

Más allá del análisis coste-efectividad. Precios basados en el valor y financiación orientada a resultados como vía de sostenibilidad para el SNS en España

Alvaro Hidalgo-Vega

Facultad de Ciencias Jurídicas y Sociales de Toledo, Departamento de Análisis Económico y Finanzas, Universidad de Castilla-La Mancha, Madrid - Spain

Beyond cost-effectiveness, analysis. Value-based pricing and result-oriented financing as a pathway to sustainability for the national health system in Spain

The editorial addresses the current use of economic evaluation in the assessment and potential funding and reimbursement of health technologies. Cost-effectiveness ratio and the acceptability thresholds are analyzed, +pointing out the limitations that the current approach has for capturing the value of new technologies. A potential shift from National Health Systems to value-based prices is discussed, with a focus on health economics outcomes where multi-criteria analyses can be a complementary tool to traditional cost-effectiveness approaches.

Keywords: Cost-effectiveness, Economic evaluation, Funding, Health results, Pharmacoeconomics, Value

A partir de la década de los setenta del pasado siglo, el crecimiento del gasto sanitario permite la entrada de los economistas en los problemas de la salud. Esta entrada se vio reforzada por las características propias del sector sanitario –altamente regulado y con frecuentes cambios en dicha regulación–, así como por la presencia de unas industrias suministradoras del sector, como la farmacéutica, con un papel muy destacado tanto en la financiación de la investigación como en la comunicación social. Las especiales características de la salud y de la atención sanitaria, con asimetrías en la información, incertidumbre, riesgo moral, incentivos y dificultades para la medición de la productividad, permitieron que los economistas viesan en la salud y en lo sanitario un campo muy interesante para aplicar los principios de su disciplina, teniendo un auge creciente y continuo.

Una de las aplicaciones de la economía que ha tenido mayor aplicación práctica ha sido, sin duda, la evaluación económica de las tecnologías sanitarias. En este sentido la evaluación económica trata de generar información dirigida a decisores que deben resolver la tensión existente entre incorporar novedades terapéuticas, generalmente más efectivas o más seguras y, por tanto, con un valor añadido o promesa de mejora de la salud y el bienestar de las personas que las reciban, pero que también exigen un mayor esfuerzo por parte

del presupuesto sanitario y, por ende, de los recursos de la sociedad. Ello supone incorporar un criterio, bien de manera explícita bien de manera implícita, sobre cuánto es razonable pagar más a cambio de una ganancia en salud (1).

Por este motivo, en una evaluación económica es importante distinguir entre si el análisis se realiza desde una óptica individual o desde una social. En su esencia la evaluación económica no es otra cosa que un conjunto de procedimientos o técnicas de análisis dirigidos a evaluar el impacto de opciones o cursos de acción alternativos sobre el bienestar social (2). Su fin último sería servir como instrumento en la toma de decisiones. En este caso, la utilización eficiente de los recursos se produce cuando se obtiene de ellos el mayor beneficio social neto posible. Por esta causa, el objetivo de la evaluación económica es maximizar los beneficios netos que se obtienen al adoptar una decisión más que la mera reducción de costes (3). Por ello, la economía de la salud y la farmacoeconomía no tienen como objetivo la contención o la reducción del gasto, sino obtener los máximos resultados de salud en la población dado un presupuesto fijo. La economía es sinónimo de eficiencia y, por tanto, de bienestar. El despilfarro de recursos es siempre una ineficiencia reprobable en cualquier ámbito social, pero especialmente en materia sanitaria. Debido a ello, la evaluación económica se está convirtiendo en una herramienta imprescindible en la toma de decisiones.

