



Financiación de Terapias de Avanzada. Una  
revisión de las herramientas financieras  
disponibles. Factibilidad de aplicación a países  
de ingresos medios y bajos.

**Autores:**

**Rubén Torres - Natalia Jörgensen -**

**Pablo Juan Macadam - Luis Chiappero Negre - Daniel Lew**

Cómo citar este documento:

Torres R, Jorgensen N, Macadam PJ, Chiappero Negre L, Lew D. Financiación de terapias de avanzada: una revisión de las herramientas financieras disponibles. Factibilidad de aplicación a países de ingresos medios y bajos. Buenos Aires: Universidad ISALUD; 2021



Se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

## TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN EJECUTIVO .....	1
INTRODUCCIÓN .....	4
CONTEXTO .....	4
TERAPIAS DE AVANZADA POTENCIALMENTE CURATIVAS O MODIFICATORIAS DEL CURSO NATURAL DE LA ENFERMEDAD Y DE ADMINISTRACIÓN ÚNICA .....	6
<i>Características</i> .....	6
<i>Desafíos de acceso</i> .....	8
Generación de evidencia. ....	8
El precio y la asequibilidad de los tratamientos. ....	9
Financiamiento de las terapias innovadoras de alto precio. ....	10
ESTRATEGIA DE ADMINISTRACIÓN Y GESTIÓN .....	11
ASPECTOS ÉTICOS .....	11
METODOLOGÍA .....	13
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	13
FUENTES DE INFORMACIÓN .....	14
EVALUACIÓN Y VALORACIÓN CRÍTICA .....	14
RESULTADOS .....	15
CLASIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LOS MECANISMOS DE FINANCIACIÓN .....	15
LA GOBERNANZA DE LOS PROCESOS ASOCIADOS A MECANISMOS DE FINANCIACIÓN INNOVADORA .....	19
MODELOS DE FINANCIACIÓN IDENTIFICADOS EN LA LITERATURA .....	20
ANÁLISIS DE LOS INSTRUMENTOS DE FINANCIACIÓN .....	26
FINANCIACIÓN DE PRECISIÓN .....	27
FACTIBILIDAD DE IMPLEMENTACIÓN .....	29
FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA .....	35
SÍNTESIS Y CONCLUSIONES .....	36
BIBLIOGRAFÍA .....	39

## Resumen Ejecutivo

La incorporación de nuevas tecnologías que se espera dé respuesta a necesidades en salud para las cuales hoy no hay tratamientos efectivos es un motivo de disrupción desde la perspectiva clínica, como lo es desde la económica. Las terapias de avanzada, como son las terapias génicas, terapia celular y la ingeniería de tejidos, se dirigen a la causa subyacente de las enfermedades, actuando a nivel celular, genético o tisular, posibilitando una potencial modificación de su historia natural<sup>4</sup>. Estos avances plantean soluciones que mejorarían la calidad de vida de millones de ciudadanos de una manera rápida y sencilla, pero avanzar en el acceso efectivo a los tratamientos innovadores va a requerir un esfuerzo significativo por parte de los Sistemas de Salud, implicando acciones innovadoras desde el punto de vista de la gestión de la financiación, desde la regulación y la provisión.

En este contexto es necesario reconciliar el acceso a terapias altamente innovadoras que aportan valor en salud con la sostenibilidad financiera de los Sistemas, discutir la regulación, la cobertura y las condiciones de provisión de las mismas y el impacto que tendrán sobre el Sistema de Salud. Al elevado precio de las terapias de avanzada se le suma el hecho de que, en el caso de las terapias génicas, el gasto que representan para los pagadores se concentra al inicio del tratamiento, mientras que los beneficios en salud se van observando con el tiempo. El mencionado descalce entre el momento del pago (hoy y cierto) y el momento del beneficio (futuro e incierto) requiere de nuevos e innovadores mecanismos de financiación.

Se realizó una revisión exploratoria de la literatura con el fin de sintetizar la evidencia en relación con la financiación innovadora de terapias de alto precio, realizando la búsqueda tanto en las bases de datos académicas como en literatura gris. La información obtenida fue complementada con entrevistas en profundidad a 22 “*key opinion leaders*” y decisores de Argentina para analizar la factibilidad de implementación de las estrategias de financiación identificadas en la literatura.

Los mecanismos de financiación identificados difieren según qué se paga, si prestaciones o resultados en salud y cuándo se paga, si al momento de la prestación, o distribuido en el tiempo. La literatura sobre pago por resultados y pagos condicionales

en hitos a alcanzar o “*success fees*” está alineado con el cambio de paradigma de gestión en salud, que está migrando de pagar por actividad o prestación. Por su parte, los pagos periódicos en aquellas prestaciones de muy alto precio y para las cuales existe descalce entre el momento del pago y la observación de los beneficios en salud, la literatura considera que la amortización mayor al año, con pagos parciales o anualidades son opciones a pagar por resultados.

Para agrupar los instrumentos financieros disponibles se realizó un análisis en relación con quien paga y quien financia el tratamiento. En el caso en que sea el individuo o su familia el que tiene que pagar total o parcialmente el tratamiento, las opciones de financiamiento están asociadas a préstamos o préstamos subsidiados por el Estado. Otro mecanismo es un reaseguro por parte de instituciones aseguradoras respecto a este tipo de riesgos en salud para la población bajo cobertura explícita. En el caso en que los financiadores sean quienes deben hacerse cargo del tratamiento, las opciones son más amplias y van desde préstamos subsidiados por el Estado Nacional, pasando por securitización de primas y emisión de bonos, hasta la creación de pools de riesgos con el Estado Nacional, para afrontar la cobertura de patologías y prestaciones priorizadas de altísimo costo. En el caso en el que sea el Estado Nacional quien paga el tratamiento, las posibilidades pasan por la conformación de un fondo con asignación específica y por acuerdos financieros con los proveedores de la tecnología, que pueden ir desde descuentos confidenciales hasta el pago en anualidades o anualidades sujetas a resultados.

Un trabajo relevante en esta temática es el White Paper del Massachusetts Institute of Technology -MIT- (2019)<sup>1</sup>, que plantea la necesidad de incorporar nuevas maneras de financiación a los tratamientos potencialmente curativos de alto costo en un concepto al que denominan financiación de precisión. El concepto parte de la premisa de que las soluciones financieras deben adaptarse al contexto específico de la patología, la terapia y las características del Sistema de Salud y pueden utilizar alguna o una combinación de las herramientas financieras disponibles, de acuerdo con los riesgos identificados y a quien debe asumirlos.

Un análisis final de factibilidad realizado a través de encuestas a actores principales del Sistema de Salud, devela la necesidad de búsqueda de opciones de concentración de

riesgos, ya que les otorga beneficios que no pueden conseguir los financiadores por sí mismos. Todos ellos ven un rol principal del Estado como aglutinador de fuerzas y aportante de fondos y exponen la dificultad de abordar acuerdos a nivel individual.

El pago por resultados y la ampliación de los plazos de pago surgen como dos estrategias muy atractivas. También se observan debilidades para una implementación local en aspectos técnicos, legales, administrativos que requerirán abordarse en adición a la consecución de fondos.

La aplicación de terapias de avanzada requerirá de la coordinación y el compromiso de todos los actores involucrados en el Sistema de Salud para definir reglas claras, adaptación de modelos de financiación a las necesidades y capacidades disponibles para evitar el desfinanciamiento del sistema.

## Introducción

### Contexto

Si bien los avances médicos en general y genéticos en particular están transformando desde la manera en que tomamos decisiones sobre nuestra reproducción hasta nuestra esperanza de vida, no todo está siendo un camino sencillo. Nuestro desconocimiento sobre algunas enfermedades y sus posibles curas es y ha sido absoluto en los últimos 25 años. Por otro lado, la prevalencia de ciertas enfermedades solo se multiplicará con el prolongamiento de la esperanza de vida, pero ese prolongamiento se presentará de manera muy desigual entre pacientes con medios para permitirse estos tratamientos y quienes no puedan costearlos, incrementando la carga de enfermedad global y las inequidades en salud dentro de la sociedad.

Expresado en números, en 2019, según estimaciones del Global Burden of Disease (GBD) <sup>1</sup>, las enfermedades no transmisibles (ENT) representaron el 77% de las muertes en América Latina y el Caribe y el 70,5% de los Años de Vida Perdidos Ajustados por Discapacidad (AVADs), porcentajes superiores a los estimados por la misma fuente a nivel global (74% y 58%, respectivamente). Las proyecciones para los próximos años son de un crecimiento de la carga de enfermedad por estas patologías y también de los costos directos que los países deberán asumir para su prevención, diagnóstico y tratamiento. Se estima que, en ausencia de intervención, las ENT provocarán 52 millones de muertes cada año a nivel global y se estima que para 2031 se perderán unos 47.400 millones de dólares sólo en los EEUU<sup>2</sup>.

