hipótesis respecto a la relación entre las distintas variables consideradas y el precio ideal del laboratorio. Después se han analizado estadísticamente mediante las pruebas de Wilcoxon o Kruskal-Wallis.

A pesar de que el proceso es complejo y heterogéneo, los hallazgos del análisis indican que el beneficio clínico adicional es un criterio clave y estadísticamente significativo en el proceso de toma de decisiones. Aunque no existe una relación estadísticamente significativa entre el peso del resto de factores a la hora de predecir los resultados de financiación y precio, sí que se observan tendencias entre determinadas variables y el precio reembolsado. El desarrollo de una metodología más estructurada, transparente y predecible, que refleje las prioridades marcadas en la LGURM, ayudaría a fomentar la comunicación y fijación de expectativas entre los agentes involucrados. A pesar de la limitación de la muestra, estos resultados pueden servir como punto de partida para fomentar un diálogo que promueva la transparencia y estructuración del proceso de evaluación y financiación de medicamentos en España.

Palabras clave: Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, Informe de Posicionamiento Terapéutico, oncología, oncohematología, financiación, fijación de precio, precio financiado.

Abstract

The pricing & reimbursement (P&R) decision for a new drug in Spain is based on the criteria set in the Law on Guarantees and Rational Use of Medicinal Products (LGURM) (RD 1/2015) and the clinical evidence, economic value, and positioning of the new drug summarized in the Therapeutic Positioning Report (TPR). Despite a clear framework, the weight of the different factors on P&R decisions is not transparent.

This study aims to understand how companies' target price is impacted by the different variables leveraged during the funding decision-making process for oncology and onco-hematology's first indication. Based on LGURM and TPRs, hypotheses regarding the relationship between different variables and the expected price have been developed. Then, those have been statistically analyzed using the Wilcoxon or Kruskal-Wallis tests.

Although the process is complex and heterogeneous, the findings show that the additional clinical benefit is a statistically significant criterion in the decision-making process. Moreover, although there is no statistically significant relationship between other factors when predicting P&R results, there are interesting trends. A more structured, transparent, and predictable methodology considering LGURM priorities would help set expectations and communicate among the stakeholders involved. Although the limited sample, the results can serve as a starting point to increase transparency and process structuring that encourages a fluid dialogue in evaluating and financing drugs in Spain.

Keywords: Law on Guarantees and Rational Use of Medicinal Products, Therapeutic Positioning Report, oncology, onco-hematology, reimbursement, price setting, reimbursed price.

Introducción

En relación a la financiación de un nuevo medicamento, el RD 1/2015 de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios (LGURM)[1] establece los siguientes criterios: 1) gravedad, duración y secuelas de las distintas patologías para las que resulten indicados; 2) necesidades específicas de ciertos colectivos; 3) valor terapéutico y social del medicamento y beneficio clínico incremental del mismo teniendo en cuenta su relación coste-efectividad; 4) racionalización del gasto público destinado a prestación farmacéutica e impacto presupuestario en el Sistema Nacional de Salud (SNS); 5) existencia de medicamentos u otras alternativas terapéuticas para las mismas afecciones a menor precio o inferior coste de tratamiento, y 6) grado de innovación del medicamento.

Desde su implementación en 2012, los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) tienen el objetivo de presentar la información relevante para posicionar un nuevo medicamento, o indicación, en el algoritmo de tratamiento de una determinada patología, basándose en la evidencia científica y, desde 2020, también en su coste-efectividad[2], si bien esto último se encuentra aún en proceso de pilotaje. El resultado de dicho informe se ha convertido en una pieza clave en el proceso de fijación de precio y de las condiciones de financiación de los medicamentos incluidos en la cartera de prestaciones farmacéuticas del SNS[2].

Por otro lado, en 2013, a efectos de precios de referencia internacionales, el Ministerio de Sanidad introdujo un sistema dual de precio marcando un precio financiado para los proveedores públicos del SNS menor que el precio visible (precio notificado). De esta forma, el precio financiado no es visible para los agentes internacionales, con lo que el SNS se beneficia de un precio menor sin perjudicar el potencial de precio del medicamento en otros países.

En los últimos años ha habido una gran evolución en cuanto a la aplicación de los criterios de la LGURM, pero aún con la implementación del sistema de IPT y precios duales, el acceso a nuevos medicamentos se puede considerar un problema: solo el 53 % de los medicamentos aprobados a nivel europeo por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) entre 2017 y 2020 fueron financiados en España[3]. Dicha situación se agrava en el caso particular de la oncología, donde solo tres de las ocho aprobaciones a nivel europeo en 2019 fueron reembolsadas en nuestro país[3]. En 2021, el 45 % de las 22 nuevas indicaciones oncológicas negociadas con el Ministerio quedaron excluidas de financiación, mientras que el 36 % fueron aprobadas y el 18 % quedaban pendientes de resultado[4]. En la primera mitad del 2022 se observa una mejora con respecto al 2021: se han evaluado 31 nuevas indicaciones y un 41 % han sido aprobadas, un 13 % están pendientes de resolución y un 44 % han quedado excluidas de financiación[4]. Por otro lado, el proceso desde la aprobación de la EMA hasta la comercialización en España también sufre retrasos significativos, con una media de 469 días para medicamentos oncológicos[3].

Cabe destacar que estas limitaciones también se deben a otros agentes involucrados en el proceso, como los laboratorios. En este sentido, las incertidumbres causadas por el diseño de los estudios pivotales por parte de los laboratorios (p. ej., fase II, con un único grupo) o de sus expectativas de precio, así como el hecho de solicitar precio al cabo de cierto tiempo después de la aprobación de la EMA, pueden causar estos retrasos y limitaciones en el acceso al mercado.

Objetivos y Alcance

El objetivo es realizar un estudio observacional retrospectivo para entender los principales factores que influenciaron las decisiones de financiación y fijación de precio en la primera indicación de medicamentos oncológicos y oncohematológicos, midiendo la relación entre la aplicación de estos factores y la expectativa de precio del laboratorio.

Estas variables incluyen principalmente aquellas relacionadas con el diseño del ensayo clínico, con los resultados de eficacia y con aspectos relacionados con las características propias del medicamento y su comercialización en España.

La muestra analizada abarca todo aquel medicamento oncológico u oncohematológico con un IPT publicado entre el 2013 y el 2022 para su primera indicación. El estudio se ha basado en estos fármacos porque la equivalencia en los criterios clínicos utilizados en esta área permite la comparación de resultados entre distintas indicaciones.

Metodología

La metodología para realizar este estudio se basó en diferentes pasos.

Definición de variables e hipótesis a analizar

En base a los criterios contemplados en la LGURM y en la información contenida en los IPT, se identificaron las variables a analizar para entender su impacto en el precio financiado (Tabla A1), así como la forma de medir varias de ellas:

> Designación de medicamento huérfano.

> Diseño y resultados del ensayo clínico:

- Para evaluar los resultados de eficacia, se utilizó la diferencia porcentual entre el resultado del medicamento en investigación y el grupo comparador, ya sea este activo o placebo. No se utilizaron valores absolutos de eficacia puesto que cada patología es distinta y no se pueden comparar los resultados entre sí.

