

Artículo de opinión

A propósito de la excepcionalidad de las innovaciones farmacológicas para el cáncer

Laura Cabiedes Miragaya

Departamento de Economía Aplicada, Facultad de Economía y Empresa, Universidad de Oviedo, Asturias, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de enero de 2012
 Aceptado el 16 de abril de 2012
 On-line el 12 de junio de 2012

Palabras clave:

Tratamiento dirigido
 Oncología
 Coste-efectividad
 Equidad
 Contratos de riesgo compartido
 Incertidumbre
 Accesibilidad
 Toma de decisiones

Keywords:

Molecular targeted therapy
 Oncology
 Cost-effectiveness
 Equity
 Risk-sharing arrangements
 Uncertainty
 Accessibility
 Decision making

RESUMEN

El objetivo de este artículo es analizar cómo las innovaciones farmacológicas para el cáncer son objeto de frecuentes excepciones al proceso habitual de evaluación económica de tecnologías, así como su impacto en la regulación de estos procesos y de los contratos de riesgo compartido, particularmente utilizados en este ámbito. Con este fin se seleccionaron dos agentes representativos de los primeros tratamientos dirigidos, el trastuzumab y el imatinib, y se procedió a la revisión de algunas experiencias internacionales (Australia, Gales e Inglaterra, pioneros en la aplicación de estudios de evaluación económica de tecnologías), en especial, aunque no exclusivamente, centradas en estos dos casos. De la revisión de las experiencias se desprende que, aparte de la eficiencia, otros criterios pueden resultar particularmente relevantes en los procesos de evaluación de este tipo de innovaciones. En Inglaterra y Gales (donde, a diferencia de Australia, no se aplica la «regla de rescate»), los controvertidos procesos de toma de decisiones han llevado a la regulación de nuevos enfoques en la evaluación de estos tratamientos. Asimismo, el solapamiento de los contratos de riesgo compartido o su aplicación secuencial han llamado la atención sobre posibles problemas de inconsistencia en la toma de decisiones y de equidad en el acceso, resultando en su regulación para el conjunto del sistema. Se concluye con una referencia específica al caso español, centrada en el riesgo de profundizar en la aplicación de fórmulas micro (como los contratos de riesgo compartido) frente a macro, y se sugiere una estrategia de actuación apoyada en el recientemente aprobado Real Decreto-ley 9/2011.

© 2012 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Apropos of the exceptionality of new cancer drugs

ABSTRACT

Given that new oncology drugs are frequently involved in departures from the normal technology appraisal processes, the main objective of this article is to analyze these decision-making processes, as well as their impact on the regulation of new approaches to selecting novel drugs and the regulatory steps to deal with risk-sharing arrangements. This analysis was carried out by selecting two drugs, trastuzumab and imatinib, both agents being representative examples of the innovative targeted therapies introduced in the last decade, and by reviewing some international experiences (particularly those of Australia, England, and Wales, pioneers in the application of technology appraisals), centered mainly – but not exclusively – on these two drugs. The review of these experiences indicated that other concerns apart from efficiency are especially important in the evaluation of this type of innovations. In England and Wales (where, in contrast to Australia, the “rule of rescue” has not been adopted) the controversial decision-making processes have resulted in new approaches to the appraisal of end-of-life treatments. Moreover, overlapping or sequential risk-sharing arrangements have led to regulatory steps, paying attention to possible problems of inconsistencies in decision-making and inequalities of access. The case of Spain is critically discussed, with special emphasis on the risk of favoring the application of micro formulae (such as risk-sharing arrangements) over macro formulae. Finally, a strategy is suggested, based on the recently approved Royal Decree-law 9/2011.