Este incremento en los costos se da principalmente por una población más longeva, con mayor carga de enfermedad y por la **incorporación de nuevas tecnologías que se esperan respuesta a necesidades en salud para las cuales hoy no hay tratamientos efectivos.**

---

*"...cada año 15 millones de personas de entre 30 y 69 años mueren por enfermedades no transmisibles y que el 86% de estas muertes prematuras ocurren en países en desarrollo"(8)*

---

La posibilidad de generar opciones de tratamiento a través de las llamadas “terapias génicas” representa probablemente una de las más importantes disrupciones en medicina, después de la introducción de los primeros sistemas sanitarios para el control de infecciones, la implementación de la anestesia, y el advenimiento de vacunas y antibióticos. Cabe suponer que algún día todas o casi todas las enfermedades podrán ser manejadas de este modo, e incluso prevenidas (la genética médica es, cada vez con mayor elocuencia, una disciplina predictiva). Su eventual aplicabilidad a todas o casi todas las áreas de la patología se fundamenta en el hecho de que los mecanismos de producción de enfermedad siempre implican la conjunción de factores genéticos y ambientales interactuando dinámicamente en función del tiempo. Por consiguiente, podemos modificar unos u otros o ambos para restablecer la salud.

Los retos que acompañan a estos avances son muy significativos como así también los dilemas morales que algunos de ellos podrían plantear. Estos avances plantean soluciones que mejorarían la calidad de vida de millones de ciudadanos de una manera rápida y sencilla. La ingeniería genética lleva en nuestras sociedades más de 20 años. Sin embargo, la diferencia es que en la actualidad se puede aplicar con una precisión y velocidad sin precedentes.

Dar respuesta a las ENT y avanzar en el acceso efectivo a los tratamientos innovadores va a requerir un esfuerzo significativo por parte de los Sistemas de Salud, implicando acciones innovadoras desde el punto de vista de la gestión de la financiación, pero también desde la regulación y la provisión. En este contexto **es necesario reconciliar el acceso a terapias altamente innovadoras que aportan valor en salud con la sostenibilidad financiera de los Sistemas, discutir la regulación, la cobertura y las condiciones de provisión de las mismas y el impacto que tendrán sobre el Sistema de Salud.**



## Terapias de avanzada potencialmente curativas o modificatorias del curso natural de la enfermedad y de administración única

### Características

A diferencia de las terapias “tradicionales”, que se centran fundamentalmente en el manejo de los síntomas y enlentecimiento de la progresión de la enfermedad, las terapias de avanzada, como son las terapias génicas, terapia celular y la ingeniería de tejidos, se dirigen a la causa subyacente de las mismas, actuando a nivel celular, genético o tisular, posibilitando una potencial modificación de su historia natural<sup>4</sup>.

#### **Vectores de Disrupción – Oportunidades y Retos**

Algunos de los vectores de disrupción a tener en cuenta en el ámbito médico en los próximos años, con sus consiguientes oportunidades y retos son:

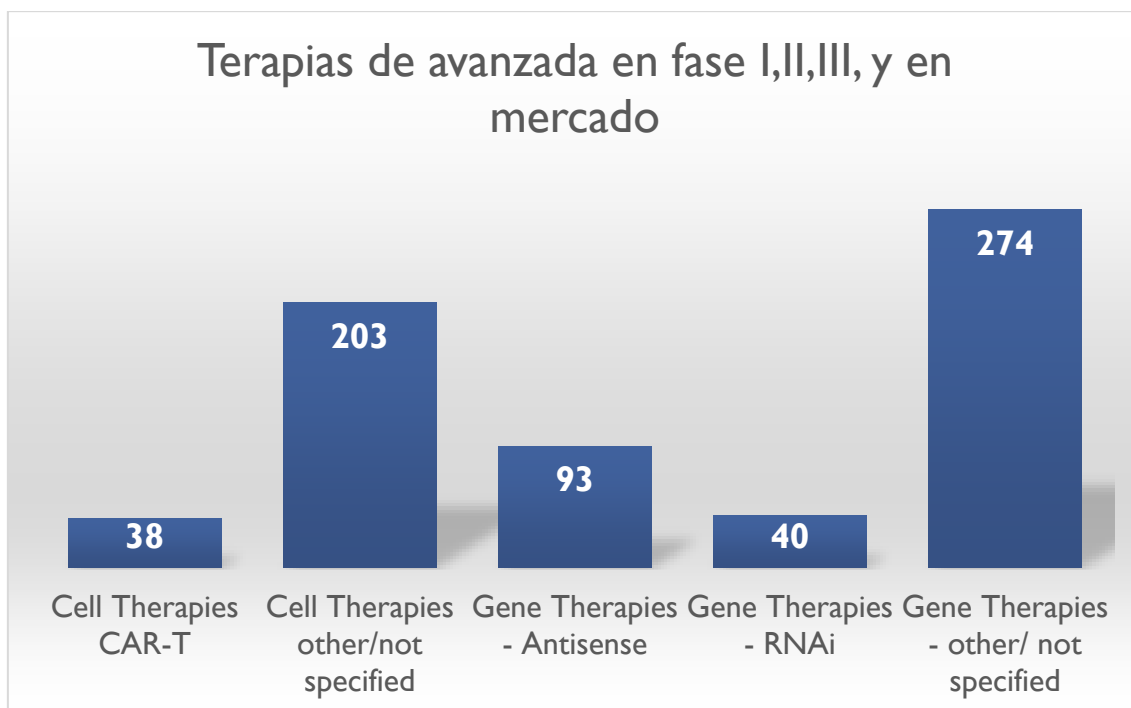
1. Posibilidad de disponer de información genética, metabólica, proteómica, etc. del ser humano, así como la existencia de enormes bases de datos con esta información
2. La proliferación de dispositivos clínicos portables que monitorean nuestras constantes y un sinnúmero de información sanitaria y nos ayuden a mejorar nuestra calidad de vida: la “internet del paciente”
3. Advenimiento de la inteligencia sintética en los diagnósticos médicos
4. Posibilidad de editar nuestros genes y crear tecnologías que nos permitan seleccionarlos y priorizarlos
5. Auge de los robots en aplicaciones, tratamientos y prácticas médicas: a. implantación de interfaces electrónicas-biológicas b. Diagnósticos microbiómicos, en los cuales se emplean bacterias específicas para tratar condiciones médicas determinadas c. Neuroprostética e implantaciones cerebrales d. Impresión 3D de órganos, tejidos, etc.
6. Organismos sintéticos y nuevos diseños proteicos
7. Ingeniería genética en embriones humanos
8. Uso clínico de gametos “artificiales”

Fuente: Elaboración propia en base a Lee et al. (2017)

La dimensión del desafío que se avecina para los Sistemas de Salud con la introducción de terapias de avanzada se sintetiza en la Gráfico 1, donde entre distintos tipos de terapias celulares y terapias génicas, sin considerar las de ingeniería de tejidos, suman 648 en distintas fases de desarrollo incluyendo las primeras ya autorizadas en algunos

mercados. De ellas, la mayoría son terapias génicas (TG) representando el 63% de los desarrollos, unos 407 contabilizados por IQVIA en 2021.

Gráfico 1. Listado de Terapias de avanzada en etapas de desarrollo y en mercado (no incluye ingeniería de tejidos)



Fuente: Elaboración propia en base a datos de IQVIA 2021

La forma más común de terapia génica incluye la inserción de una copia normal del gen o una versión modificada del mismo con propiedades especiales, dentro de una célula, para de esta manera lograr sustituir el gen anormal<sup>4</sup>. La TG tiene el potencial de poder ser utilizada en cualquier enfermedad que sea ocasionada por la modificación de un factor genético, ya sea de tipo hereditario o adquirido<sup>5</sup>.

Las TG en desarrollo se relacionan, principalmente, con enfermedades hereditarias que son el resultado de la mutación de un único gen (monogénicas). Entre estas patologías se incluyen trastornos en los que un gen defectuoso determina que no se sintetice una determinada proteína (como en el caso de la hemofilia) o bien que se elabore una proteína anormal (como en el déficit de  $\alpha$ 1-antitripsina). En general, se trata de enfermedades en las cuales los tratamientos convencionales resultan poco efectivos o implican una dependencia con alta frecuencia de administración de por vida.

Actualmente, las TGs tienen un uso clínico limitado, pero se están llevando a cabo investigaciones en varias patologías (enfermedades oculares, Hemofilia, Fibrosis Quística, Hemoglobinopatías, Inmunodeficiencias primarias, Atrofia Muscular Espinal (AME), cáncer, entre otras).

Las terapias de avanzada representan entonces, innovaciones disruptivas debido a su mecanismo de acción, al potencial de producir beneficios de por vida con una o unas pocas administraciones y proveer soluciones para patologías graves y/o mortales que no cuentan actualmente con tratamientos efectivos.

Como contrapartida, se presentan nuevos desafíos relacionados con la generación de evidencia científica, la fijación del precio, el financiamiento y los procesos operativos y de gestión para su administración clínica y financiera<sup>6</sup>.

#### Desafíos de acceso

*Generación de evidencia.* Uno de los desafíos de la introducción de terapias de avanzada es la generación de evidencia científica.

La realización de recomendaciones fuertes basadas en evidencia de buena calidad metodológica puede resultar un desafío para las terapias de avanzada, especialmente para las terapias génicas (TG), debido a las características de las enfermedades que abordan (reducido número de pacientes\*), a barreras éticas de administración de la terapia, a la dificultad para realizar estudios doble ciego, entre otros. A los aspectos mencionados se le suma la incertidumbre respecto a la evidencia relacionada con la seguridad a mediano y largo plazo (la literatura menciona posibles reacciones inmunológicas secundarias y “genotoxicidad”) en tanto es probable que no se conozcan los verdaderos efectos de algunas de ellas hasta 5-10 años después de la administración<sup>6</sup>.