> Beneficio adicional del medicamento:

- Esta variable se basó en la mejora de servicio médico prestado (Amélioration du Service Médical Rendu [ASMR])* definido en Francia por la Alta Autoridad Sanitaria (Haute Autorité de Santé [HAS]), ya que permite interpretar fácilmente la percepción de valor añadido de un medicamento comparado con las alternativas existentes.

> Condiciones especiales de financiación.

> Expectativa de precio del laboratorio:

- Para evaluar el precio del medicamento, se utilizó la diferencia porcentual entre el precio del medicamento en Alemania** en el momento del lanzamiento y el precio financiado negociado (no público) en España después de negociar con el Ministerio con el fin de evaluar la expectativa de precio del laboratorio. De ahora en adelante, esta diferencia porcentual de precio es referida como diferencial sobre el precio esperado.
- No obstante, debido a la relación directa de algunas variables con el precio en España, se hizo el análisis de algunas variables con la diferencia entre el precio notificado y financiado. De ahora en adelante, referido como diferencial de precio interno.

Utilizando también los criterios contemplados en la LGURM, se definieron una serie de preguntas para evaluar el impacto de las variables previamente definidas sobre el precio (Tabla 1).

En base a las preguntas definidas y con el fin de simplificar el análisis, se definió una hipótesis nula (H0) y una alternativa (H1) para cada variable analizada. Por definición, la hipótesis alternativa ayuda a identificar diferencias significativas entre las variables testadas, lo que ayuda a entender el peso de dicha variable sobre la diferencia de precio. Por el contrario, la hipótesis nula no determina diferencias significativas, indicando que la variable no ejerce un efecto sobre la diferencia de precio.

En vista de la disponibilidad y utilidad de otros indicadores para el estudio y teniendo en cuenta su impacto en el acceso/precio, también se definieron hipótesis alternativas no relacionadas con la LGURM para analizar el efecto de los siguientes aspectos sobre el diferencial de precio:

> Tiempo desde la aprobación de la EMA hasta el lanzamiento en España.

> Tamaño de la compañía ofertante al SNS.

> Acuerdos innovadores de financiación.

Selección de la muestra

Se evaluaron los IPT para medicamentos oncológicos y oncohematológicos publicados entre el 2013 y el 2020 para la primera indicación, resultando en una muestra inicial de 76 medicamentos. Para entender el impacto de las variables en el primer precio concedido al fármaco, a esta muestra inicial se le aplicaron los siguientes criterios de exclusión: 1) medicamento evaluado previamente para otra indicación, incluyendo otras áreas terapéuticas; 2) más de una indicación evaluada en el IPT; 3) resolución de no financiación; 4) diferentes subgrupos de poblaciones de pacientes evaluados bajo la primera indicación, y 5) precio de lanzamiento en Alemania no disponible. Tras estos criterios de exclusión, la muestra final fue de 32 medicamentos (n = 32) (Tabla A2).

Recolección de datos

Partiendo de la muestra final (n = 32) y de las preguntas previamente definidas, se extrajeron las variables previamente definidas de cada medicamento. La Tabla A1 muestra las diferentes variables recogidas y la fuente.

Análisis estadísticos

La gran mayoría de las variables fueron testadas contra la diferencia de precio. Los análisis estadísticos de las hipótesis se realizaron utilizando el programa R 4.1.2. (software de programación con enfoque al análisis estadístico).

La mayoría de los datos, exceptuando los precios y las diferencias entre estos, son datos categóricos independientes no normales. Se utilizó la prueba de Wilcoxon para analizar las diferencias entre las medias de las variables con dos categorías. Para aquellas con más de dos categorías, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. También se realizó un análisis multivariable combinando diferentes variables de forma descriptiva para identificar posibles correlaciones y tendencias entre ellas.

*El ASMR se divide en cinco categorías: ASMR I: producto innovador con beneficio terapéutico substancial, ASMR II: mejora importante en términos de eficacia y/o reducción de efectos adversos, ASMR III: mejora moderada, ASMR IV: mejora menor, ASMR V: ninguna mejora.

** En Alemania, los laboratorios son libres de fijar un precio durante los primeros 12 meses, por lo que este precio se consideró el precio ideal del laboratorio.

Tabla 1. *Criterios expuestos en la LGURM y preguntas definidas*

Criterios de la LGURM		Preguntas	Comentarios
1	**Gravedad, duración y secuelas de las distintas patologías para las que resulten indicados.**	No aplicable	> Debido a la focalización en un área terapéutica y a la imposibilidad de comparar distintas enfermedades, no se pudo definir una hipótesis para este criterio.
2	**Necesidades específicas de ciertos colectivos.**	> ¿La designación de medicamento huérfano da lugar a una menor diferencia de precio?	> Se estudió el hecho de tener designación de medicamento huérfano o no.
3	**Valor terapéutico y social del medicamento y beneficio clínico incremental del mismo teniendo en cuenta su relación coste-efectividad.**	> ¿Tiene un medicamento evaluado en un ensayo de fase III una menor diferencia de precio en comparación con un medicamento evaluado en un ensayo de fase II? > ¿Existe alguna relación entre el grupo de control (placebo o comparador activo) utilizado en el ensayo clínico y la diferencia de precio? > ¿Tiene un medicamento evaluado en un ensayo clínico con enmascaramiento doble una menor diferencia de precio en comparación con un medicamento evaluado en un ensayo clínico abierto? > ¿Un medicamento posicionado en líneas más tardías de tratamiento tiene una menor diferencia de precio en comparación con un medicamento posicionado en primera línea? > ¿Una mejor percepción de valor, basada en el ASMR (mejora del servicio médico prestado) en Francia, se traduce en una menor diferencia de precio? > ¿Tiene un medicamento evaluado en un ensayo clínico con indicadores de calidad de vida una menor diferencia de precio en comparación con un medicamento sin indicadores de calidad de vida? > ¿Cuál es el impacto en el precio de los diferentes resultados de eficacia (supervivencia global [SG], supervivencia libre de progresión [SLP] y tasa de respuesta global [TRG])?	> En este punto se estudiaron todos los indicadores referentes al diseño del ensayo clínico y a los resultados de eficacia. > No se llevó a cabo ningún estudio respecto al análisis de coste-efectividad ya que no se dispone de datos.
4	**Racionalización del gasto público destinado a prestación farmacéutica e impacto presupuestario en el SNS. SNS.**	No aplicable	> No se analizó el impacto presupuestario debido a la complejidad que supondría, ya que no se dispone de datos del número de pacientes a tratar, entre otros. > El aspecto de la racionalización del gasto público se consideró dentro del criterio 5, ya que la racionalización tiene lugar cuando existen alternativas terapéuticas.
5	**Existencia de medicamentos u otras alternativas terapéuticas para las mismas afecciones a menor precio o inferior coste de tratamiento.**	> ¿Cómo impacta la disponibilidad de alternativas terapéuticas en el mercado al precio?	> Dada la complejidad de evaluar las necesidades de ciertos colectivos, el estudio se basó solo en la presencia o no de alternativas terapéuticas (solo teniendo en cuenta lo establecido en el IPT).
6	**Grado de innovación del medicamento.**		

Resultados

Descripción de la muestra

La muestra final (n = 32) incluye medicamentos financiados para el tratamiento de 17 tipos de cáncer, el 73 % de los cuales están indicados en el tratamiento de tumores sólidos y el 27 % en tumores hematológicos. El tipo de cáncer más predominante (41 %) dentro de las indicaciones de los medicamentos de la muestra es el cáncer de pulmón de células no pequeñas o no microcítico, seguido por el melanoma (18 %) (Tabla A1). Por otro lado, se observa una mayor diferencia de precio para aquellos medicamentos para los cuales el IPT se ha publicado después del 2018.