© 2012 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los avances experimentados en las dos últimas décadas en la biología molecular y en el campo de la genética han sido particularmente fructíferos en oncología, con la obtención de innovaciones que acarrear un elevado coste por paciente tratado y, al mismo

tiempo, la posibilidad de mejorar la efectividad de los tratamientos o reducir los efectos adversos, y en algunos casos concretos tratar problemas no abordables previamente. En los países desarrollados, el envejecimiento de la población y el carácter hoy crónico de algunos tipos de cáncer, junto con las combinaciones de agentes o tratamientos y la ampliación de las condiciones e indicaciones, han dado lugar a una tendencia creciente del gasto, cuya financiación puede resultar difícilmente sostenible en el tiempo. El objetivo de este artículo es revisar algunas experiencias internacionales que ponen de manifiesto las frecuentes excepciones que, no obstante,

Correo electrónico: lcabie@uniovi.es

caracterizan los procesos de evaluación de este tipo de fármacos, y analizar cómo los controvertidos procesos han desencadenado cambios de calado en la regulación. Asimismo, se hace una referencia específica a posibles implicaciones para el caso español.

Revisión de experiencias: algunas excepciones a la aplicación del criterio de eficiencia

Ni siquiera en los países donde se aplican estudios de evaluación económica de nuevas tecnologías, la eficiencia constituye el único criterio para informar una decisión en este ámbito. Muchos de los criterios contemplados *ad hoc* se asocian al objetivo de la equidad, a la incertidumbre sobre la información disponible en el momento de realizar la evaluación económica y, con carácter más limitado, a la aplicación de la «regla de rescate». La financiación con fondos públicos del trastuzumab y el imatinib, ambos con *ratios* coste-efectividad incrementales (RCEI) superiores a las generalmente admitidas, constituye un buen ejemplo de excepcionalidad de alcance internacional.

Trastuzumab

En Australia se autorizó el trastuzumab en el año 2000 con indicación en el cáncer de mama metastásico en pacientes con tumores HER2 positivo, pero la RCEI fue considerada inaceptablemente alta y, dado que la empresa no accedió a rebajar el precio, su inclusión en el esquema de financiación fue rechazada en varias ocasiones. La presión política condujo a que, 15 meses después de su registro, el gobierno crease un programa financiado aparte¹. Como tratamiento adyuvante fue autorizado en 2006. La presión mediante una campaña televisiva hizo que, a pesar de las reticencias iniciales, fuese aprobada su financiación con fondos públicos². Las expectativas generadas por varios artículos publicados en octubre de 2005 en *The New England Journal of Medicine* constituyeron el caldo de cultivo de ésta y otras campañas, seguidas de medidas excepcionales, como las que se adoptaron en Francia, Gales, Inglaterra y Canadá.

En Inglaterra y Gales, para la indicación de cáncer de mama metastásico, el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) consideró que la RCEI de 37.500 £ por año de vida ajustado por calidad (AVAC), calculada por el laboratorio para trastuzumab en combinación con paclitaxel frente a sólo paclitaxel, podría estar sobreestimada, por subestimación de los AVAC³. El proceso de evaluación seguido hasta la recomendación del trastuzumab para el cáncer de mama metastásico (en 2002) fue criticado como excesivamente largo⁴, lo que sin duda influyó en los acontecimientos desencadenados en torno a su indicación para el cáncer no metastásico. La indicación del trastuzumab como tratamiento adyuvante fue objeto de una intensa campaña de prensa, con efecto sobre las decisiones políticas, hasta el punto de que en 2005 los litigios desencadenados condujeron a su provisión a algunas pacientes, aun cuando la autorización para esta indicación no había sido solicitada por el laboratorio⁵.

A finales del año 2005, el NICE introdujo un nuevo proceso de evaluación de tecnologías en paralelo al habitual, denominado *The Single Technological Appraisal*, orientado a imprimir mayor velocidad al proceso de evaluación de medicamentos indicados para situaciones graves, en particular las letales. Los cinco primeros fármacos evaluados con el nuevo proceso fueron medicamentos contra el cáncer: bortezomib, docetaxel, paclitaxel, rituximab y trastuzumab como tratamiento adyuvante, sujeto a su (posterior) autorización⁶.

Imatinib

El imatinib, el primer agente de una nueva clase de medicamentos contra el cáncer, en su indicación para la leucemia mieloide

crónica, fue objeto de aplicación de la «regla de rescate» en Australia, entendiéndose que se cumplían los cuatro requisitos necesarios: condición rara (reducido número de pacientes) y grave (con muerte prematura), inexistencia de tratamientos alternativos (la única opción con poder curativo es el trasplante de médula, sólo posible en una minoría de los pacientes), así como aportación de mejora clínica por parte del medicamento objeto de excepción⁷.