Como resultado, las terapias de avanzada como las terapias génicas podrían contar con evidencia de menor calidad según los estándares habituales de evaluación al momento

---

\* Una revisión reciente de los estudios de terapia génica mostró que el 47,2% de los ensayos clínicos de terapia génica inscribieron a menos de 20 pacientes y que el tamaño medio de las poblaciones del ensayo fue de 213 pacientes <sup>7</sup>

de la aprobación comparadas con otro tipo de terapias, las cuales son probadas en estudios clínicos “convencionales”. Ello conlleva a un replanteamiento de los enfoques utilizados para evaluar la calidad de la evidencia, en tanto los que provienen de la epidemiología clínica, como el Sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), podrían no ser los más adecuados para su evaluación.<sup>8</sup> Lo anteriormente mencionado conlleva al primer elemento de incertidumbre a gestionar: la incertidumbre respecto a la efectividad y seguridad de los tratamientos.

#### *El precio y la asequibilidad de los tratamientos.*

Desde hace algunos años la paradoja de la innovación está puesta sobre la mesa de la discusión técnica y política. Esta paradoja se refiere a la creciente aparición de innovaciones terapéuticas que, aportando valor en salud, de ser financiadas, podrían poner en riesgo la sustentabilidad de los Sistemas de Salud. Es, por lo tanto, la barrera económica, una limitante al acceso efectivo de la población a estas innovaciones, principalmente en países de ingresos medios y bajos, volviendo imprescindible reconciliar el objetivo de accesibilidad de los tratamientos con los incentivos que se dan a la investigación y desarrollo (I&D).

El segundo elemento por gestionar es, por lo tanto, el riesgo actuarial. Es necesario desarrollar estrategias de *pricing* que permitan gestionar la asequibilidad, que además contemplen la incertidumbre relacionada con los resultados a largo plazo y que no desincentiven la introducción de medicamentos innovadores. El establecimiento de precios diferenciales por países, regiones o subregiones según la capacidad económica, y los acuerdos de precio y descuentos confidenciales entre partes son algunos de los mecanismos utilizados por los países para acceder a precios más asequibles y ajustados a la capacidad de pago<sup>9</sup>.

### *Financiamiento de las terapias innovadoras de alto precio.*

Al elevado precio de las terapias de avanzada se le suma el hecho de que, en el caso de las terapias génicas, el gasto que representan para los pagadores se concentra al inicio del tratamiento, mientras que los beneficios en salud se van observando con el tiempo<sup>6- 10</sup>. El mencionado descalce entre el momento del pago (hoy y cierto) y el momento del beneficio (futuro e incierto) requiere de nuevos e innovadores mecanismos de financiación.

En los últimos años la literatura ha avanzado en la publicación de trabajos en los cuales se evalúa y se presentan distintos mecanismos para aplicar a la financiación en salud<sup>2</sup> y permitir que países de ingresos medios y bajos accedan a terapias de alto valor. La respuesta en muchos de los casos no ha sido local sino global. A modo de ejemplo se listan distintos instrumentos que se han desarrollado en los últimos años a nivel internacional con el fin de facilitar el acceso a terapias que generan valor (**Tabla 1**) y podrían repensarse y adaptarse a la financiación de terapias altamente innovadoras.

**Tabla 1. Instrumentos de financiación global identificados en la literatura**

Instrumento	Ejemplo de implementación	Fuente
Bonos sociales	Fresno's Social Impact Bond for Asthma	Quelch, John A., and Margaret L. Rodriguez. "Fresno's Social Impact Bond for Asthma." Harvard Business School Case 515-028, September 2014. (Revised May 2017.)
Alianzas internacionales	GAVI la alianza mundial por las vacunas (Gavi). Mecanismo COVAX para distribución de vacunas para el COVID 19	<a href="#">Gavi, the Vaccine Alliance</a>
Préstamos internacionales	Finance Facility for Immunisation (IFFIm)	<a href="#">International Finance Facility for Immunisation (worldbank.org)</a>
Fondos de inversión	El Fondo Mundial para la Tecnología Innovadora de la Salud	<a href="#">GHIT Fund   Global Health Innovative Technology Fund</a>

Instrumento	Ejemplo de implementación	Fuente
Canjes de deuda	Iniciativa <b>Debt2Health</b>	<a href="#">Home - The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria</a>

Fuente: Adaptado de Emily Susan Grace Hulse et al (2020) <sup>2</sup>

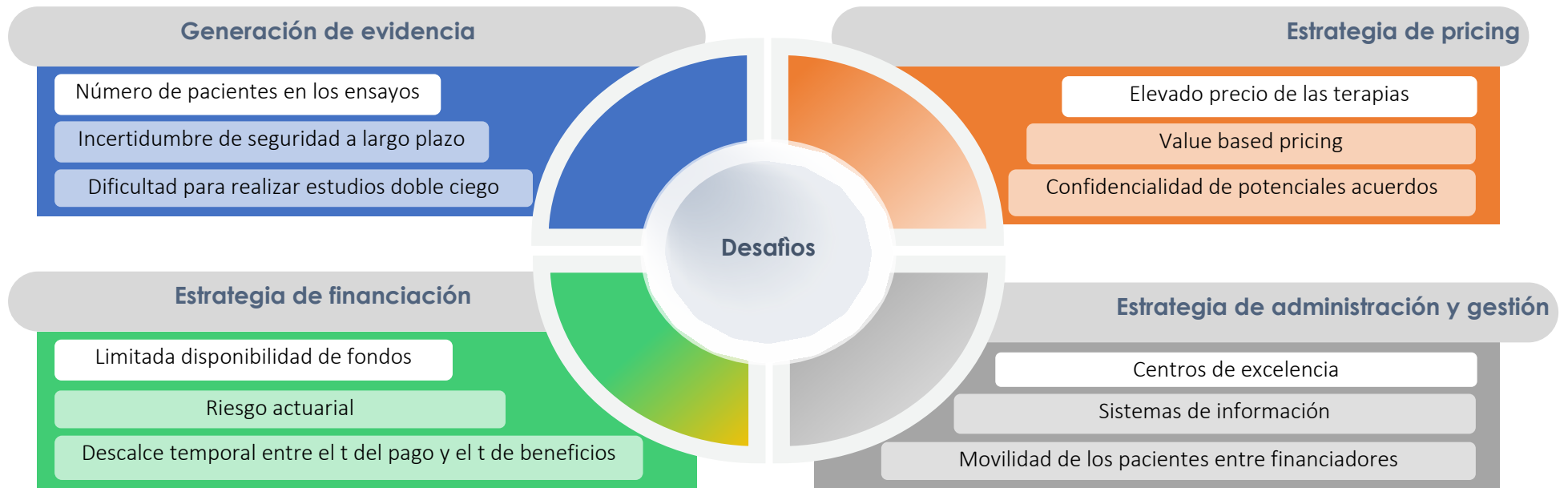
## Estrategia de administración y gestión

Las nuevas tecnologías generan desafíos relacionados con la administración y el seguimiento de los pacientes. Es necesario disponer de centros de excelencia clínica, con personal calificado en funciones de gestión médica y seguimiento de los pacientes, y de los sistemas de información adecuados para realizar el seguimiento en protocolos para estos pacientes. Se deben considerar en esta dimensión, cuestiones relacionadas con los centros de aplicación, requerimientos básicos mínimos y protocolos estrictos de utilización de la tecnología, cuya regulación debe recaer en manos de la máxima autoridad regulatoria del Sistema de Salud<sup>10</sup>. Por otro lado, la inscripción de pacientes en registros que monitoreen cuestiones relacionadas con efectividad y seguridad a largo plazo, parecen ineludibles en este tipo de tecnologías. El rol del Ministerio de Salud en implementar dispositivos que permitan ese tipo de monitoreo será fundamental para un seguimiento apropiado de los pacientes.

## Aspectos éticos

El potencial es enorme: un 6% de los bebés nacen con alguna predisposición a una enfermedad crónica o con una enfermedad genética, y esto se puede reducir a cero mediante la simple selección genética. Sin embargo, las trabas legales a las que están expuestas estas curas o estos tratamientos no permiten su amplia difusión, a pesar de que se puede argumentar que no hay diferencias morales relevantes entre una “cura genética” y una “cura por medicamento.” Además, existen desigualdades genéticas que pueden y muchos opinan que deben ser corregidas. Ante este panorama de complejos entresijos éticos y morales, es necesario pensar una “brújula ética” que consiste en analizar cada decisión, avance y oportunidad priorizando tres máximas: en primer lugar, la libertad del individuo (¿es el individuo libre de elegir?); En segundo lugar, el efecto que dicha decisión produce en el bienestar del individuo; En tercer y último lugar, conviene plantearse si la decisión es justa o si genera un “ruido” innecesario en la sociedad.

Gráfico 2. Desafíos de la introducción de terapias innovadoras, potencialmente efectivas y de alto precio



Fuente: Elaboración propia

## Metodología

Se realizó una **revisión exploratoria de la literatura** con el fin de sintetizar la evidencia en relación con la financiación innovadora de terapias de alto precio, realizando la búsqueda tanto en las bases de datos académicas como en literatura gris.