De esta forma, como bien señalaron ya hace tiempo autores como Culyer o Williams (4, 5), la evaluación económica debe ser considerada como una herramienta en la toma de decisiones, pero no como un conjunto de normas completas que determinen la elección social. La cuestión de fondo es que alcanzar objetivos de eficiencia económica no es suficiente desde la perspectiva social, al ser evidente la existencia de una preocupación por cuestiones de eficiencia distributiva, puesto que las desigualdades en salud son, en la práctica,

Accepted: December 8, 2016

Published online: January 13, 2017

Corresponding author:

Dr. Alvaro Hidalgo-Vega

Professor and Director of Research Seminar in Economics and Health, Universidad de Castilla-La Mancha Madrid, Spain

alvaro.hidalgo@weys.es



menos aceptadas y toleradas que, por ejemplo, las desigualdades en los ingresos monetarios (6).

En resumen, en los últimos años, los análisis de evaluación económica de intervenciones sanitarias han experimentado un fuerte avance (7-13). Dentro de un contexto económico de reducción de peso del sector público en la mayor parte de los países occidentales, el gasto sanitario sigue representando una de las partidas más importantes en los presupuestos públicos. En el caso particular de España los servicios sanitarios representan una parte sustancial de los gastos sociales y es la principal partida presupuestaria de las autoridades autonómicas. Por tanto, existe una sentida preocupación en asegurar la sostenibilidad del sistema sin que ello vaya en detrimento de la calidad del mismo (14, 15).

Más allá del caso particular español, existen elementos comunes con otros países de nuestro entorno que presionan al alza el gasto sanitario. La mayor preferencia del bien salud con relación al resto de bienes y servicios por parte de los individuos y sociedades, la aparición de nuevas enfermedades, el incremento en la incidencia y prevalencia de enfermedades de carácter crónico y, especialmente, el desarrollo de tecnologías diagnósticas y de tratamientos más eficaces pero también más costosos.

Fruto de esta preocupación, se afianza con fuerza la percepción de que es necesario asumir un coste a cambio del desarrollo de nuevos medicamentos, tecnologías, servicios o políticas sanitarias que pueden deparar importantes mejoras en la salud de individuos y poblaciones. Sin embargo, también es preciso premiar en mayor grado a aquellos medicamentos y tecnologías e implementar aquellos servicios y políticas que impliquen una importante mejora terapéutica y de no hacerlo con aquellas cuyo valor comparativo en salud con las ya existentes sea nulo o reducido. Es importante señalar que la aplicación de criterios de racionalidad económica no implica una reducción del gasto sanitario, ni tan siquiera un mayor control en las tasas de crecimiento de éste, pero sí una más correcta asignación de recursos. Una vez aclarado este punto, sí podemos señalar que la eficiencia se está convirtiendo en una de las mayores preocupaciones de los responsables sanitarios de los diferentes países, centrándose en atender al mayor número de pacientes con estándares de calidad aprobados por la profesión médica y teniendo en cuenta cuestiones de redistribución y equidad. La tentación de indicar que cualquier suma es razonable si existe una mejora terapéutica debe ser rechazada, puesto que los recursos a nuestro alcance son limitados y, por tanto, es un deber moral de los agentes que participan en el sistema sanitario conciliar la calidad en la atención con la sostenibilidad del mismo.

Por todo estos motivos, desde hace un par de décadas en los países de la OCDE se comenzó a utilizar la evaluación económica de tecnologías sanitarias como una herramienta para ayudar a los decisores a priorizar entre éstas. De este forma, la evaluación económica ha ayudado a tomar decisiones sobre precio y reembolso de las nuevas tecnologías sanitarias que se incorporaban a los sistemas nacionales de salud y a un uso más racional de las mismas. Aspectos como los umbrales de eficiencia o la disponibilidad a pagar de la sociedad por las nuevas tecnologías son aspectos cruciales a la hora de la introducción de nuevos medicamentos o tecnologías sanitarias ya que en función de dónde se fijen éstos, los pacientes

podrán tener un acceso más o menos restringido a la innovación.