Generalmente, la «regla de rescate» en sentido estricto lleva aparejada la identificación de las víctimas⁸, frente a potenciales pacientes, incluso usuarios futuros, lo cual seguramente contribuye al rechazo de este planteamiento en numerosos países, como es el caso de Inglaterra y Gales, donde el NICE apoya su postura en la definición de la «regla de rescate» como el impulso humano de tratar de ayudar a una persona identificable cuya vida está en peligro, con independencia de los costes⁹. En su experimento seminal sobre el «efecto de la víctima identificable», Jenni y Loewenstein¹⁰ destacan, entre las causas del fenómeno, la certidumbre de desenlace fatal y el tamaño relativo del grupo de referencia respecto al número de personas en riesgo (valorando más salvar a 25 de 25 que, por ejemplo, a 25 de 50.000). Estas consideraciones contribuyen a explicar el éxito que la presión de los medios puede tener en relación con las enfermedades terminales.

En el caso del NICE, la inexistencia de tratamientos alternativos efectivos constituyó el aspecto clave de la recomendación positiva para la fase crónica de la leucemia mieloide en los pacientes con cromosoma Filadelfia positivo, inicialmente concedida tras el fallo del tratamiento con interferón alfa (1 año después, en 2003, se recomendó como tratamiento de primera línea). Razones de consistencia y de equidad, respectivamente, respaldaron su recomendación positiva para las fases acelerada y blástica, a pesar de su elevada RCEI¹¹.

El nuevo enfoque del NICE en los tratamientos para enfermedades terminales

Los fármacos para el cáncer tienen un gran peso entre las tecnologías evaluadas por el NICE, así como entre aquellas que son objeto de excepción¹². En el periodo 1999-2008, el NICE valoró 42 intervenciones sobre el cáncer, de las que 35 resultaron recomendadas y siete no, junto a otras siete recogidas en guías provisionales. De las 14 rechazadas, tres lo fueron por falta de evidencia y 11 por razones de coste-efectividad¹³. La mayoría de estas últimas, entre las que se encuentran los cinco medicamentos más costosos jamás evaluados por el NICE¹³, se recogen actualmente en contratos de riesgo compartido (CRC).

El rechazo provisional en 2008 de 6 de las 11 intervenciones mencionadas (entre ellas varios agentes para el cáncer renal metastásico) constituyó el revulsivo que condujo al nuevo enfoque con que el NICE valora actualmente los tratamientos para las enfermedades terminales. El Director Nacional del Cáncer, a partir de su aproximación a las partes interesadas, transmitió en un informe su percepción de que el valor otorgado por la sociedad al apoyo a personas próximas al final de sus vidas no quedaba adecuadamente recogido en la valoración del coste-efectividad de los medicamentos¹⁴. Como resultado, los tratamientos para las enfermedades terminales reciben actualmente un trato diferenciado. Desde el 5 de enero de 2009, los requisitos básicos que han de cumplirse para admitir excepciones son una baja esperanza de vida (generalmente menos de 24 meses), que el tratamiento permita prolongar la vida (al menos 3 meses) y que esté indicado para un reducido número de pacientes, quedando el requisito de no disponibilidad de alternativas eliminado en una versión posterior¹⁵. Entre enero y abril de 2009 se consideraron con el nuevo enfoque nueve tecnologías, todas ellas asociadas al cáncer, de las cuales tres resultaron finalmente recomendadas: dos indicaciones del sunitinib (tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales

y tumores del estroma gastrointestinal) y la lenalidomida para el mieloma múltiple¹⁶.

Los contratos de riesgo compartido como fórmula de acceso a los nuevos medicamentos contra el cáncer

Ante la incertidumbre en torno a la información disponible sobre las innovaciones farmacológicas en el momento de decidir sobre su financiación con fondos públicos, en numerosos países se han articulado CRC entre el financiador y la industria. La concurrencia de alta necesidad, elevado coste y valor incierto sitúa a los medicamentos contra el cáncer en el punto de mira de los CRC. En su versión «no cura, no se paga» admiten el reintegro del importe en caso de no arrojar los resultados pactados, o la aplicación de precios variables, acercando la RCEI al umbral considerado aceptable.