La búsqueda incluyó artículos y documentos de texto completo publicados entre el año 2000 y septiembre de 2020 en bases de datos especializadas y literatura gris, que analizaran aspectos relacionados con el pago y la financiación de terapias de alto y muy alto precio. Solo se incluyeron documentos escritos en inglés o español.

### Estrategia de búsqueda

La búsqueda se realizó incluyendo los siguientes términos en español e inglés: “financiación innovadora”, “financiación de precisión”, “acuerdo de entrada administrado”, “reembolso medicamentos de alto costo”, “financiación de terapias de alto costo”, “soluciones financieras”, “innovación en financiación”, “terapias génicas”, “financiación de terapias génicas”, “terapias de alto costo”, “innovación disruptiva”, “pago por resultados en salud”, “bonos sociales”. La búsqueda se complementó con literatura gris que aportara información relevante al presente estudio.

En cuanto a los parámetros de búsqueda en literatura gris, se utilizó como base la inclusión de trabajos que presentaran estudios de casos respecto a la financiación de terapias de alto precio, financiación de terapias innovadoras, innovadores mecanismos de financiación de medicamentos y actas o declaraciones de Organismos Internacionales como los de la OMS.

Las fuentes de literatura fueron identificadas a través de los términos de búsqueda, luego se analizaron el título y resúmenes para evaluar su relevancia y su elegibilidad según los criterios de inclusión y exclusión definidos. Para su inclusión en la revisión, los documentos encontrados debían centrarse en presentar estrategias de financiación innovadoras, según la definición presentada en párrafos anteriores. Se excluyeron aquellos trabajos que no presentaban una propuesta de financiación concreta y



aquellos relacionados con la fijación de precios. No se excluyó ningún estudio basado en evaluación de la metodología.

### Fuentes de información

La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos Medline (PubMed), EMBASE, TripDatabase, Health System Evidence y Google Scholar. Además, se realizó una búsqueda entre las publicaciones de la OMS, el BID y el Banco Mundial.

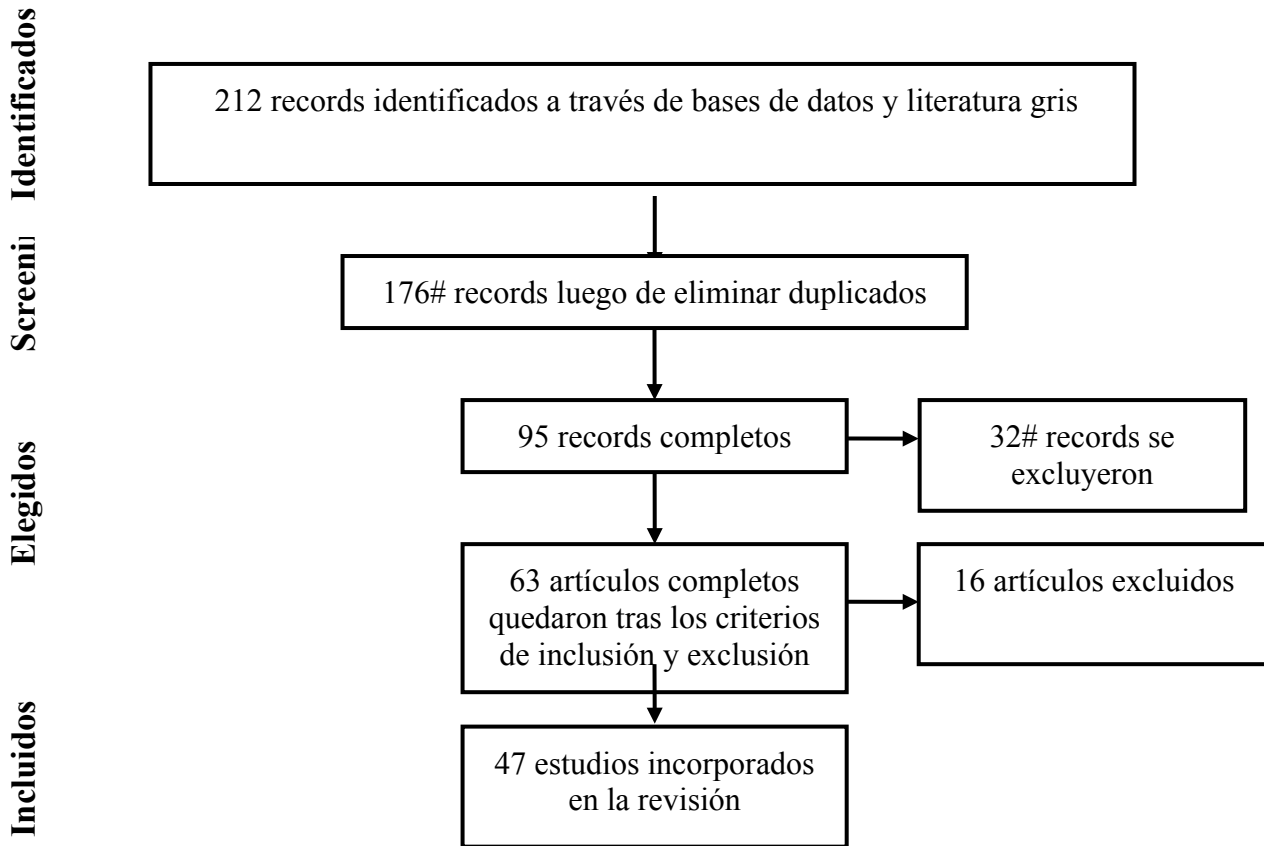
La información obtenida fue complementada con entrevistas en profundidad a 22 “key opinion leaders” y decisores de Argentina para analizar la factibilidad de implementación de las estrategias de financiación identificadas en la literatura. La selección de los encuestados fue realizada en relación con su participación actual y pasada en la toma de decisiones de cobertura y financiación.

El objetivo general de las entrevistas fue conocer la percepción y valoración general de los *key stakeholders* (financiadores, reguladores y líderes de opinión) respecto de tratamientos con terapias innovadoras de muy alto precio y sus alternativas de financiación en Argentina e identificar la viabilidad local de las opciones financieras como así también sus barreras de implementación.

### Evaluación y valoración crítica

Se identificaron 212 trabajos. Luego de eliminar los duplicados se analizaron 176 títulos y abstracts. Luego del screening por los criterios de inclusión y exclusión se trabajó sobre 96 papers, de los cuales 63 estaban relacionados a financiación de terapias génicas, enfermedades de baja incidencia y alto costo. Se clasificaron de acuerdo con la principal temática del estudio, identificando 47 específicos sobre formas de financiamiento que se incluyeron en la **Tabla 4**. Este proceso de selección se esquematiza en la **Gráfico 3**.

Gráfico 3. Esquema de selección de artículos



Fuente: Elaboración Propia

## Resultados

### Clasificación y caracterización de los mecanismos de financiación

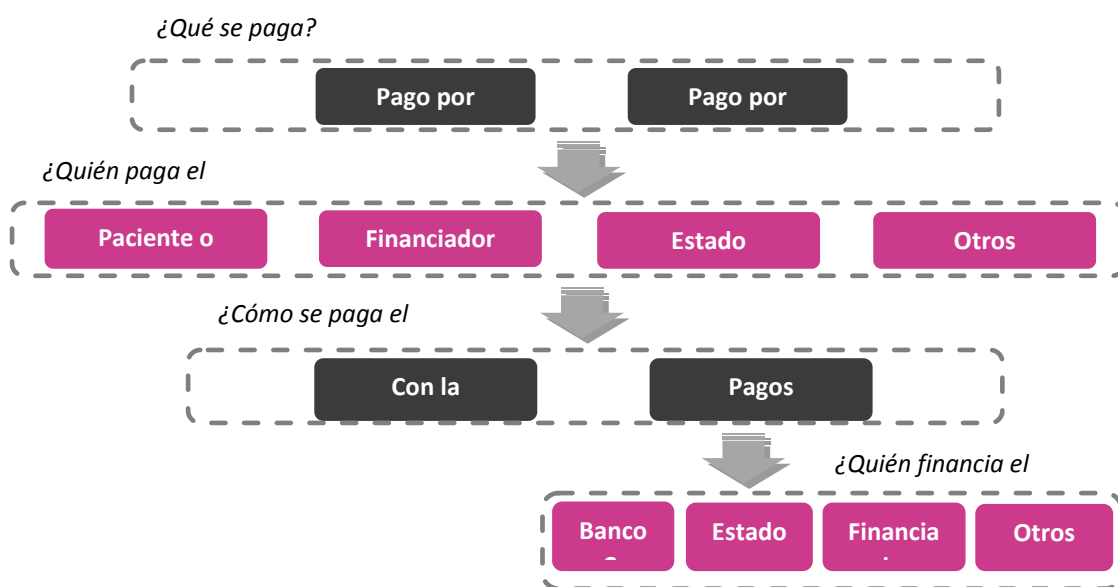
La literatura relacionada con mecanismos de financiación innovadores se ha incrementado en los últimos años, sobre todo a partir del paulatino cambio en el paradigma tradicional de pagar un precio fijo por unidad vendida, independientemente de los resultados sanitarios asociados al producto<sup>11</sup>. El elevado costo de oportunidad de las terapias innovadoras como así también la incertidumbre al momento de la toma de decisión son dos de los factores que han incidido sobre el creciente interés en pagar por resultados y compartir los riesgos entre proveedores de tecnología y financiadores.