Resultados de los análisis

La Tabla A3 muestra las hipótesis definidas para responder a las preguntas relacionadas con la LGURM, el test aplicado para cada hipótesis y los resultados (estadísticos y descriptivos).

Debido a que el estudio se centra en el área terapéutica de oncología/oncohematología y a la imposibilidad de comparar distintas enfermedades, no se pudo definir una hipótesis para el primer criterio de la LGURM, "gravedad, duración y secuelas de las distintas patologías para las que resulten indicados" (criterio 1). De igual manera, para el criterio "racionalización del gasto público destinado a prestación farmacéutica e impacto presupuestario en el SNS" (criterio 4) no se dispone de datos públicos del análisis de impacto presupuestario ni número de pacientes a tratar, con lo que quedan excluidos del estudio.

En cuanto al estado de financiación, de la muestra inicial de 76 medicamentos, 17 obtuvieron una resolución de no financiación para la primera indicación. De estos, un 73 % obtuvieron un ASMR V en Francia (el nuevo fármaco no supone ninguna mejora con respecto a las alternativas existentes) y el 13 % un ASMR IV (mejora menor).

Para los medicamentos financiados, un hallazgo interesante es que el valor clínico que aporta el nuevo medicamento (evaluado en base a la mejora del servicio médico prestado [ASMR] en Francia) sí que tiene correlación con la diferencia de precio de forma estadísticamente significativa (p = 0,045).

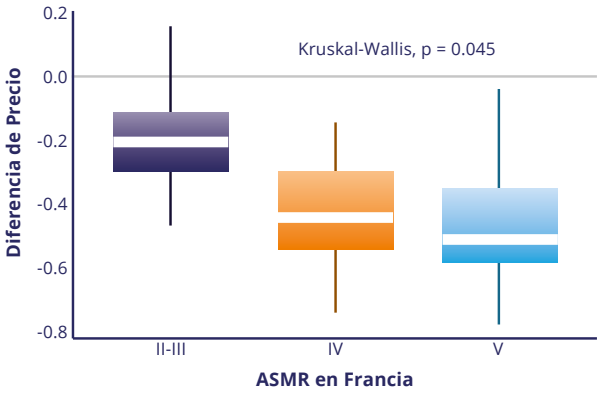

Figura 1. *Relación entre el beneficio adicional (basado en el ASMR en Francia) y la diferencia de precio*

En cuanto al diseño del estudio, se ha analizado la elección del grupo de control, el tipo de enmascaramiento y la inclusión de cuestionarios de calidad de vida y la fase del ensayo clínico. Para los tres primeros no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas (p = 0,44; p = 0,82; p = 0,44, respectivamente). No obstante, se observa una mayor diferencia de precio en aquellos medicamentos con una comparación directa en el ensayo clínico (-37 %) con respecto a aquellos que utilizan placebo como grupo de control. Asimismo, se observa una mayor diferencia de precio para aquellos medicamentos que no incluyen datos de calidad de vida en el ensayo clínico (-36 % vs. -42 %).

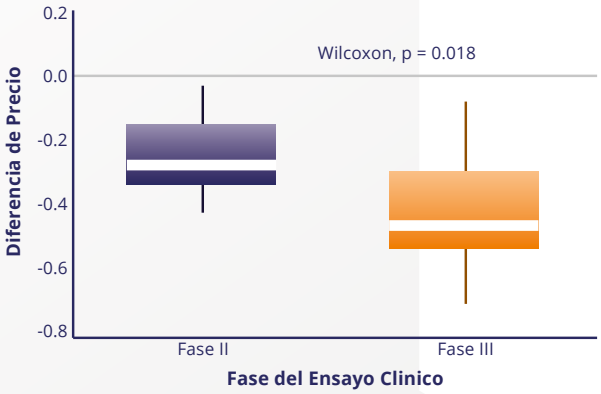

Figura 2. *Relación entre la fase del ensayo clínico y la diferencia de precio*

Otro aspecto evaluado es la fase del estudio (fase II vs. fase III). En este caso sí se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (p = 0,02), indicando que un ensayo clínico de fase II resulta en una diferencia de precio menor que uno de fase III (Figura 2).

También se observa una menor diferencia de precio no estadísticamente significativa según la línea de tratamiento: en medicamentos posicionados en líneas tardías frente a aquellos en primera línea (-39 % vs. -46 %). Este resultado indica que los medicamentos en líneas tardías alcanzan un precio de lanzamiento en España más cercano al precio ideal del fabricante (menor diferencia de precio) que los de primera línea.

En cuanto a los resultados de eficacia (SG, SLP y TRG), no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ni una tendencia clara entre estos y la diferencia de precio. Sin embargo, existe una mayor diferencia de precio para aquellos medicamentos que incluyen datos de SG (-44 % vs. -36 %) (Figura 3). Tampoco se ha encontrado una relación entre los resultados y el hecho de obtener financiación o no.

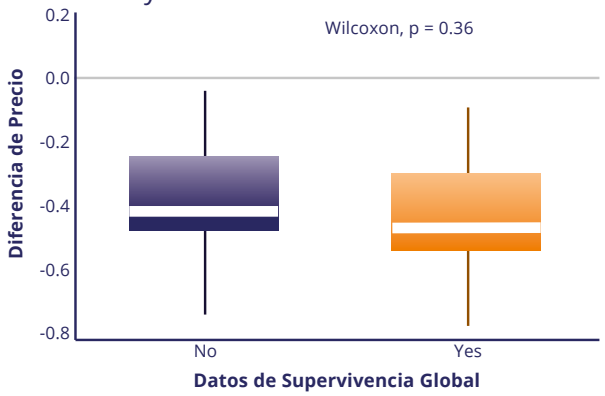

Figura 3. *Relación entre proporcionar datos de SG y la diferencia de precio*

La existencia de alternativas terapéuticas no resulta en diferencias significativas con la diferencia de precio, pero se observa una mayor diferencia de precio en aquellos medicamentos con alternativas terapéuticas (-43 % vs. -31 %).

Para los fármacos con designación de medicamento huérfano, se detecta una menor diferencia de precio (-33 %) con respecto a aquellos que carecen de dicha designación (-46 % de descuento), aunque no es estadísticamente significativa (p = 0,097) (Figura 4).