Algunas de las dificultades específicas de las innovaciones oncológicas para obtener o demostrar ganancias en salud medidas en AVAC se asocian a que la primera indicación suele ser para cáncer metastásico, y se obtienen ganancias relativamente pequeñas, normalmente cuantificadas en meses¹⁷. Además, por razones éticas, con frecuencia surgen dificultades para demostrar el impacto de las innovaciones oncológicas sobre la supervivencia global (la «regla de oro» en la medición de los beneficios clínicos en los estudios oncológicos), debido al cruzamiento de pacientes al grupo experimental y a la aplicación del criterio de intención de tratar en los ensayos clínicos (ante la detección temprana de beneficios clínicos, los pacientes inicialmente asignados al grupo de control comenzarán a ser tratados con el nuevo tratamiento, pero los resultados se analizarán en relación al grupo de pertenencia de los pacientes al inicio del ensayo, restando poder estadístico al estudio)¹⁸. Asimismo, el hecho de que la mayoría de los nuevos fármacos se aplique en combinación o en tratamientos secuenciales dificulta la asociación de la supervivencia global a un determinado tratamiento^{19,20}. Con todo, muchos estudios se basan en variables de resultado subrogadas y a corto plazo²¹.

En Inglaterra y Gales, si bien los CRC (hoy denominados *Patient Access Schemes*) habían sido previstos inicialmente con carácter excepcional, se están convirtiendo en la norma en el ámbito del cáncer, y mayoritariamente recogen innovaciones oncológicas rechazadas en su día por no resultar coste-efectivas²². Entre otras muchas cuestiones apuntadas por la British Oncology Pharmacy Association (BOPA) en un documento de posición publicado en 2008, se señala que la industria debería ofrecer estos esquemas en todo el sistema nacional de salud y no sólo a organizaciones específicas, insistiendo en que las inconsistencias en la toma de decisiones pueden acarrear problemas de equidad en el acceso²³. A petición de la BOPA, estas fórmulas han sido objeto de regulación recientemente, con vistas al establecimiento de principios claros para su implementación de modo extensivo en el sistema nacional de salud y a la definición de esquemas aceptables²².

Implicaciones para el caso español

A la preocupación generalizada en los sistemas sanitarios públicos acerca de la sostenibilidad del gasto en nuevos medicamentos contra el cáncer, desde mediados de la pasada década se suma la preocupación por el posible impacto de algunas medidas de política farmacéutica en el acceso a las innovaciones oncológicas, y empieza a centrarse la atención en si la accesibilidad es homogénea en las diferentes áreas geográficas o centros sanitarios de un determinado territorio.

En 2005, el *Informe Karolinska*, un estudio comparativo acerca de la disponibilidad y el consumo de nuevos fármacos oncológicos, indicados para cinco tipos de cáncer en 19 países europeos, señala la existencia de notables desfases temporales entre países en el acceso

y la difusión de algunas innovaciones, una vez registradas²⁴. Esta publicación, así como otras que de ella derivaron los autores posteriormente, ha sido objeto de diversas críticas, sobre todo en relación con el método aplicado²⁵⁻²⁷, por lo que no se abunda más en su contenido. No obstante, es preciso reconocer que pone sobre la mesa un problema que merece la pena analizar con rigor, de particular trascendencia en el caso español, ya que, tratándose de medicamentos hospitalarios, una cosa es la autorización de un nuevo fármaco y otra su disponibilidad por parte de los pacientes.

Si bien desde finales de 2005 la autorización de innovaciones oncológicas en la Unión Europea se rige preceptivamente por el procedimiento centralizado, el acceso a los medicamentos hospitalarios en España dependerá *de facto* de su inclusión en formularios hospitalarios, tras un proceso (en contados casos homogéneo en una comunidad autónoma) de selección y negociación de precios, a partir de precios máximos fijados para todo el estado, siempre y cuando el laboratorio haya solicitado la introducción del fármaco en nuestro mercado. Cabe romper esta secuencia excepcionalmente, permitiendo la disponibilidad en situaciones especiales²⁸. Conviene añadir que, en España, se está otorgando el carácter de financiable a la totalidad de los nuevos medicamentos oncológicos autorizados²⁹. En resumen, las comunidades autónomas parten de una oferta de medicamentos financiados (en el caso de las innovaciones oncológicas, todas las posibles) y unos precios máximos dados, fijados en un proceso en el cual hasta ahora no participan. En este marco, dada su responsabilidad en la gestión y la financiación del gasto, las comunidades autónomas o los centros hospitalarios llevan a cabo un ímproba labor de selección y negociación de las condiciones de financiación, por lo que resulta particularmente atractivo (incluso necesario) el recurso a fórmulas de corte micro (como podría ser la negociación de CRC).