El modelo resulta más complejo cuando los costos y beneficios del tratamiento dejan de distribirse en el tiempo y, como en el caso de las terapias génicas, el beneficio clínico se acumula a lo largo de la vida del paciente luego de un solo evento de administración de una terapia de muy alto costo, con un elevado impacto financiero.<sup>12</sup>

Para abordar los nuevos paradigmas la literatura en financiación innovadora da diversas opciones que se presentan en la **Tabla 4** y que pueden ser, además, combinadas entre sí para da una respuesta más personalizada a cada caso en particular.

En general, los mecanismos de financiación difieren según qué se paga (prestaciones o resultados en salud) y cuándo se paga (al momento de la prestación, o distribuido en el tiempo) (**Gráfico 4**).

**Gráfico 4. Modelos innovadores de pago**



Fuente: Elaboración Propia

En cuanto a la pregunta: **¿qué se paga?**, la literatura sobre pago por resultados y pagos condicionales en hitos a alcanzar o “*success fees*” se ha incrementado significativamente en los últimos años y está alineado con el cambio de paradigma de gestión en salud, que está migrando de pagar por actividad o prestación a pagar por resultados.

El pago por resultados es aquel esquema de pago entre financiadores y proveedores de tecnología en los que el precio, monto o naturaleza del pago está condicionada por los

resultados de salud evaluados a partir de *end-points* finales o intermedios acordados entre las partes.<sup>13</sup> Su principal ventaja es el cambio de incentivos que dicho tipo de acuerdos induce.

Los pagos asociados a la efectividad u otras variables concertadas entre las partes también dan lugar a mecanismos alternativos para proporcionar descuentos sin modificar los precios publicados, difiriendo así el precio publicado del precio efectivamente pagado que va a estar impactado por los pacientes que no alcancen los resultados preestablecidos.

Distintas siglas y abreviaturas describen el pago por resultados como FBR (financiación basada en resultados), P4P (Pago por Rendimiento), PFP (*Pay for Performance*), entre otros.

Es importante no confundir el concepto de pago por resultados con el concepto de riesgos compartidos, en tanto este último tiene como objetivo (a través de pago por resultado) resolver un problema de información asimétrica respecto a la incertidumbre en alguna de las variables relevantes como puede ser la efectividad del tratamiento y compartir dicho riesgo entre el proveedor de la tecnología (quien posee más información sobre su producto) y el financiador.

Los desafíos y barreras de la aplicación de pagos por resultados, sobre todo en países de América Latina, son significativos. Sin embargo, en la literatura también se describen las oportunidades que la utilización de estas herramientas conlleva.

Respecto a las barreras de este tipo de acuerdos en la literatura se mencionan principalmente limitaciones de implementación: requiere un registro y un monitoreo de pacientes incrementando los requerimientos y los costos de los procesos administrativos y relacionados con la obtención y análisis de datos.

En relación con las oportunidades, este incremento en los requerimientos de información puede ser visto como una oportunidad en tanto un mayor y mejor manejo de los datos de los pacientes impacta positivamente en todo el proceso de gestión de la línea de cuidado de los pacientes y en la eficiencia en la asignación de los recursos.

Michelsen et.al. (2020) <sup>14</sup> analiza las barreras y oportunidades respecto a este tipo de mecanismos. En relación con el pago por resultados los autores describen las principales barreras y oportunidades presentadas en la literatura, que se presentan en la **Tabla 2**.

**Tabla 2. Barreras y oportunidades identificadas en Sissel et.al. (2020) para el financiamiento asociado a pago por resultados**

Barreras	Oportunidades
Capacidad para estimar los pagos por el beneficio fuera de ensayos clínicos aleatorizados, en vida real	Posibilidad de ajustar el pago a nivel individual
Diseño y operativización adecuada del proceso de recopilación de datos	Posibilidad de ajustar el pago basado en la población
Selección apropiada de los resultados a ser evaluados	Valor del análisis de información
Calidad y capacidad de análisis de datos	Posibilidad de crear registros de enfermedades con datos estandarizados que cubran la continuidad de la atención y brinden información a la gestión
Infraestructura de datos insuficiente	Formación de profesionales sanitarios, proveedores de tecnología y pagadores sobre análisis e interpretación de resultados
Garantizar la protección de datos personales	Seguimiento de la recopilación de datos con auditorías anuales de datos
Estructura de gobernanza insuficiente para el proceso	Automatización de la recopilación de datos
Carga administrativa que impacta en costos	Integración e interoperabilidad de los sistemas de recolección
	Gestión de riesgos de alta calidad
	Definir el interés y los incentivos de las partes involucradas
	Constituir comité directivo y consejo asesor externo
	Implementar una estructura de gobernanza simplificada
	Inversión inicial en infraestructura de TI de alta calidad
	Inversión continua en la educación y apoyo del personal experimentado

Fuente: Adaptado de Sissel et.al. (2020)<sup>14</sup>

Con respecto a la pregunta: **¿cómo y cuándo se paga?** los pagos periódicos en aquellas prestaciones de muy alto precio y para las cuales existe descalce entre el momento del pago y la observación de los beneficios en salud, la literatura considera que la amortización mayor al año, con pagos parciales o anualidades es una opción. En este sentido, se destaca la importancia de la claridad de acuerdos de los términos financieros entre las partes <sup>(15,16,17,18,19,20)</sup>; uno de los aspectos cruciales de estos términos es la duración de las anualidades. Aunque existen recomendaciones, ningún artículo describe todavía un método formal para determinar la duración óptima de dichas anualidades <sup>14</sup>. Algunos autores proponen que la duración de los pagos debe estar relacionado con la duración del beneficio o efecto de la terapia <sup>(16,21,19,22)</sup> mientras que otras proponen que los pagos tengan una duración de 2 a 5 años <sup>(20,23)</sup> y otros que esté relacionada con la sobrevida del paciente <sup>(24,25)</sup>.

Otro aspecto que se menciona en la literatura se refiere a los flujos presupuestarios de los financiadores, que podrían limitar la operacionalización del mecanismo <sup>(15,10,26,6,19,20,23,27,28)</sup>. Los países con mayor segmentación o atomización de la financiación son los que mayores problemas podrían tener en este sentido. La centralización de la compra es en estos casos la mejor opción para reducir el costo administrativo y el problema de liquidez de financiadores medianos y pequeños. También es necesario tener en cuenta la operativización de estos acuerdos, porque es necesario contar con un sistema administrativo que permita el vínculo entre lo clínico y lo financiero, aumentando los costos de transacción <sup>(29,30)</sup>.

### La gobernanza de los procesos asociados a mecanismos de financiación innovadora

La gobernanza de los procesos asociados a la implementación de los mecanismos de financiación innovadora es identificada en la literatura como clave para el éxito de estos acuerdos. El detalle de cada paso del proceso, la especificación de las funciones, las responsabilidades, los intereses e incentivos de cada una de las partes, debe ser elaborado con antelación a la implementación del acuerdo y debe quedar acordado y establecido por escrito <sup>(14 31 7,26,32 27)</sup>.

En la **Tabla 3** se presentan los principales aspectos a tener en cuenta en el proceso de gobernanza.

**Tabla 3. Elementos al diseñar el proceso de gobernanza**

Elementos de gobernanza	Fuentes
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Definición explícita de la estructura para iniciar pagos</li> <li>▪ Especificar el proceso de recopilación de datos</li> <li>▪ Definir la propiedad de los datos</li> <li>▪ Especificar auditorías periódicas de datos</li> <li>▪ Indicar claramente las oportunidades de apelación cuando no se cumplen los requisitos</li> <li>▪ Indicar claramente procesos de resolución de conflictos</li> </ul>	11, 29,33–36
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Indicar claramente el criterio de toma de decisiones para definir el ajuste de los pagos en función de los resultados obtenidos, si lo existiera y su proceso de resolución de conflictos.</li> </ul>	37,38
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Conformación de un Comité directivo para establecer y supervisar el acuerdo</li> </ul>	29
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Elaborar informes anuales de seguimiento y de rendición de cuentas a todos los <i>stakeholders</i> involucrados</li> </ul>	39–41
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Si fuera posible, inclusión de un consejo asesor externo con expertos independientes (investigadores, científicos, lic. en estadística, economistas de la salud, entre otros) que garanticen la imparcialidad del proceso.</li> </ul>	33,38 , 42–44
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Declaración de posibles conflictos de intereses y afiliaciones antes del inicio del acuerdo.</li> </ul>	36,38,41,46
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Utilizar terceros independientes e imparciales como instituciones académicas u organizaciones sin fines de lucro financiadas preferentemente con fondos públicos para realizar todas las etapas del proceso de recopilación y análisis de datos.</li> </ul>	18,33,35,40,43,47,48, 49

Fuente: Elaboración propia

### Modelos de financiación identificados en la literatura

Los principales modelos de financiación de alto costo identificados en la revisión bibliográfica se resumen en la **Tabla 4**, en una clasificación por tipo de pago a realizar: si es por resultado, por periodo o si el mismo se realiza al momento de la prestación, agrupando de esta manera, en una primera instancia a los acuerdos basados en resultados y *success fees*, con sus respectivas descripciones y análisis de barreras y beneficios asociados.