La cuestión subyacente es evidente: ¿qué cantidad de recursos se debería invertir para alcanzar una mejora determinada en la salud de un individuo o una población (por ejemplo, un Año de Vida Ganado, o un Año de Vida Ganado Ajustado por Calidad)? Expresado en otros términos, ¿cuándo consideramos que una tecnología es eficiente? La respuesta no es simple ni unívoca. Dependerá tanto de los recursos disponibles como de la valoración de la salud de una sociedad en cuestión en términos relativos (esto es, frente a otros bienes públicos y privados). Asimismo, la valoración de los decisores a nivel de la macrogestión o de la sociedad no tiene por qué coincidir con la de grupos particulares, como serían las personas afectadas por una determinada enfermedad o la de los profesionales sanitarios (16, 17). A este respecto, la revisión más completa hasta el momento es el trabajo de Cleemput et al (18). En dicho trabajo se identifica únicamente un umbral de aceptabilidad explícito: el señalado por el del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): entre 20.000 y 30.000 libras esterlinas por AVAC, con la consideración de aplicar un umbral más sensible en el caso de tratamientos al final de la vida (19). En el resto de situaciones analizadas los umbrales referidos a países con una amplia tradición en la utilización de la evaluación económica en la toma de decisiones en el ámbito público (Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Holanda) o privado (EEUU) son implícitos. Esta referencia explícita a un umbral de aceptabilidad (cantidad en la que se valorar un AVAC) es un caso único. En general, las entidades públicas encargadas de emitir recomendaciones o fijar precios y decidir sobre la financiación pública de medicamentos y otras tecnologías sanitarias no están especialmente interesadas en revelar sus preferencias a las entidades comercializadoras de tecnologías sanitarias. Por otra parte, los trabajos empíricos realizados hasta el momento nos muestran que el valor monetario del AVAC varía sustancialmente dependiendo de la técnica empleada en la obtención de utilidades y que probablemente no existe un único valor social por AVAC ganado sino que los valores dependerán de si la ganancia en salud se centra en cantidad o en calidad de vida y de las características de los beneficiarios de la mejora en salud (20-23). En un trabajo realizado en el Reino Unido respecto a este aspecto (21), el rango de variación del valor social del AVAC se modeló entre las 10.000 y las 70.000 libras esterlinas (dependiendo de la naturaleza de la ganancia en salud) o entre las 18.000 y las 40.000 libras (resultados de las encuestas realizadas en el estudio). Otros trabajos más recientes sobre la valoración de los AVACs proponen alternativas a la medición del valor económico del mismo (24-31).

En España, tampoco existe un criterio que permita decidir sobre la aceptabilidad o no de una tecnología sanitaria en función de su relación coste-efectividad/utilidad. El trabajo seminal que aborda esta cuestión es el de Sacristán et al (32), donde los autores concluyen que por debajo de los 30.000 euros/AVG los autores de los estudios consideran eficiente la tecnología más efectiva (aunque sea más costosa) y por encima de los 120.000 euros/AVG sería considerada ineficiente (un coste excesivo por la mejora adicional obtenida). Posteriormente este existen diversos trabajos que han vuelto a presentar diversas estimaciones de la disponibilidad a

pagar por un AVAC en España (33-35). Asimismo, cabe destacar que en un trabajo reciente, Martín-Fernández et al (36) estiman la disposición a pagar por un AVAC, encontrando valores medios que oscilan entre los 10.000 y los 28.000 euros, en función del tipo de pago elegido, pago directo o vía impuestos. El interés en España por este concepto desde las agencias públicas era relativamente escaso hasta hace pocos años. Sin embargo, dos documentos recientes, uno del CatSalut (37) y otro publicado por el Ministerio de Sanidad (38) ponen de manifiesto que en nuestro país los decisores están buscando dar un orientación a su disponibilidad a pagar por un AVAC. De hecho, muy recientemente el Ministerio de Sanidad publicó un informe, continuación del citado anteriormente, en el que se estimó empíricamente el coste de oportunidad de un AVAC para el SNS, situándose el mismo entre los 20.000 y los 25.000 euros.