La microgestión y el riesgo de la desigualdad territorial en el acceso

Cuanto menor sea el ámbito de selección y negociación de precios de los medicamentos hospitalarios, mayor será el riesgo de que surjan desigualdades en el acceso entre comunidades autónomas e incluso entre hospitales de la misma comunidad, si bien las políticas de compras centralizadas aplicadas en algunas comunidades autónomas, o más recientemente la existencia de comisiones y comités autonómicos particularmente orientados hacia tratamientos específicos, contribuyen a paliar el problema. En cualquier caso, en el ámbito autonómico, las decisiones de las comisiones de farmacia y terapéutica (CFT) se alinean entre ellas o divergen poco, debido al «efecto demostración» de tendencia alcista²⁷, por lo que es más factible que surjan desigualdades entre comunidades autónomas.

Paradójicamente, existe el riesgo de que la aplicación en nuestro sistema de fórmulas de corte micro en vez de macro, como los CRC (con una implantación aún simbólica en España), se traduzca en la pérdida de grados de equidad del Sistema Nacional de Salud (desigual acceso territorial) y en un derroche de recursos (tiempo y esfuerzo invertidos en los procesos de negociación, en muchos casos, en el ámbito hospitalario). El riesgo de la microgestión en nuestro país ya ha sido puesto de manifiesto, entre otros, por Segú³⁰. Asimismo, en un estudio sobre la priorización de fármacos oncológicos en el sistema hospitalario de Cataluña se ha puesto de manifiesto que el modelo predominante hoy en España, marcadamente determinado por criterios implícitos (como la atomización de las decisiones a nivel de hospital y las CFT operando en un entorno de gran presión) y carente de estrategias de coordinación, no está exento del riesgo de generar desigualdades de acceso²⁷. Por último, si bien no referido de manera específica a la evaluación de innovaciones oncológicas, cabe citar un reciente estudio sobre la variabilidad en la toma de decisiones por las CFT

de los hospitales españoles, cuyos resultados apuntan hacia la conveniencia de una estandarización de los métodos³¹.

Alguien tiene que poner el cascabel al gato

Frente al potencial problema de desigual acceso a las innovaciones oncológicas en virtud del territorio o incluso del hospital en que se atiende a un paciente³⁰, y las inminentes dificultades de su financiación, la estrategia que aquí se propone gira en torno al consenso en la estandarización de métodos y la coordinación de las decisiones adoptadas en las comunidades autónomas, partiendo de los activos disponibles (entre otros, los servicios de farmacia, las CFT, las comisiones y comités autonómicos de evaluación de medicamentos y diseño de procedimientos armonizados de incorporación de nuevas tecnologías, y el Grupo GÉNESIS [Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos])³². La estrategia propuesta podría ser liderada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, a través del Comité de Coste-Efectividad de los Medicamentos y Productos Sanitarios, cuya creación está prevista en el RDL 9/2011³³.

En relación con el Comité de Coste-Efectividad, el RDL 9/2011 tiene una redacción excesivamente laxa, pues se limita a asignarle un papel asesor no vinculante, mediante los informes de evaluación que en su caso emita. No obstante, permite a las comunidades autónomas influir en decisiones de gran trascendencia en su ámbito de competencias, dando cabida a la participación de sus activos y todo un «saber hacer» acumulado, si efectivamente los expertos propuestos por las comunidades autónomas responden al perfil técnico que se pretende con un comité de estas características. Partiendo de la indispensable voluntad política, a mayor transparencia en la adopción de decisiones, más factible sería el afloramiento de los valores sociales que se estimase oportuno tener en cuenta, reforzando la legitimación del proceso.