Luego se describen los modelos de pagos periódicos con amortización de pagos, préstamos, financiamientos realizados a través de instituciones financieras, laboratorios fabricantes o los Estados, diversos modelos de pago por suscripción y finalizando con modelos de reaseguro, pool de riesgos, securitización de préstamos y fondos con fines específicos, alternativas que permiten el pago en el momento de la prestación.

Cabe realizar la aclaración de que es factible implementar modelos mixtos entre los descritos realizando, por ejemplo, pagos anualizados, desde fondos con fines específicos, contingentes a resultados preestablecidos respecto a variables clínicas monitoreadas.



**Tabla 4. Modelos de financiación identificados en la revisión bibliográfica. Descripción, ventajas y desventajas.**

Clasif	Propuesta	Descripción	Oportunidades	Barreras	Referencias
Pago por resultados	Acuerdos basados en resultados o hitos alcanzados-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los pagos están vinculados a los resultados obtenidos por los pacientes o también a hitos o logros específicos como el inicio de la administración de la terapia y respuesta al tratamiento.</li> <li>Recomendable para tratamientos de una sola dosis o de corto plazo con resultados duraderos o curativos.</li> <li>Evidencia de estos acuerdos están presentes en Francia, España, entre otros para tratamientos de Hepatitis C.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se comparten los riesgos de resultados no alcanzados.</li> <li>Los pagos pueden llegar a ser reembolsados si el tratamiento no es exitoso.</li> <li>Se utilizan esquemas de amortización.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Requiere un registro completo de los resultados del tratamiento</li> <li>Definición de criterios para considerar al tratamiento exitoso.</li> <li>Falta de experiencia en este tipo de contratos en países de América Latina</li> </ul>	6; 50; 51; 52 10; 53; 54; 13; 49; 24; 16; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 61; 62; 63; 64; 18; 29; 28; 65; 66; 30
	Success Fees	<ul style="list-style-type: none"> <li>Es una versión de los acuerdos basados en resultados, donde el pago se realiza al fabricante una vez validados los resultados del tratamiento.</li> <li>El tratamiento se inicia sin pago inicial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Solo se pagan los tratamientos con resultados comprobados</li> <li>No existen reembolsos ni pago inicial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Requiere un registro completo de los resultados del tratamiento</li> <li>Definición de criterios para considerar al tratamiento exitoso.</li> </ul>	66, 13
Pagos Periódicos	Amortización de Pagos:  *anualidades *anualidades s.a. resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>El tratamiento puede ser pagado en cuotas de acuerdo con un cronograma de pagos pactado entre el dador del préstamo y el pagador.</li> <li>Los pagos se detienen si el paciente muere o el tratamiento falla.</li> <li>El laboratorio recibe el pago por adelantado, salvo que la financiación la otorgue él mismo.</li> <li>Aquí se presentan varias combinaciones entre potenciales dadores y tomadores del préstamo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Permite distribuir el costo en pagos periódicos.</li> <li>En el caso de las ajustadas por performance permite, además, atar los pagos a los resultados del tratamiento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Requiere aprobación crediticia de parte del dador.</li> <li>Exposición a volatilidad del tipo de cambio y tasas de interés.</li> <li>Definir una estrategia de reembolso en caso de que el paciente cese el tratamiento (deceso, falta de resultados, etc.)</li> <li>Solución limitada, dado que la carga de la financiación recaerá en los próximos presupuestos limitando la capacidad de financiar nuevos pacientes.</li> </ul>	19; 10, 24; 67
	Préstamos	<ul style="list-style-type: none"> <li>El paciente o familiares de este asumen el costo del tratamiento y financiamiento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No requiere aprobaciones del Sistema de Salud</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Genera inequidad social.</li> <li>Difícil acceso al financiamiento por elevado costo del tratamiento</li> </ul>	6, 10, 53, 24, 68

Clasif	Propuesta	Descripción	Oportunidades	Barreras	Referencias
	Financiamiento provisto por instituciones financieras	<ul style="list-style-type: none"> <li>El pagador recibe un préstamo amortizable de una institución financiera o emisión de bonos en el mercado de capitales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Permite adecuar los pagos a los flujos de fondos del pagador</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Difícil acceso a líneas crediticias en dólares.</li> <li>En algunos casos requiere de la presentación de Garantías</li> <li>Plazos de financiación reducidos.</li> <li>Tiempos de aprobación prolongados.</li> </ul>	53;24 ;68
	Financiamiento administrado por el fabricante	<ul style="list-style-type: none"> <li>El pagador paga al laboratorio por el tratamiento durante varios años.</li> <li>El riesgo recae en el fabricante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pago basado en los resultados</li> <li>El pago de una posible cura se convierte en el pago de un tratamiento en curso.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Algunos fabricantes no tienen los recursos financieros y requerirán financiación de terceros lo que podría generar mayores costos</li> <li>Menor poder de negociación de los pagadores</li> </ul>	6, 10
	Financiamiento provisto por el Estado Nacional o Provincial	<ul style="list-style-type: none"> <li>El pagador recibe un préstamo del gobierno, permite el pago por adelantado al fabricante y reembolsa el préstamo en cuotas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Líneas de crédito subsidiadas en pesos o dólares a tasa fija/variable para que el costo sea compartido entre el Estado y el pagador.</li> <li>Plazos de pagos extensos y flexibles</li> <li>Reducción de exposición de volatilidad de Tipo de cambio y/o tasas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Requiere la creación y aprobación de líneas créditos especiales.</li> </ul>	24
	Modelo de Pago por Suscripción	<ul style="list-style-type: none"> <li>Este modelo implica el abastecimiento ilimitado de un tipo de medicamento a un precio fijo y por un periodo de tiempo determinado por parte de uno o varios fabricantes.</li> <li>Australia fue pionera en implementar este modelo para la compra de medicamentos de Hepatitis C, para toda la población de forma gratuita por 5 años.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mayor poder de negociación de precios, por compra al por mayor (menor costo por tratamiento).</li> <li>Costos fijos por el período de la suscripción.</li> <li>Mejora la previsibilidad del presupuesto anual.</li> <li>Acceso gratuito a todos los pacientes</li> <li>Es clave incentivar a la población a solicitar el tratamiento para reducir el costo unitario.</li> <li>Del lado del laboratorio mayor previsibilidad de demanda e ingresos, evitando desabastecimiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recomendado para compras de tratamientos recurrentes y costos de producción bajo para alcanzar economía de escala.</li> <li>Se recomienda otorgar la suscripción a varios fabricantes y por periodos de tiempo reducido, para no desincentivar nuevos lanzamientos a precios más accesibles</li> </ul>	69 ; 70 ;

Clasif	Propuesta	Descripción	Oportunidades	Barreras	Referencias
	Modelo de Pago por Suscripción II	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se mantiene el modelo de suscripción, pero se adapta para la compra de medicamentos de enfermedades de baja incidencia (medicamentos huérfanos).</li> <li>Para lograr incrementar el volumen y bajar el costo por unidad se sugiere realizar Acuerdos de Compra conjunta entre países u organismos. Dos casos de éxito son: PAHO Strategic Fund and EU Joint Procurement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acceso de los pacientes a tratamientos muy costosos o no disponibles</li> <li>Múltiples países se benefician de tratamientos más económicos que de manera individual no hubieran alcanzado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Requiere la coordinación de varios países a través de la participación de distintos Entes Gubernamentales o Asociaciones Internacionales</li> <li>Se recomienda otorgar la suscripción a varios fabricantes y por periodos de tiempo reducido, para no desincentivar nuevos lanzamientos a precios más accesibles</li> </ul>	69
Pago al momento de la prestación	Reaseguros	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se contrata un seguro para cubrirse en casos de pagos catastróficos o extraordinarios.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Resuelve el problema presupuestario a corto plazo.</li> <li>Los pagos también pueden ser vinculados a los resultados obtenidos por los pacientes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Requerimientos específicos</li> <li>Primas altas</li> <li>No siempre disponible en el mercado Distribuye el riesgo, pero no genera una solución a largo plazo</li> </ul>	6 ; 10, 24 ;19
	Pool de Riesgo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se forma un fondo que puede estar integrado por el sector público, obras sociales y/o prepagas que compensan financieramente a estas entidades cuando los tratamientos superan cierto umbral definido</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mitiga el riesgo financiero</li> <li>Brinda una solución al problema de rotación de paciente en distintos Sistemas de Salud</li> <li>Evita la selección de adversa de concentración de pacientes en una misma entidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Requiere de la adhesión de un número significativo de entidades para reducir el riesgo y la prima.</li> </ul>	71 ; 10; 53