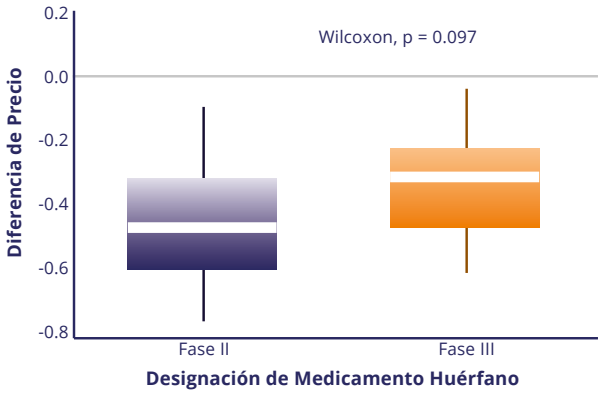

Figura 4. *Relación entre la designación de medicamento huérfano y diferencia de precio*

Respecto a las hipótesis alternativas no relacionadas con la LGURM, se detecta que, a mayor tiempo desde la aprobación de la EMA hasta el lanzamiento en España, mayor es la diferencia de precio. Sin embargo, no se observa una diferencia significativa (p = 0,17, IC = 95 %) (Figura 5).

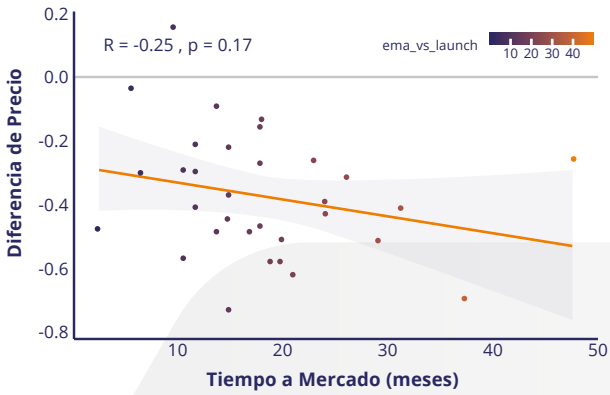

Figura 5. *Relación entre el tiempo transcurrido entre la aprobación de la EMA y la comercialización en España y el precio*

De igual manera, no se encuentran diferencias significativas entre el tamaño de la empresa y el precio (p = 0,71, IC = 95 %).

Tras el análisis de las variables individuales se combinaron diferentes variables de forma descriptiva para identificar posibles correlaciones y tendencias. El cruce de variables se dividió en tres categorías relacionadas con: 1) el diseño del ensayo clínico; 2) los resultados de eficacia, y 3) otros indicadores (es decir, tiempo transcurrido entre la aprobación por parte de la EMA y la fecha de comercialización en España, fecha de publicación del IPT y acuerdos especiales de financiación). Las diferentes combinaciones de variables, su razonamiento y resultados descriptivos se pueden encontrar en la Tabla A4.

Con respecto al diseño del ensayo clínico y el cruce entre el tipo de comparador y la línea de tratamiento con la diferencia de precio, vemos que la mayoría de los medicamentos en primera línea de tratamiento tienen un comparador activo en el ensayo clínico, contrario a lo que se observa en segunda y tercera línea, donde las comparaciones con placebo son más prevalentes (Figura 6).

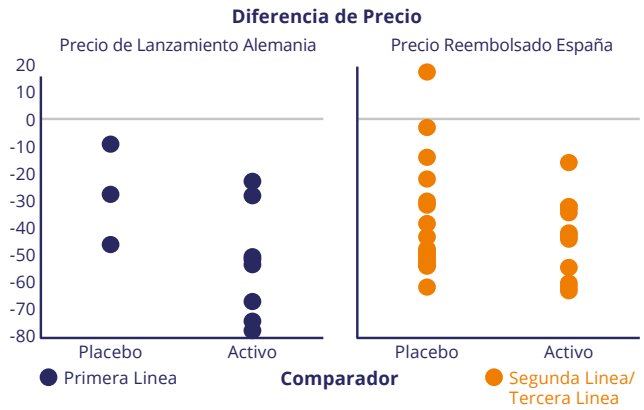

Figura 6. *Relación entre la línea de tratamiento, el tipo de comparador y la diferencia de precio*

En el cruce entre el tipo de comparador (comparador activo o placebo), la línea de tratamiento y el beneficio adicional (ASMR en Francia) con el diferencial de precio interno, no hay relación entre las variables con el precio, aunque se observa que los medicamentos con un ASMR V y un ensayo clínico con un comparador activo tienen una mayor diferencia de precio.

En relación a la categoría de resultados de eficacia, el cruce entre SG, SLP y TRG y la diferencia de precio, se observa que medicamentos con TRG y SLP menor obtienen un mayor descuento. También se ha podido identificar que medicamentos con mayor TRG no han reportado datos de SG y, por el contrario, aquellos que incluyen datos de SG tienen peores datos de TRG. Dentro de estos, los que reportan SLP tienen una mayor diferencia de precio.

Por lo que corresponde al cruce entre la SLP, el tiempo de comercialización y el beneficio adicional (ASMR en Francia) con la diferencia de precio, no se identifica ninguna relación entre las variables. Sin embargo, se observa que los medicamentos con ASMR II-III (beneficio superior a las alternativas existentes) y ASMR V (inferiores a las alternativas existentes) son lanzados al mercado antes que aquellos medicamentos con ASMR IV (similares a alternativas existentes) (Figura 7).

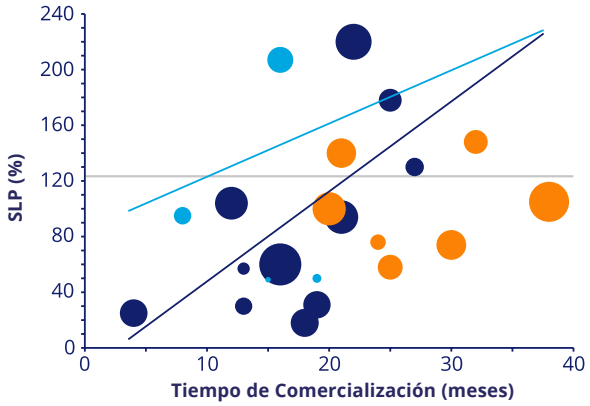

Figura 7. *Relación entre el tiempo de comercialización, la SLP, el beneficio adicional (basado en el ASMR en Francia) y la diferencia*

Dentro de la categoría de otros indicadores, el cruce entre las condiciones de financiación y la fase del ensayo clínico con la diferencia de precio España (es decir, la diferencia de precio entre el precio notificado en España y el precio financiado en España), se observa una relación entre la fase del tratamiento y el tipo de condición de financiación, ya que dos de los tres medicamentos con un ensayo clínico en fase II tienen un acuerdo económico basado en criterios clínicos.

No se han identificado relaciones entre las restricciones de acceso con el precio y el tiempo de comercialización ni con el tipo de comparador, la disponibilidad de alternativas terapéuticas y el precio financiado obtenido en España.

Discusión

La decisión de financiación y fijación de precio de un medicamento es compleja. Se basa en criterios definidos en la LGURM y en la información contenida en los IPT, que constituyen una herramienta clave en la toma de decisiones basadas en la evaluación clínica y económica del medicamento. La introducción de los IPT supuso un cambio en el sistema y actualmente son documentos de referencia útiles tanto para organismos evaluadores como para profesionales sanitarios. El Ministerio de Sanidad elaboró en 2020 un Plan para la consolidación de los Informes de Posicionamiento Terapéutico de los medicamentos en el Sistema Nacional de Salud[2] con varios objetivos, ya que aún existen áreas de mejora en el sistema.