Paradójicamente, cuando en España se está empezando a generar un debate sobre el coste de un AVAC, en muchos países se está superando la valoración de los nuevos medicamentos mediante los ratios coste-utilidad incrementales, pasándose a emplear un enfoque mucho más holístico basado en el valor social de las innovaciones farmacéuticas (39). En este sentido diferentes trabajos han venido realizando propuestas más o menos concretas sobre cómo articular un sistema de decisión de financiación de un nuevo medicamento o tecnología sanitaria que valore otros criterios más allá del de coste-efectividad. Por este motivo, el término “basado en el valor” (value-based) es un concepto en auge en el actual panorama de decisiones sanitarias (40, 41). Aunque todavía no existe una definición comúnmente aceptada, en general implicaría que las actividades del sector deben ser orientadas, organizadas y financiadas con el fin último de maximizar los beneficios sanitarios de los pacientes y de la sociedad en su conjunto (41).

Actualmente, muchos países de la OCDE utilizan de algún modo la financiación basada en el valor, en el sentido de que regulan el reembolso o precio de los medicamentos dependiendo de su valor terapéutico añadido (42-49). Como señalamos anteriormente, la visión más comprehensiva del valor de un medicamento viene dada por su valor social, que incorpora no sólo su valor terapéutico añadido sino también sus costes (farmacéuticos, sanitarios y otros) añadidos, lo que dará una idea de la relación coste-efectividad incremental del nuevo fármaco frente a sus comparadores (39). Así, el concepto de evaluación basada en el valor (value-based assessment, VBA) de los medicamentos se refiere a una evaluación que añade dos factores adicionales a los métodos tradicionales de evaluación de un nuevo medicamento, como son la carga de la enfermedad y los beneficios sociales.

Habitualmente, ni el sistema de patentes ni el sistema de autorización de comercialización exigen evidencia sobre la aportación de valor del nuevo producto. En cambio, sí será -o debería ser- determinante para decidir el precio regulado y el nivel de reembolso público. Por consiguiente, un acuerdo de precio basado en el valor (value-based pricing) consistirá en aplicar a los productos novedosos unos precios basados en el valor que se estima que éstos ofrecerán a la sociedad (44). Pueden estar basados en el valor ex-ante o ex-post. Otros los definen como los precios que aseguran que los beneficios esperados en salud excedan a la salud desplazada dentro del sistema sanitario público, dado el coste adicional del nuevo

medicamento (43). De esta forma estaríamos orientando la financiación del sistema hacia los resultados.

En este sentido para capturar de forma adecuada el valor de una innovación sanitaria es necesario la utilización de metodologías más holísticas que el análisis coste utilidad. Las primeras propuestas, más ambiguas, proponían la incorporación de ponderaciones sociales en el análisis (50), mientras que posteriormente os nuevos enfoques se orientaron más hacia métodos de evaluación multi-criterio, que ofrecen la oportunidad de incorporar todos los elementos relevantes de un medicamento en la decisión de financiación de una manera estructurada, transparente y consistente. Este tipo de enfoque es especialmente útil en el caso de los medicamentos huérfanos, campo en el que empiezan existir numerosas propuestas prácticas para su implementación (49, 51-55).

Todo lo anterior nos permite concluir que la evaluación económica de intervenciones sanitarias ha alcanzado su madurez en Europa. Los responsables sanitarios europeos tienen el deber de conjugar el acceso a sus ciudadanos de aquellos avances terapéuticos que ayuden a mejorar su salud con la sostenibilidad financiera de los sistemas sanitarios públicos, hecho que podría amenazar la adopción indiscriminada de innovaciones sanitarias, por lo general de mayor coste que las ya empleadas.