Por último, no puede obviarse que no todo es posible al mismo tiempo, y siendo realistas, aún menos en el caso del Sistema Nacional de Salud español, en el cual, a pesar de ser uno de los sistemas sanitarios pioneros en el planteamiento de la necesidad de los estudios de evaluación económica, hasta ahora éstos apenas han tenido impacto alguno, al menos de un modo formal y claro, en la toma de decisiones. Aun referida sólo al tratamiento del cáncer, la labor que están llamadas a desempeñar las autoridades sanitarias es de gran envergadura, y constituye un verdadero reto para nuestro sistema que la evaluación llegue a tener repercusión real en la atención sanitaria. Se trataría, pues, de una ímproba labor tanto técnica como de legitimación de la toma de decisiones, tan necesaria en el ámbito de las innovaciones oncológicas, donde concurren unas circunstancias muy específicas, como la aparición de fármacos donde no había alternativas terapéuticas, a precios relativamente altos y con una gran sensibilidad social.

La nueva legislación permite vislumbrar, a pesar de sus deficiencias, la posibilidad de que las comunidades autónomas participen en un proceso de toma de decisiones con particular trascendencia (económica y social) en su ámbito de competencias; que las decisiones sean informadas y no parte de un proceso opaco de fijación de precios, y que sean adoptadas con la mayor transparencia posible. En consecuencia, cabe sugerir que no sería mal comienzo seleccionar el tratamiento del cáncer como un campo prioritario de actuación, porque a la vista de experiencias que nos deberían resultar cercanas, ya se sabe que «cuando las barbas de tu vecino veas rapar, pon las tuyas a remojar».

Contribuciones de autoría

La totalidad del trabajo (concepción, análisis y escritura) ha sido realizada por la autora.

Financiación

Ninguna.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer las sugerencias y comentarios recibidos de los evaluadores anónimos.

Bibliografía

- Department of Health and Ageing. Public summary document for trastuzumab. Canberra: Department of Health and Ageing, Australian Government; 2008. (Consultado el 1/12/2011.) Disponible en: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-trastuzumab-nov08>
- Mackenzie R, Chapman S, Salkeld G, et al. Media influence on herceptin subsidization in Australia: application of the rule of rescue? *J R Soc Med.* 2008;101:305-12.
- NICE. Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer. Londres: NICE; 2002. Technology Appraisal Guidance-No. 34. (Guía actualmente sujeta a revisión.) (Consultado el 1/12/2011.) Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicedia/live/11445/32313/32313.pdf>
- Editorial. Herceptin and early breast cancer: a moment for caution. *Lancet.* 2005;366:1673.
- Wilson PM, Booth AM, Eastwood A, et al. Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *J R Soc Med.* 2008;101:125-32.
- NICE. NICE to issue faster drugs guidance for the NHS. Press Release. NICE 2005/027 [consultado 8 Ene 2012]. Disponible en: http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/pressreleasearchive/pressreleases2005/2005_027_nice.to.issue.faster.drugs.guidance.for.the.nhs.jsp
- Department of Health and Ageing. Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Version 4.3). Canberra: Department of Health and Ageing, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australian Government; 2008.
- Jonsen AR. Bentham in a box: technology assessment and health care allocation. *Law Med Health Care.* 1986;14:172-4.
- NICE. Social value judgements. Principles for the development of NICE guidance. 2nd ed. London: NICE; 2008. (Consultado el 1/12/2011.) Disponible en: <http://www.nice.org.uk/media/C18/30/SVJ2PUBLICATION2008.pdf>
- Jenni KE, Loewenstein G. Explaining the "identifiable victim effect". *Journal of Risk and Uncertainty.* 1997;14:235-57.
- Rawlins MD, Culyer AJ. National Institute for Clinical Excellence and its value judgments. *BMJ.* 2004;329:224-7.
- Rawlins M, Barnett D, Stevens A. Pharmacoeconomics: NICE's approach to decision-making. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70:346-9.
- Raftery J. NICE and the challenge of cancer drugs. *BMJ.* 2009;338:271-2.
- Richards M. Improving access to medicines for NHS patients. En: A report for the Secretary of State for Health by Professor Mike Richards; 2008. (Consultado el 9/12/2011.) Disponible en: http://www.dh.gov.uk/prod.consum.dh/groups/dh.digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_089952.pdf
- NICE. Appraising life-extending, end of life treatments. London: NICE; 2009. (Consultado el 7/12/2011.) Disponible en: <http://www.nice.org.uk/media/E4A/79/SupplementaryAdviceTACEoL.pdf>
- Shah KK, Cookson R, Culyer AJ, et al. NICE's social value judgements about equity in health and health care. York: The University of York; 2011. CHE Research Paper 70, November.
- Shih YT, Halpern MT. Economic evaluations of medical care interventions for cancer patients: how, why, and what does it mean? *CA Cancer J Clin.* 2008;58:231-44.
- Wagstaff A. Health rationing in Europe: can cancer get a fair hearing? *Cancer World.* 2009;30:24-31.
- McCabe C, Bergmann L, Bosanquet N, et al. Market and patient access to new oncology products in Europe: a current, multidisciplinary perspective. *Ann Oncol.* 2009;20:403, 12.
- Verma S, McLeod D, Batist G, et al. In the end what matters most? A review of clinical endpoints in advanced breast cancer. *Oncologist.* 2011;16:25-35.
- Puig-Junoy J, Meneu R. Aplicación de los contratos de riesgo compartido a la financiación de nuevos medicamentos. *Gestión Clínica y Sanitaria.* 2005;7:88-94.
- Williamson S. A report into the uptake of patient access schemes in the NHS. En: Cancer Network Pharmacist Forum; 2009. (Consultado el 7/12/2011.) Disponible en: http://www.bopawebsite.org/contentimages/publications/Report_into.Uptake.of.Patient.Access.Schemes.8.11.09.pdf