El objetivo de este estudio consiste en evaluar el impacto de diferentes variables en la expectativa de precio del laboratorio. Observando el proceso de financiación y fijación de precio, empieza por una evaluación de la necesidad de inclusión del medicamento en la cartera básica de servicios del SNS y la elaboración del IPT.

El punto 2 de la LGURM hace referencia a las necesidades de colectivos específicos. Por lo que refiere a las necesidades de enfermedades raras, en el estudio se observa que la diferencia de precio es menor para aquellos medicamentos con designación de medicamento huérfano. Este hallazgo respalda la importancia del valor añadido al cubrir necesidades de ciertos colectivos de pacientes que padecen una enfermedad oncológica rara.

En el punto 3 de la LGURM se menciona el valor terapéutico y social del medicamento y el beneficio clínico incremental del mismo. En base al estudio, se observan diferencias estadísticamente significativas entre la mejora del servicio médico prestado (basado en el ASMR en Francia) y la diferencia sobre el precio esperado, siendo esta menor para medicamentos con una mejor percepción de valor. Esto indica que la evaluación del beneficio añadido en términos de eficacia y seguridad es un criterio clave en la toma de decisiones en España. Este hallazgo puede estar ligado a la presencia o no de alternativas terapéuticas. En este sentido, los medicamentos con alternativas terapéuticas tienen un precio más lejano del precio ideal del fabricante, probablemente debido a una menor disponibilidad del Ministerio a pagar precios superiores a dichas alternativas en base a la percepción del valor del medicamento. La percepción del valor o la mejora del servicio médico prestado también se ve reflejada en la decisión de no financiación, ya que el 73 % y el 13 % de los medicamentos no financiados de la muestra inicial (n = 76) obtuvieron un ASMR V y ASMR IV, respectivamente, en Francia. Esto podría indicar que parte del problema de los medicamentos no financiados está en su capacidad de demostrar el valor añadido.

Los medicamentos en líneas tardías alcanzan un precio más cercano al precio ideal del fabricante que los de primera línea, lo cual podría deberse a que satisfacen una mayor necesidad no cubierta y/o a que tratan una menor población de pacientes. Asimismo, el hecho de que los medicamentos en líneas tardías tengan más comparaciones contra placebo podría deberse a la falta de competidores en líneas tardías y a un mayor grado de aceptación a esta comparativa por parte del Ministerio.

También se observa una relación entre el tipo de comparador, la mejora del servicio médico prestado (ASMR en Francia) y el precio, el cual se aleja del precio ideal para medicamentos con un ensayo clínico con comparación directa, que suelen conseguir un ASMR V (ninguna mejora). Esto podría deberse a que, al tratarse de una comparación directa, se observa claramente la no superioridad del medicamento nuevo y lleva a un precio más bajo. También es posible que el uso de un comparador activo sea indicador de la existencia de un tratamiento estándar y que, en algunos casos, la falta del mismo indique una situación de laguna terapéutica (ausencia de tratamientos eficaces), lo que favorece la financiación.

La fase del ensayo es otra variable que tiene impacto en el precio y de forma estadísticamente significativa. Sin embargo, los resultados no son los previsibles, puesto que se esperaría que un ensayo clínico de fase III tuviera una menor diferencia de precio al tener una evidencia más robusta y no uno de fase II.

El hallazgo podría explicarse por la falta de alternativas terapéuticas para medicamentos lanzados con una evidencia menos robusta (fase II) y una mayor disponibilidad a pagar o a entrar en acuerdos de riesgo compartido por parte del Ministerio asumiendo parte de la incertidumbre.

Además, la carencia de un estudio de fase III podría condicionar la no financiación y es posible que los medicamentos financiados con un estudio de fase II sean precisamente una selección de aquellos que han presentado mejores resultados.

En cuanto a la decisión final de financiación y de fijación de precio, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, aunque este resultado no es incompatible con una posible correlación entre las variables. En este sentido, un mayor tiempo entre la aprobación de la EMA y la comercialización en España suele ir asociado a una mayor diferencia de precio, lo cual puede indicar que la negociación se prolonga debido a desacuerdos entre ambas partes (compañía y pagadores), a incertidumbres en el valor clínico del medicamento o a una comunicación inefectiva. La relación que se observa entre el ASMR y el tiempo es indicativa de que los medicamentos con un beneficio clínico definido consiguen negociar el precio de forma más rápida, mientras que aquellos en los que el valor es marginal suelen prolongarse más en el tiempo.

Por otro lado, se observa que hay otras variables que no tienen impacto en el precio. Este es el caso de algunos aspectos relacionados con el diseño del ensayo clínico (elección del grupo de control, tipo de enmascaramiento e inclusión de cuestionarios de calidad de vida). Tampoco se ha encontrado ninguna relación entre los resultados de eficacia (SG, SLP y TRG) entre el medicamento en investigación y el grupo de control y el precio, ni en el hecho de disponer de datos de SG o no.

Finalmente, en cuanto al tamaño del laboratorio ofertante al SNS tampoco se observa ninguna relación, lo que puede indicar que la experiencia o el número de medicamentos que lanza un laboratorio al mercado no tiene impacto directo en el precio obtenido.

Otro punto a destacar es que la mayoría de los medicamentos tienen descuentos medio-altos (de -78% a 16%) en comparación con el precio libre alemán, lo que indica que la predisposición para pagar en España es inferior a la expectativa de precio del laboratorio, por lo que las compañías deberían ajustar sus ofertas y alinearlas con las expectativas del Ministerio.

Después de haber realizado el estudio, cabe destacar que en los IPT analizados no se deja constancia clara de la necesidad del nuevo medicamento. Sin embargo, este aspecto se ha introducido en el plan Red de Evaluación de Medicamentos en el SNS (REvalMed), lo que podría suponer un avance para poder empezar a crear un marco transparente en la evaluación y el acceso.

Además, no siempre existe consistencia en la manera de presentar los resultados. Tal y como se especifica en el Plan para la consolidación de los Informes de Posicionamiento Terapéutico de los medicamentos en el Sistema Nacional de Salud[2], es necesario un claro posicionamiento del medicamento especificando la eficacia y la seguridad comparativa. Sin embargo, en este sentido y como se ha mencionado anteriormente, la mejora del servicio médico prestado (basado en el ASMR de Francia) sí que impacta en el precio, lo cual es indicativo de que, aunque no sea de una forma estandarizada, la eficacia y la seguridad comparativa sí que se tienen en cuenta.

Considerando el análisis y el tamaño de la muestra es complicado ver una relación clara entre la evaluación de un medicamento y la decisión de financiación y precio, ya que no existe un marco definido sobre el peso de las distintas variables en la toma de decisiones y estas se basan en un conjunto de aspectos. Hasta el momento en el que se realiza el estudio, el IPT ha sido un informe con un enfoque clínico. Sin embargo, la creación de REvalMed y la inclusión de análisis fármaco-económicos (coste-efectividad e impacto presupuestario) y de la valoración de la relevancia del beneficio clínico comparativo también contribuirían a este avance en la transparencia en la toma de decisiones.