Clasif	Propuesta	Descripción	Oportunidades	Barreras	Referencias
	Pool Funding (Seguro o Fondo específico para tratamientos costosos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se crea un fondo con participación público y/o privada cuyo fin es financiar enfermedades de alto costo específicas a través de aportes periódicos que realizan los pagadores, impuestos, etc.</li> <li>Ej. Proyecto de Ley: Seguro Nacional de Cobertura de Enfermedades Catastróficas o de Baja Incidencia y Alto Costo. Presentado en 2019.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mitiga el riesgo financiero</li> <li>Brinda una solución al problema de rotación de paciente en distintos Sistemas de Salud</li> <li>Evita la selección de adversa de concentración de pacientes en una misma entidad</li> <li>Acuerdos de Precios</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>De compleja administración.</li> <li>Costo fijo adicional, que puede encarecer la cobertura médica de trasladarse a los afiliados</li> </ul>	20; 53, 72
	Securitización de Préstamos de Atención Médica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se crea una Entidad con un Propósito Específico (EPE) que financie a través de préstamos a largo plazo a los pacientes o familiares. La EPE podría financiarse a través de la emisión de bonos o acciones en el mercado de capitales.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Permite el acceso a terapias costosas</li> <li>Pagar el costo del tratamiento a largo plazo</li> <li>Atar el pago a los resultados del tratamiento</li> <li>Para reducir el riesgo, se puede pensar en garantías otorgadas por terceros</li> <li>Compromete al paciente con el seguimiento del tratamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>El tamaño del mercado de capitales</li> <li>Los pacientes o familiares de bajos ingresos o un perfil crediticio bajo no pueden acceder</li> <li>No hay evidencia sobre la probabilidad de default, lo que podría hacer inviable la propuesta</li> </ul>	68
	Fondos con fines específicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fondo Estatal para tratar enfermedades de alto costo</li> <li>Ej. Cancer Drugs Fund, UK</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Negociación de menores precios por mayor volumen de compra</li> <li>Mayor grado de accesibilidad al tratamiento</li> </ul>		20 ; 73 ; 53 ;63

Fuente: Elaboración propia

## Análisis de los instrumentos de financiación

Para agrupar los instrumentos financieros disponibles un primer análisis que se realizó está en relación con quien paga y quien financia el tratamiento. Dada la segmentación en la financiación en nuestros Sistemas de Salud, no todas las herramientas financieras son factibles de implementar en todos los casos. Es por lo que la **Gráfico 5** presenta las herramientas financieras (sin tener en cuenta si el pago es por resultados o por prestación) según quien paga y quien financia la prestación.

En el caso en que sea el individuo o su familia el que tiene que pagar total o parcialmente el tratamiento, las opciones de financiamiento están asociadas a préstamos o préstamos subsidiados por el Estado. En cualquier caso, este tipo de instrumentos es de difícil acceso por el elevado costo de los tratamientos e impacta sobre la equidad social. Otro mecanismo es un reaseguro por parte de instituciones aseguradoras respecto a este tipo de riesgos en salud para la población bajo cobertura explícita.

En el caso en que los financiadores sean quienes deben hacerse cargo del tratamiento (Sistemas de Salud segmentados), las opciones son más amplias y van desde préstamos subsidiados por el Estado Nacional, pasando por securitización de primas y emisión de bonos (si estuvieran autorizados para ello), hasta la creación de pools de riesgos con el Estado Nacional, para afrontar la cobertura de patologías y prestaciones priorizadas de altísimo costo.

En el caso en el que sea el Estado Nacional quien paga el tratamiento, las posibilidades pasan por la conformación de un fondo con asignación específica y por acuerdos financieros con los proveedores de la tecnología, que pueden ir desde descuentos confidenciales hasta el pago en anualidades ó anualidades sujetas a resultados.

**Gráfico 5. Esquemas de financiación en relación con quien paga y quien financia el tratamiento.**

		Quien paga el tratamiento?		
		Paciente /Familiares	PrePagas/O. Sociales	Estado
Quien financia el tratamiento?	Estado	Préstamos Subsidiados	Préstamos Subsidiados	Fondo
	PrePagas/O. Sociales		Pool de Riesgo o Pool Funding	
	Ent. Financieras	Préstamos Personales	Préstamos Financieros	
	Mercado de Capitales	Securitización de Préstamos Personales	Emisión de Bonos Corporativos	
	Laboratorios		Pago por Suscripción	Pago por Suscripción
	Compañías de Seguros	Reaseguros	Reaseguros	
			Prestamos	

Fuente: Elaboración propia

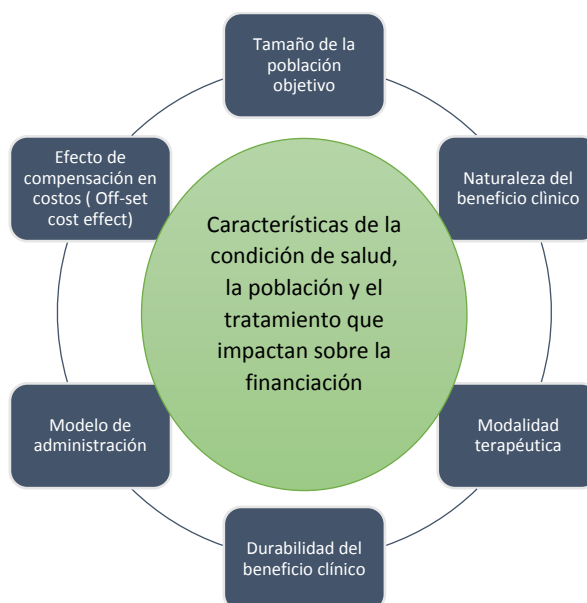
### Financiación de precisión

Un trabajo relevante en esta temática es el White Paper publicado en el año 2019 por un grupo de expertos del Massachusetts Institute of Technology (MIT)<sup>2</sup>, que plantea la necesidad de incorporar nuevas maneras de financiación a los tratamientos potencialmente curativos de alto costo en un concepto al que denominan financiación de precisión.

La propuesta nace del consorcio NEWDIGS FOCUS donde pagadores, proveedores, organizaciones de defensa de pacientes, industria, académicos y otros han trabajado colaborativamente entre los años 2016 y 2019. El objetivo es buscar soluciones financieras para dar respuesta al problema de acceso de terapias duraderas/potencialmente curativas con grandes costos iniciales, cuyos beneficios se acumulan con el tiempo.<sup>8</sup>

El concepto de financiación de precisión parte de la premisa de que las soluciones financieras deben adaptarse al contexto específico de la patología, la terapia y las características del Sistema de Salud (**Gráfico 6**) y pueden utilizar alguna o una combinación de las herramientas financieras disponibles presentadas en la **Tabla 4**.

## Gráfico 6. Características terapéuticas que influyen en la financiación de precisión



Fuente: Elaboración propia a partir de MIT "Financing and Reimbursement of Cures in the US". White paper (2019)

Los autores identificaron 4 soluciones potenciales bajo el concepto de financiación de precisión que están relacionadas con los problemas subyacentes a los que quieren brindar solución (Tabla 5).

**Tabla 5. Soluciones de financiación de precisión**

Financiación de precisión	Modelo 1: Contrato a un año basado en la realización de Hitos	Modelo 2: Anualidad ajustada por resultados de la terapia	Modelo 3: Pooling de riesgo	Modelo 4: Reaseguro y Gerenciador/ Financiador integrado (centralizado)
<b>Objetivo</b>	Abordar la incertidumbre inmediata	Aplanar el impacto financiero y la incertidumbre por resultados	Diversificar el riesgo	Mejorar la escala de operación
<b>Riesgo por descalce de plazos</b>	SI	SI	NO	SI
<b>Riesgo actuarial</b>	NO	SI	SI	SI
<b>Riesgo por performance de tratamiento</b>	NO	NO	NO	NO

Fuente: Elaboración propia a partir de MIT (2019)<sup>8</sup>

## Factibilidad de implementación

El análisis de factibilidad desde la perspectiva que se incluye en el presente trabajo tiene el objetivo de evaluar distintas dimensiones del entorno que puedan impactar positiva o negativamente en la implementación de los acuerdos de financiación innovadora expuestos en el trabajo.

Las dimensiones que se propone evaluar son las siguientes:

- 1) **Viabilidad política:** relacionada con el conjunto de requisitos institucionales y de gobernanza que actúan como condición necesaria para la realización.
- 2) **Viabilidad institucional:** relacionada con las capacidades del ente u organización previstos como responsables de la ejecución y/u operación, mantenimiento y administración del acuerdo y la capacidad de gobernanza del proceso.
- 3) **Viabilidad técnica – operativa:** relacionada con disponibilidad de los recursos humanos y técnicos necesarios para llevar adelante el acuerdo como así también de la tecnología requerida para el mismo.
- 4) **Viabilidad jurídica – regulatoria:** relacionada con la compatibilidad del acuerdo con el bloque normativo y regulatorio.
- 5) **Viabilidad financiera:** relacionada con la disponibilidad de recursos monetarios para avanzar en la ejecución del acuerdo.

## Entrevistas en profundidad a decisores en Argentina

Para complementar la revisión de la literatura y comprender en mayor profundidad el conocimiento de los decisores clave, es que se han llevado a cabo entrevistas a 22 “*key decision makers*”, tanto del ámbito público como de Obras Sociales Nacionales (OSN), Empresas de Medicina Prepagas, Obras Sociales Provinciales (OSP)<sup>†</sup> para elaborar un cuadro de viabilidad política, institucional, jurídica, técnica y financiera que permita identificar las barreras y oportunidades a nivel local.