23. Thomson D. Position statement on “risk sharing” schemes in oncology. En: Endorsed by BOPA for use in NHS England; 2008. (Consultado el 9/12/2011.) Disponible en: http://www.bopawebsite.org/content/images/publications/Position_Statement_on_Risk_Sharing_ProgrammesFINAL_2...pdf
24. Wilking N, Jönsson B. A pan-European comparison regarding patient access to cancer drugs. Estocolmo: Karolinska Institutet, en colaboración con la Stockholm School of Economics; 2005.
25. Expósito J. Los países ricos difieren en la velocidad de difusión de los nuevos medicamentos contra el cáncer. *Gestión Clínica y Sanitaria.* 2007;9:141.
26. González B. Los países ricos difieren en la velocidad de difusión de los nuevos medicamentos contra el cáncer. *Gestión Clínica y Sanitaria.* 2007;9:140.
27. Prades J, Borrás JM. La priorización de fármacos oncológicos en el sistema hospitalario de Cataluña: estudio cualitativo de casos. *Gac Sanit.* 2010;24:416–22.
28. Avendaño C. Uso compasivo de medicamentos: un cambio necesario en España. *Med Clin (Barc).* 2009;133:425–6.
29. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. El Sistema Nacional de Salud financia todos los nuevos medicamentos oncológicos autorizados por la Agencia Europea del Medicamento. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Nota de prensa de 26 de abril de 2007. (Consultado el 9/12/2011.) Disponible en: <http://www.msc.es/gabinete/notasPrensa.do?metodo=detalle&id=859>
30. Segú JL. Nuevos medicamentos y nuevas formas de financiación: contratos de riesgo compartido. En: Del Llano J, Rovira J, editores. *La evaluación económica en farmacogenómica oncológica y hematológica.* Madrid: Instituto Roche; 2009. p. 115–25.
31. Puigventós F, Santos-Ramos B, Ortega A, et al. Variabilidad en la actividad y los resultados de la evaluación de nuevos medicamentos por las comisiones de farmacia y terapéutica de los hospitales en España. *Farm Hosp.* 2011;35:305–14.
32. Grupo GÉNESIS - página principal. 2006. (Consultado el 12/12/2011.) Disponible en: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/>
33. Real Decreto-ley 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del Sistema Nacional de Salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011. *BOE n.º* (200; 20 de agosto de 2011. p. 93143–68.