Ahora bien, en este proceso es necesario tener un marco de máxima transparencia y generar un debate público en el que poder discutir acerca de las contribuciones, coste y valor de las diferentes innovaciones sanitarias. En este sentido, es necesario contar con foros de discusión y de presentación de resultados rigurosos, accesibles y con una agilidad que permita presentar los avances de las diferentes innovaciones a la comunidad científica, los profesionales de la salud, los pacientes, los decisores y la opinión pública en general. Por desgracia, el número de publicaciones que tienen su foco en la evaluación económica de tecnologías sanitarias, en aspectos como la fijación de las decisiones de precio y reembolso, así como en temas centrados en el acceso de la innovación a los pacientes es reducido en nuestro país. Esta escasez hace que la publicación de los resultados necesarios para la toma de decisiones se retrasen de forma considerable y cuando se producen lleguen tarde en la ayuda para la toma de decisiones. Por este motivo, espero que el nacimiento de Global & Regional Health Technology Assesment, en su versión española, permita desde el rigor contribuir a tener un sistema sanitario más eficiente, más transparente y más ágil. Por ello, animo a todos aquellos profesionales interesados en estos temas a que utilicen esta revista como una vía para presentar los avances de sus investigaciones y de esta forma contribuir a preservar y hacer sostenible nuestro sistema nacional de salud.

Disclosures

Financial support: None.
Conflict of interest: None.

Referencias bibliográficas

1. Hidalgo A. Guías de evaluación económica de medicamentos y entidades u organismos evaluadores Cuadernos de Evaluación Sanitaria. 2012;3:42-65.