Esta relación entre la evaluación de un medicamento y su precio se ve claramente en varios países con sistemas de referencia estructurados como Francia (Haute Autorité de Santé [HAS]) o Alemania (Gemeinsame Bundesausschuss [G-BA]) donde el marco de trabajo es transparente, con resultados concretos y predecibles.

Esto está alineado con la opinión de los distintos agentes, que coinciden en que un buen proceso de evaluación de tecnologías sanitarias debería garantizar la transparencia, el rigor científico, especificar de qué forma se ha llegado a la conclusión y recomendación y contar con métodos más o menos homologables a los de otras instituciones de referencia[5].

Limitaciones

Cabe resaltar que el estudio presenta ciertas limitaciones. La principal se debe al tamaño de la muestra (n = 32) y a su baja potencia estadística. Los criterios de exclusión disminuyeron en gran parte el número de medicamentos incluidos y, por lo tanto, las relaciones encontradas son indicaciones orientativas del impacto de los diferentes factores evaluados en el precio financiado en España. El tamaño de la muestra también es insuficiente a la hora de hacer análisis estadísticos complejos (p. ej., análisis de sensibilidad o análisis de regresión multivariable).

Otra limitación a destacar es la complejidad y heterogeneidad del proceso y la ausencia de variables importantes y con un gran peso en la fijación del precio, como el precio de las alternativas existentes (ya que no se comunica de forma pública en los informes) o los análisis de impacto presupuestario o coste-efectividad. También cabe señalar que lo que mide la variable dependiente no es el precio en sí, sino una medición de la expectativa de precio del laboratorio.

También se analiza la inclusión de cuestionarios de calidad de vida en el diseño del ensayo clínico, pero no su resultado. Adicionalmente, la muestra varía en diversos análisis por la falta de datos disponibles para algunas de las variables.

Conclusión

Con este estudio se pretendía entender el impacto de distintas variables en el precio esperado de medicamentos oncológicos y oncohematológicos. Los hallazgos indican que existe una diferencia estadísticamente significativa o relación no estadísticamente significativa entre diversas variables y la diferencia de precio esperada. En este sentido, la mejora en el servicio médico prestado (basado en el ASMR de Francia) es la variable que más claramente, y con diferencias estadísticamente significativas, se ha podido asociar con un precio más cercano a la expectativa del laboratorio, lo que indica que la evaluación del beneficio clínico es un criterio clave en la toma de decisiones. También se observan relaciones, aunque no estadísticamente significativas, entre criterios como la designación de medicamento huérfano o la línea de tratamiento. Sin embargo, no se observa relación, o se observa una relación no esperada, entre la expectativa de precio y algunas de las variables, como los resultados de eficacia o el diseño del ensayo clínico.

Teniendo en cuenta la gran complejidad del sistema y la ausencia de variables importantes en el estudio, como el precio de las alternativas existentes, en base al estudio, se concluye que no existe claridad total respecto al peso que tienen las distintas variables en las decisiones de financiación y fijación de precio, por lo que estas deberían cimentarse sobre una metodología estructurada, transparente y predecible, que refleje claramente las prioridades marcadas dentro de la LGURM. La creación de la REvalMed, con la inclusión de análisis fármaco-económicos, puede incrementar la transparencia para la toma de decisiones.

Por otro lado, el estudio está centrado en medicamentos oncológicos u oncohematológicos y sería interesante realizar el análisis teniendo en cuenta una muestra mayor, aunque los resultados pueden servir como punto de partida para fomentar una discusión sobre la estandarización del proceso de evaluación en España que ayude a aumentar la transparencia y la predictibilidad.

Referencias

1. BOE.es - Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. [Internet]. Boe.es [citado el 20 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-8343

2. Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial del SNS. Plan para la consolidación de los informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos en el sistema nacional de salud. [Internet]. 2020 [citado el 20 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/en/profesionales/farmacia/IPT/docs/20200708.Plan_de_accion_para_la_consolidacion_de_los_IPT.actCPF8Julio.pdf

3. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2021 Survey. [Internet]. Abril 2022 [citado el 20 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.efpia.eu/media/676539/efpia-patient-wait-indicator_update-july-2022_final.pdf

4. Análisis interno de Alira Health.

5. El Farmacéutico Hospitales. 2022;223. Disponible en: https://www.elfarmaceuticohospitales.es/biblioteca/item/download/735_b08a860bb7a259901cf0d5d7301bb2c3

6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informes de posicionamiento terapéutico. [Internet]. [Consultado el 20 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/informes-de-posicionamiento-terapeutico/

Otras fuentes utilizadas

- Ministerio de Sanidad. BIFIMED: buscador situación financiación medicamentos [Internet]. Gob.es [consultado el 20 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do

- Haute Autorité de Santé (HAS). [Internet]. [Acceso el 20 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.has-sante.fr/

- Clinicaltrials.gov. [Internet]. [Consultado el 19 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/home

- NAVLIN by Eversana. [Internet]. [Consultado el 20 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://data.navlin.com/alspc/#!/

Apéndice

Tabla A1. *Variables recogidas, descripción y fuentes*

Categoría	Variable	Descripción (fuente)
Medicamento	Marca	Nombre comercial del medicamento (IPT)
	Principio activo	Principal principio activo del medicamento (IPT)
	Indicación	Indicación terapéutica evaluada (IPT)
	Designación de medicamento huérfano	Si el medicamento tiene o tenía designación de medicamento huérfano en el momento de desarrollo del IPT (EMA)
	Fecha de aprobación por la EMA	Fecha de aprobación del medicamento si incluye la indicación que se está evaluando en el IPT, si no, la fecha de aprobación de la indicación (EMA)
	Fecha de publicación del IPT	Fecha en la que se publicó el IPT (IPT)
	Fecha de lanzamiento	Fecha de lanzamiento en España (Bifimed)
	Tiempo de comercialización	Diferencia, en meses, entre la fecha de aprobación de la EMA y la fecha de lanzamiento en España
	Línea de tratamiento	Línea de tratamiento evaluada (IPT)
Diseño y resultados del ensayo clínico	NCT	Código identificador del ensayo clínico (clinicaltrials.gov/IPT)
	Fase	Fase del ensayo clínico (clinicaltrials.gov/IPT)
	n	Número de participantes en el ensayo clínico (clinicaltrials.gov)
	Aleatorización	Tipo de aleatorización utilizada para asignar a los participantes (clinicaltrials.gov)
	Enmascaramiento	Tipo de enmascaramiento utilizado para mantener oculta la asignación del grupo de estudio (clinicaltrials.gov)
	Grupos	Número de grupos o subgrupos de participantes (clinicaltrials.gov)
	Tipo de comparador	Si el ensayo clínico compara dos terapias entre sí, o con el estándar terapéutico o placebo (clinicaltrials.gov)
	Calidad de Vida	Disponibilidad, Sí o No, de resultados de calidad de vida (clinicaltrials.gov)
	Supervivencia global (SG)	Resultado para la diferencia entre el grupo control y tratamiento en SG (clinicaltrials.gov)
	Supervivencia libre de progresión (SLP)	Resultado del medicamento en SLP (clinicaltrials.gov)
	Tasas de respuesta global (TRG)	Resultado del medicamento en tasa de respuesta global (clinicaltrials.gov)
Valor terapéutico	ASMR en Francia	Nivel de ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) en Francia como medida de valor terapéutico añadido o mejora en el beneficio de la estrategia terapéutica (has-sante.fr)
Condiciones de financiación	Condiciones especiales de financiación	Disponibilidad y tipo de condiciones especiales de financiación, económica o económica basada en criterios clínicos (Bifimed)
Precios	Precio de lanzamiento en Alemania	Precio de lanzamiento en Alemania antes de negociaciones AMNOG (NAVLIN by Eversana)
	Precio notificado en España	Precio público, notificado, en España (NAVLIN by Eversana)
	Precio financiado en España	Precio no público, financiado, en España (Portalfarma)
Diferencia de precios	Diferencia de precio	Diferencia de precio entre el precio de lanzamiento en Alemania y el precio financiado en España
	Diferencia de precio ES	Diferencia de precio entre el precio notificado en España y el precio financiado en España
Información de la compañía	Nombre de la compañía	Nombre de la compañía ofertante al SNS (Bifimed)
	Número de empleados	Número de empleados de la compañía ofertante al SNS (Página web de la compañía)
	Tamaño de la empresa	Tamaño de la empresa en tres categorías (pequeña, mediana y grande) por el número de empleados