2. Drummond M, Sculpher M, Torrance G. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. New York: Oxford University Press; 2005.
3. Oliva J, Antonanzas F, Rivero-Arias O. [Economic evaluation and decision-making in health. The role of economic evaluation in the adoption and spread of health technologies. 2008 SESPAS Report]. *Gac Sanit*. 2008;22(Suppl 1):137-142.
4. Culyer AJ. The normative economics of health care finance and provision. In: Mcguire A, Fenn P, Mayhew K, eds. *Providing Health Care*. Oxford: Oxford University Press; 1991.
5. Williams A. Cost-benefit analysis: applied welfare economics or general decision aid. In: Williams A, Giardina E, eds. *Efficiency in the Public Sector*. Londres: Edward Elgar; 1993.
6. Hidalgo A, Corugedo I, del Llano J. *Economía de la salud*. Madrid: Ediciones Pirámide; 2000.
7. Bennie M, Dear J, Hems S, Black C, McIver L, Webb DJ. An investigation into the effect of advice from the Scottish Medicines Consortium on the use of medicines in Scotland's Health Service. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(2):283-288.
8. Catala-Lopez F, Garcia-Altes A. Economic evaluation of health-care interventions during more than 25 years in Spain (1983-2008). *Rev Esp Salud Publica*. 2010;84(4):353-369.
9. Fricke FU, Dauben HP. Health technology assessment: a perspective from Germany. *Value Health*. 2009;12(Suppl 2):S20-27.
10. Menon D, Stafinski T. Health technology assessment in Canada: 20 years strong? *Value Health*. 2009;12(Suppl 2):S14-19.
11. O'Donnell JC, Pham SV, Pashos CL, Miller DW, Smith MD. Health technology assessment: lessons learned from around the world--an overview. *Value Health*. 2009;12(Suppl 2):S1-S5.
12. Streat S, Munn S. Health economics and health technology assessment: perspectives from Australia and New Zealand. *Critical Care Clinics*. 2012;28(1):125.
13. Zechmeister I, Schumacher I. The impact of health technology assessment reports on decision making in Austria. *International journal of technology assessment in health care*. 2012; 28(1):77-84.
14. Taberner J, Board EE. Proven efficacy, equitable access, and adjusted pricing of anti-cancer therapies: no 'sweetheart' solution. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1529-1531.
15. Brown P, Cameron L, Ramondt S. Sustainability of Behavioral Interventions: Beyond Cost-Effectiveness Analysis. *Int J Behav Med*. 2015;22(3):425-433.
16. Nadler E, Eckert B, Neumann PJ. Do oncologists believe new cancer drugs offer good value? *Oncologist*. 2006;11(2):90-95.
17. Kozminski MA, Neumann PJ, Nadler ES, Jankovic A, Ubel PA. How long and how well: oncologists' attitudes toward the relative value of life-prolonging v. quality of life-enhancing treatments. *Med Decis Making*. 2011;31(3):380-385.
18. Cleemput I, Neyt M, Thiry N, De Lacet C, Leys M. Threshold values for cost-effectiveness in health care Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2008.
19. National institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *Appraising life-extending, end of life treatments*. London: NICE; 2009.
20. Abellan-Perpignan JM, Pinto-Prades JL, Mendez-Martinez J, Badia-Llach X. Towards a better QALY model. *Health Econ*. 2006; 15(7):665-676.
21. Baker R, Bateman I, Donaldson C, et al. Weighting and valuing quality-adjusted life-years using stated preference methods: preliminary results from the Social Value of a QALY Project. *Health Technol Assess*. 2010;14(27):1-162.
22. Gyrd-Hansen D, Kjaer T. Disentangling WTP per QALY data: different analytical approaches, different answers. *Health Econ*. 2012;21(3):222-237.
23. Pinto-Prades JL, Loomes G, Brey R. Trying to estimate a monetary value for the QALY. *J Health Econ*. 2009;28(3):553-562.
24. Bobinac A, van Exel J, Rutten FFH, Brouwer WBF. The value of a QALY: individual willingness to pay for health gains under risk. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(1):75-86.
25. Bobinac A, van Exel NJ, Rutten FF, Brouwer WB. Valuing QALY gains by applying a societal perspective. *Health Econ*. 2013; 22(10):1272-1281.
26. Bobinac A, Van Exel NJA, Rutten FFH, Brouwer WBF. Willingness to pay for a quality-adjusted life-year: the individual perspective. *Value In Health: The Journal Of The International Society For Pharmacoeconomics And Outcomes Research*. 2010;13(8): 1046-1055.
27. Bobinac A, van Exel NJA, Rutten FFH, Brouwer WBF. GET MORE, PAY MORE? An elaborate test of construct validity of willingness to pay per QALY estimates obtained through contingent valuation. *Journal Of Health Economics*. 2012;31(1):158-168.
28. Bobinac A, van Exel NJA, Rutten FFH, Brouwer WBF. Valuing QALY gains by applying a societal perspective. *Health Economics*. 2013;22(10):1272-1281.
29. Nord E, Johansen R. Concerns for severity in priority setting in health care: A review of trade-off data in preference studies and implications for societal willingness to pay for a QALY. *Health Policy (Amsterdam, Netherlands)*. 2014.
30. Robinson A, Gyrd-Hansen D, Bacon P, Baker R, Pennington M, Donaldson C. Estimating a WTP-based value of a QALY: the 'chained' approach. *Social Science & Medicine* (1982). 2013;92:92-104.
31. Shiroiwa T, Igarashi A, Fukuda T, Ikeda S. WTP for a QALY and health states: More money for severer health states? *Cost Effectiveness And Resource Allocation: C/E*. 2013;11(1):22-22.
32. Sacristán JA, Oliva Moreno J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España?. *Gaceta Sanitaria*. 2002;16(4):334-343.
33. De Cock E, Miravittles M, González-Juanatey JR, Azanza-Perea JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles*. 2007;4(3):97-107.
34. García-Lorenzo B, Vallejo-Torres L, Trujillo-Martín MdM, Perestelo-Pérez L, Valcárcel-Nazco C, Serrano Aguilar P. Evaluación económica busca umbral para apoyar la toma de decisiones. *Revista Española de Salud Pública*. 2015;89:537-544.
35. Giménez E, Rovira J, González JD, Aguiar R. Diez años de umbral coste-efectividad. *Farmacia Hospitalaria*. 2013;37:85-87.
36. Martín-Fernández J, Polentinos-Castro E, del Cura-Gonzalez MI, et al. Willingness to pay for a quality-adjusted life year: an evaluation of attitudes towards risk and preferences. *BMC health services research*. 2014;14:287.
37. Puig-Peiró R, Gilbert Perramon A, Puig-Junoy J, Comissió d'Avaluació Econòmica i d'Impacte Pressupostari (CAEIP). *Revisió de l'indadors cost-utilitat emprats en la presa de decisions de medicaments. Revisió de l'evidència nacional i internacional*. Barcelona: CatSalut. Servei Català de la Salut; 2015.
38. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, García-Pérez L, et al. Valor Monetario de un Año de Vida Ajustado por Calidad: Revisión y Valoración Crítica de la Literatura. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2014.
39. Puig-Junoy J, Peiró S. De la utilidad de los medicamentos al valor terapéutico añadido y a la relación coste-efectividad incremental. *Revista Española de Salud Pública*. 2009;83: 59-70.
40. Neumann PJ, Cohen JT. Measuring the Value of Prescription Drugs. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2595-2597.
41. Paris V, Belloni A. *Value in Pharmaceutical Pricing*. OECD Publishing; 2013.

42. Jönsson B, Steen Carlsson K. *The Value of New Medicines*. Stockholm: SNS Förlag; 2014.
43. Claxton K. OFT, VBP: QED? *Health Economics*. 2007;16(6): 545-558.
44. Husereau D, Cameron C. *Value-Based Pricing of Pharmaceuticals in Canada: Opportunities to Expand the Role of Health Technology Assessment?* Ottawa: Canadian Health Services Research Foundation; 2011.
45. Espín J, Rovira J. *Analysis of differences and commonalities in pricing and reimbursement systems in Europe*. Bruselas: European Commission. Directorate General Enterprise and Industry; 2007.
46. Jorgensen J, Kefalas P. *Reimbursement of licensed cell and gene therapies across the major European healthcare markets*. *J Mark Access Health Policy*. 2015;3. eCollection 2015.
47. Kanavos P, Nicod E, Espin J, van den Aardweg S. *Short- and Long-Term Effects of Value-Based Pricing vs. External Price Referencing*. EmiNet; 2010.
48. Rovira J, Gómez Pajuelo P, del Llano J. *La regulación del precio de los medicamentos en base al valor*. Madrid: Fundación Gaspar Casal; 2012.
49. Sussex J, Towse A, Devlin N. *Operationalizing value-based pricing of medicines: a taxonomy of approaches*. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(1):1-10.
50. Hughes DA, Tunnage B, Yeo ST. *Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding?* *QJM*. 2005;98(11):829-836.
51. Wagner M, Khoury H, Willet J, Rindress D, Goetghebeur M. *Can the EVIDEM Framework Tackle Issues Raised by Evaluating Treatments for Rare Diseases: Analysis of Issues and Policies, and Context-Specific Adaptation*. *Pharmacoeconomics*. 2016; 34(4):285-301.
52. Paulden M, Stafinski T, Menon D, McCabe C. *Value-based reimbursement decisions for orphan drugs: a scoping review and decision framework*. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(3): 255-269.
53. Gutierrez L, Patris J, Hutchings A, Cowell W. *Principles for consistent value assessment and sustainable funding of orphan drugs in Europe*. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:53.
54. Kanavos P, Angelis A. *Multiple Criteria Decision Analysis for Value. Based Assessment of New Medical Technologies: A Conceptual Framework*. London: LSE Health, London School of Economics and Political Science; 2013.
55. Hughes-Wilson W, Palma A, Schuurman A, Simoens S. *Paying for the Orphan Drug System: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments?* *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:74.