Tabla A2. *Muestra incluida en el estudio*[6]

Medicamento	Principio activo	Primera indicación	Fecha de aprobación (EMA)	Fecha de publicación del IPT	Fecha de comercialización en España
Caprelsa	Vandetanib	Cáncer medular de tiroides	Feb-12	Nov-13	Mar-14
Perjeta	Pertuzumab	Cáncer de mama	Mar-13	Jun-14	Jun-14
Dacogen	Decitabina	Leucemia mieloblástica aguda	Sep-12	Ago-14	Sep-14
Stivarga	Regorafenib	Cáncer colorrectal	Ago-13	Mar-15	Feb-15
Kadcyla	Trastuzumab emtansina	Cáncer de mama	Nov-13	Jul-15	Jun-15
Cyramza	Ramucirumab	Cáncer gástrico	Dic-14	Dic-15	Ene-16
Gazyvaro	Obinutuzumab	Leucemia linfocítica crónica	Jul-14	Dic-15	Nov-15
Vargatef	Nintedanib	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	Nov-14	Dic-15	Dic-15
Mekinist	Trametinib	Melanoma con mutación BRAF V600	Jun-14	Abr-16	Abr-16
Lonsurf	Trifluridina/Tipiracilo	Cáncer colorrectal	Abr-16	Nov-16	Ago-16
Darzalex	Daratumumab	Mieloma múltiple	May-16	Ene-17	Dic-16
Lenvima	Lenvatinib	Cáncer de tiroides	May-15	Ene-17	Dic-16
Cabometyx	Cabozantinib	Cáncer renal	Sep-16	Jun-17	May-17
Alecensa	Alectinib	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	Fen-17	Jun-18	Mar-18
Venclyxto	Venetoclax	Leucemia linfocítica crónica	Dic-16	Ago-18	Abr-18
Tagrisso	Osimertinib	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	Feb-16	Ago-18	May-18
Zykadia	Ceritinib	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	May-15	Ago-18	Jul-18
Kyprolis	Carfilzomib	Mieloma múltiple	Nov-15	Ago-18	May-18
Onivyde	Irinotecán liposomal	Cáncer de páncreas	Oct-16	Ago-18	Jul-18
Bavencio	Avelumab	Carcinoma de células de Merkel	Sep-17	Nov-18	Sep-18
Fotivda	Tivozanib	Cáncer renal	Ago-17	May-19	Mar-19
Mylotarg	Gemtuzumab ozogamicina	Leucemia mieloblástica aguda	Abr-18	Jul-19	Jul-19
Besponsa	Inotuzumab ozogamicina	Leucemia linfoblástica aguda	Jun-17	Jul-19	Jul-19
Odomzo	Sonidegib	Carcinoma basocelular	Ago-15	Oct-19	Ago-19
Zejula	Niraparib	Cáncer de ovario	Nov-17	Oct-19	Ago-19
Yescarta	Axicabtagén ciloleucel	Linfoma células B grandes	Ago-18	Oct-19	Jul-19
Braftovi/Mektovi	Encorafenib	Melanoma con mutación BRAF V600	Sep-18	Oct-19	Sep-19
Rubraca	Rucaparib	Cáncer de ovario	May-18	Ene-20	Ene-20
Imfinzi	Durvalumab	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	Sep-18	Ene-20	Ene-20
Vizimpro	Dacomitinib	Cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación EGFR	Abr-19	Oct-20	Ago-20
Poteligeo	Mogamulizumab	Síndrome de Sézary (linfoma no Hodgkin)	Nov-18	Ago-21	Jul-21
Polivy	Polatuzumab vedotina	Linfoma B difuso de células grandes	Ene-20	Nov-21	Sep-21

Tabla A3. *Hipótesis y resultados estadísticos*

Medicamento	Hipótesis	Test	p	Descripción
Necesidades específicas de ciertos colectivos	H1: la designación de medicamento huérfano tiene un impacto en el precio **H0: la designación de medicamento huérfano no tiene impacto en el precio**	Wilcoxon	p = 0,097 (n = 32)	La hipótesis nula no puede ser rechazada. Aunque la diferencia no sea estadísticamente significativa, se observa que aquellos designados como medicamentos huérfanos tienen una menor diferencia de precio (-33 %) en comparación con los no designados como huérfanos (-46 %).
Valor terapéutico y social del medicamento y beneficio clínico incremental del mismo teniendo en cuenta su relación coste-efectividad	**H1: la fase del ensayo clínico tiene un impacto en el precio** H0: la fase del ensayo clínico no tiene impacto en el precio	Wilcoxon	**p = 0,02** (n = 32)	La hipótesis nula es rechazada, lo que indica que la fase del ensayo clínico tiene un impacto en el precio. Según los resultados del estudio, **un ensayo clínico de fase II resulta en una diferencia de precio menor que uno de fase III.**
	H1: el tipo de grupo de control en el ensayo clínico tiene un impacto en el precio **H0: el tipo de grupo de control en el ensayo clínico no tiene un impacto en el precio**	Wilcoxon	p = 0,44 (n = 32)	La hipótesis nula no puede ser rechazada. No se ha encontrado una diferencia significativa entre el tipo de comparador y el precio financiado en España. No obstante, se observa que aquellos medicamentos con una comparación directa en el ensayo clínico tienen una mayor diferencia de precio (-37 %) que aquellos que utilizan placebo como grupo de control (-29%).
	H1: el tipo de enmascaramiento en el ensayo clínico tiene un impacto en el precio **H0: el tipo de enmascaramiento en el ensayo clínico no tiene un impacto en el precio**	Wilcoxon	p = 0,82 (n = 31)	La hipótesis nula no puede ser rechazada. No hay diferencias significativas en el tipo de enmascaramiento utilizado en el ensayo clínico. Además, la diferencia entre las medias de la diferencia de precio para los ensayos clínicos con enmascaramiento doble frente a los abiertos no es relevante (-38 % vs. 40 %, respectivamente).
	H1: la línea de tratamiento del medicamento tiene un impacto en el precio **H0: la línea de tratamiento del medicamento no tiene un impacto en el precio**	Wilcoxon	p = 0,48 (n = 29)	La hipótesis nula no puede ser rechazada. La diferencia no ha sido estadísticamente significativa, aunque se observa una tendencia a financiar aquellos medicamentos en segunda línea con un precio más cercano al precio ideal del fabricante (precio de lanzamiento en España) que los medicamentos en primera línea (-39 % vs. -46 % diferencia de precio).
	H1: la percepción de valor del medicamento, medida por el ASMR en Francia, impacta en el precio H0: la percepción de valor del medicamento, medida por el ASMR en Francia, no impacta en el precio	Kruskal-Wallis	**p = 0,045** (n = 31)	La hipótesis nula puede ser rechazada, lo que indica que la percepción de valor tiene un impacto en el precio. Según los resultados del estudio, **una mejor percepción de valor (ASMR II-III) resulta en una diferencia de precio menor que una percepción de valor más baja (ASMR IV o V).**
	H1: la disponibilidad de datos de calidad de vida tiene un impacto en el precio **H0: la disponibilidad de datos de calidad de vida no tiene un impacto en el precio**	Wilcoxon	p = 0,44 (n = 30)	La hipótesis nula no puede ser rechazada. La diferencia no ha sido estadísticamente significativa, aunque se observa una tendencia a una menor diferencia de precio para aquellos medicamentos que no incluyen datos de calidad de vida en el ensayo clínico (-36 % vs. -42 %).
	H1: la disponibilidad de datos de SG tiene un impacto en el precio **H0: la disponibilidad de datos de SG no tiene un impacto en el precio**	Wilcoxon	p = 0,38 (n = 32)	La hipótesis nula no puede ser rechazada. Sin embargo, hay una diferencia relevante entre las medias de los dos grupos, siendo el grupo con datos de SG el que tiene una mayor diferencia de precio (-44 % vs. -36 %).
	H1: los resultados de SG impactan en el precio **H0: los resultados de SG no impactan en el precio**	Correlación de Spearman	p = 0,34 (n = 18)	La hipótesis nula no puede ser rechazada. No se han encontrado diferencias significativas entre los resultados de SG y el precio, aunque se observa que a una mayor diferencia de precio, mayor diferencia entre los resultados de SG del grupo de control y el grupo experimental.
	H1: los resultados de SLP impactan en el precio **H0: los resultados de SLP no impactan en el precio**	Correlación de Spearman	p = 0,92 (n = 18)	La hipótesis nula no puede ser rechazada. No se han encontrado diferencias significativas entre los resultados de SLP y el precio, aunque se observa una menor diferencia de precio a mayor SLP.
> **Existencia de medicamentos u otras alternativas terapéuticas para las mismas afecciones a menor precio o inferior coste de tratamiento** > **Grado de innovación del medicamento**	H1: la disponibilidad de alternativas terapéuticas tiene un impacto en el precio **H0: la disponibilidad de alternativas terapéuticas no tiene un impacto en el precio**	Wilcoxon	p = 0,29 (n = 32)	La hipótesis nula no puede ser rechazada. No se han encontrado diferencias significativas entre la disponibilidad de alternativas terapéuticas y el precio, pero se observa una mayor diferencia de precio en aquellos medicamentos con alternativas terapéuticas (-43 % vs. -31 %).

Nota: La hipótesis marcada en negrita es aquella que no ha podido ser rechazada después del análisis estadístico.

Tabla A4. *Combinaciones de variables y resultados descriptivos*

Categoría	Cruces		Descripción
Diseño del ensayo clínico	>Tipo de comparador >Línea de tratamiento	vs. diferencia de precio	La línea de tratamiento no parece estar relacionada con la diferencia de precio, la percepción de valor o el tipo de comparador, aunque se observa que los medicamentos con un ASMR V con un ensayo clínico con comparación directa tienen una mayor diferencia de precio.
	>Tipo de comparador >Línea de tratamiento >ASMR	vs. diferencia de precio ES	Se observa una relación entre la disponibilidad de datos de calidad de vida para medicamentos con un ASMR II-III y una menor diferencia de precio. No se ha podido sacar ninguna conclusión relacionada con el tamaño de la compañía.
	>SG >SLP >TRG	vs. diferencia de precio	Se observa que los medicamentos con una TRG y SLP menor obtienen un mayor descuento. También se ha podido identificar que los medicamentos con una mayor TRG no han reportado datos de SG y, por el contrario, aquellos que tienen datos de SG tienen peores datos de TRG. Dentro de estos, lo que reportan SLP tienen una mayor diferencia de precio.
Resultados de eficacia	>SLP >Tiempo de comercialización >ASMR	vs. diferencia de precio	Se observa que los medicamentos con ASMR II-III y ASMR V salen primero al mercado que aquellos con ASMR IV.
	>Condiciones de financiación >Fase del ensayo clínico	vs. diferencia de precio ES	Se observa una relación entre la fase del tratamiento y el tipo de condición de financiación, ya que dos de los tres medicamentos con un ensayo clínico en fase II tienen un acuerdo económico basado en criterios clínicos.
Otros indicadores	>Condiciones de financiamiento (sí o no) >Tiempo de comercialización	vs. diferencia de precio	No se han identificado relaciones entre las restricciones de acceso con el precio y el tiempo de comercialización.
	>Fecha de publicación IPT >Tiempo de comercialización	vs. diferencia de precio	Se ha identificado una tendencia no estadísticamente significativa entre la fecha de publicación del IPT y la diferencia de precio, ya que se observa una mayor diferencia de precio para aquellos medicamentos para los cuales el IPT se ha publicado después del 2018.
	>Alternativa terapéutica >Tipo de comparador	vs. diferencia de precio	No se han identificado relaciones entre el tipo de comparador utilizado en los ensayos clínicos con la disponibilidad de alternativas terapéuticas y el precio financiado obtenido en España.

Alira Health es una consultora internacional en primera línea de la transformación sanitaria. Proporcionamos un conjunto de servicios integrados para ayudar a los agentes del sector sanitario a innovar y crecer a lo largo del ciclo de vida de sus soluciones.

El acceso a mercado es una parte fundamental de nuestros servicios, desde las fases de investigación temprana hasta su llegada a los pacientes. En un entorno sanitario complejo, proporcionamos una gran variedad de soluciones que capturan la visión de todos los agentes (pacientes, pagadores, sanitarios...) para maximizar el acceso de los pacientes y el valor de las soluciones.

Alira Health fue fundada en 1999, tiene su sede en Framingham (Massachusetts, EEUU) y oficinas repartidas en EEUU y Europa, incluyendo su sede europea en Barcelona.

www.alirahealth.com

Si tiene comentarios o preguntas, no dude en contactarnos a **info@alirahealth.com**