Surge de las entrevistas con Financiadores clave de los distintos subsistemas: Obras Sociales Nacionales, Instituciones de Medicina Prepaga, Obras Sociales Provinciales, así como de

---

<sup>†</sup> 7 Miembros de principales OSN; 5 Miembros de principales Prepagas; 4 Miembros de Ministerios Provinciales y OSP; 6 Miembros de CONETEC, Superintendencia de servicios de salud, COSSPRA y PAMI



organismos de control (Superintendencia de Servicios de Salud) como Organismos técnicos dependientes del Ministerio de Salud, la importancia de implementar mecanismos de financiación innovadores a nivel centralizado. La atomización de las organizaciones de financiación hace que el número de afiliados por financiador en muchos casos sea bajo, colocándolos en situación de fragilidad ante imprevistos o ante el abordaje de costos elevados de nuevas terapias. Por ello, entienden que las opciones de búsqueda de concentración de riesgos les otorga beneficios que no pueden conseguir por sí mismas. Todos ellos ven un rol principal del Estado como aglutinador de fuerzas y aportante de fondos y exponen la dificultad de abordar estos acuerdos a nivel individual.

El pago por resultados y la ampliación de los plazos de pago surgen como dos estrategias muy atractivas. Sin embargo, describen debilidades propias de la falta de experiencia en ejecución de estos esquemas, tanto desde la perspectiva administrativa, como legal (contratos) y de gestión de seguimiento. Los principales elementos que surgieron en las entrevistas como condicionantes del éxito de este tipo de acuerdos fueron:

- La Figura de un evaluador externo “independiente y neutral” que no se deje influenciar con incentivos externos.
- La Necesidad de una buena infraestructura de información para el seguimiento de los pacientes.
- La fijación previa de los resultados y criterios específicos a lo largo del tiempo para cada tipo de tratamiento entre financiador y laboratorios, involucrando a las asociaciones de pacientes y asociaciones médicas.
- La necesidad de la participación del Estado en la regulación de este tipo de procesos, cumpliendo el rol de vigilancia y generando protocolos que no sean susceptibles a demandas judiciales.

### Riesgos percibidos en el análisis local

Al analizar la literatura disponible sobre financiación a nivel global e intentar analizar su viabilidad en países de bajos y medianos ingresos, el caso argentino denota riesgos en el financiamiento adicionales a los de países de altos ingresos, que, como se vio en el análisis previo, se relacionan a periodos de pago, incertidumbre sobre la efectividad en el tiempo y riesgo actuarial (Ilustración 8).

Ilustración 8 Riesgos asociados a la financiación de Terapias de avanzada comunes a todos los Sistemas de Salud, analizados desde la óptica del Sistema de Salud argentino.

Período de pago	Incertidumbre sobre efectividad	Riesgo actuarial
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desembolso inicial elevado</li> <li>• Beneficios terapéuticos se generan en un período largo de tiempo</li> <li>• Descalce de plazos de pago y beneficios sanitarios</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incertidumbre respecto a la efectividad</li> <li>• Efectos adversos</li> <li>• Selección de pacientes adecuados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El número de pacientes</li> <li>• La atomización de financiadores hace inviable individualmente abordar terapias de alto costo</li> </ul>

Estos riesgos adicionales, captados a través de las entrevistas en profundidad, se refieren problemas relacionados con la estabilidad económica y monetaria de los países de menores ingresos, que son evidentes en Argentina y afectan en gran medida la posibilidad de realizar políticas innovadoras relacionadas con la financiación de terapias de alto costo: el riesgo crediticio y el riesgo cambiario.

Ilustración 7. Riesgos adicionales en la financiación de terapias de alto costo identificados en el caso argentino

Riesgo crediticio	Riesgo Cambiario
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo crediticio argentino elevado.</li> <li>• Se reduce pero no se elimina si se centraliza en el estado nacional.</li> <li>• Argentina lleva 9 defaults de deuda en su historia.</li> <li>• Fideicomiso de asignación específica puede reducir riesgo pero no lo elimina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inestabilidad monetaria genera devaluaciones continuas.</li> <li>• Descalce entre ingresos de financiadores en pesos y terapia en USD.</li> <li>• 1 año es lo máximo que se puede cubrir con compras a futuro en dólares.</li> </ul>

La parte que asuma los riesgos asociados a la financiación deberá considerar en sus tasas y mecanismos, las variables asociadas al elevado riesgo de cobranza de países de bajos ingresos y al descalce del riesgo cambiario entre terapias con costos en moneda dura (USD) y la variación de los ingresos de los Sistemas de Salud, asociados a monedas locales de alta volatilidad.

A continuación, se presenta el análisis de factibilidad para cada una de las propuestas de financiación innovadora presentadas en el trabajo en relación con los 5 criterios mencionados (políticos, institucionales, técnico-operativos, jurídicos-regulatorios y financieros).

Como se puede observar en la **Tabla 6** se percibe la viabilidad política y financiera de implementar acuerdos basados en resultados, así como una mayor centralización a partir de fondos específicos o pools de riesgos, pero los mismos requieren de un trabajo previo en mesas amplias de participación con todos los stakeholders implicados que logren nivelar el conocimiento y faciliten las herramientas que otorguen factibilidad institucional, técnica y regulatoria que habiliten la implementación exitosa de nuevos modelos de financiamiento para las terapias de avanzada próximas a arribar.

**Tabla 6. Evaluación de factibilidad política, institucional, técnica, jurídica-regulatoria y financiera**

Clasif	Propuesta	Descripción	Viabilidad Política	Viabilidad Institucional	Viabilidad Técnica	Viabilidad Jurídica - regulatoria	Viabilidad Financiera
Pago por resultados	Acuerdos basados en resultados o hitos alcanzados- Riesgo compartido	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los pagos están vinculados a los resultados obtenidos por los pacientes o también a hitos o logros específicos como el inicio de la administración de la terapia y respuesta al tratamiento.</li> <li>Recomendable para tratamientos de una sola dosis o de corto plazo con resultados duraderos o curativos.</li> <li>Evidencia de estos acuerdos están presentes en Francia, España, entre otros para tratamientos de Hepatitis C.</li> </ul>	Alta	Baja	Baja	Media	Alta
	Success Fees	<ul style="list-style-type: none"> <li>Es una versión de los acuerdos basados en resultados, donde el pago se realiza al fabricante una vez validados los resultados del tratamiento.</li> <li>El tratamiento se inicia sin pago inicial.</li> </ul>	Alta	Baja	Baja	Media	Alta
Pagos Periódicos	Amortización de Pagos	<ul style="list-style-type: none"> <li>El tratamiento puede ser pagado en cuotas de acuerdo con un cronograma de pagos pactado entre el dador del préstamo y el pagador.</li> <li>Los pagos se detienen si el paciente muere o el tratamiento falla.</li> <li>El laboratorio recibe el pago por adelantado, salvo que la financiación la otorgue él mismo.</li> <li>Aquí se presentan varias combinaciones entre potenciales dadores y tomadores del préstamo.</li> </ul>	Alta	Baja	Baja	Media	Media
	Préstamos al consumo	<ul style="list-style-type: none"> <li>El paciente o familiares asumen el costo del tratamiento y financiamiento.</li> </ul>	Baja	Baja	Media	Baja	Baja
	Financiamiento provisto por instituciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>El pagador recibe un préstamo amortizable de una institución financiera.</li> </ul>	Baja	Baja	Media	Baja	Baja

Clasif	Propuesta	Descripción	Viabilidad Política	Viabilidad Institucional	Viabilidad Técnica	Viabilidad Jurídica - regulatoria	Viabilidad Financiera
	financieras						
	Financiamiento administrado por el fabricante	<ul style="list-style-type: none"> <li>El pagador paga al laboratorio por el tratamiento durante varios años.</li> <li>El riesgo recae en el fabricante.</li> </ul>	Alta	Media	Media	Baja	Media
	Financiamiento provisto por el Estado Nacional o Provincial	<ul style="list-style-type: none"> <li>El pagador recibe un préstamo del gobierno, permite el pago por adelantado al fabricante y reembolsa el préstamo en cuotas.</li> </ul>	Baja	Baja	Media	Media	Media
	Modelo de Pago por Suscripción	<ul style="list-style-type: none"> <li>Este modelo implica el abastecimiento ilimitado de un tipo de medicamento a un precio fijo y por un periodo de tiempo determinado por parte de uno o varios fabricantes.</li> <li>Australia fue pionera en implementar este modelo para la compra de medicamentos de Hepatitis C, para toda la población de forma gratuita por 5 años.</li> </ul>	Alta	Media	Alta	Media	Baja
	Modelo de Pago por Suscripción II	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se mantiene el modelo de suscripción, pero se adapta para la compra de medicamentos de enfermedades de baja incidencia (medicamentos huérfanos).</li> <li>Para lograr incrementar el volumen y bajar el costo por unidad se sugiere realizar Acuerdos de Compra conjunta entre países u organismos. Dos casos de éxito son: PAHO Strategic Fund and EU Joint Procurement</li> </ul>	Alta	Alta	Alta	Media	Media
Pago al momento de la prestación	Reaseguros	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se contrata un seguro para cubrirse en casos de pagos catastróficos o extraordinarios.</li> </ul>	Alta	Media	Media	Media	Baja

Clasif	Propuesta	Descripción	Viabilidad Política	Viabilidad Institucional	Viabilidad Técnica	Viabilidad Jurídica - regulatoria	Viabilidad Financiera
	Pool de Riesgo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se forma un fondo que puede estar integrado por el sector público, obras sociales y/o prepagas que compensan financieramente a estas entidades cuando los tratamientos superan cierto umbral definido</li> </ul>	Alta	Media	Media	Media	Alta
	Pool Funding (Seguro o Fondo específico para tratamientos costosos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se crea un fondo con participación público y/o privada cuyo fin es financiar enfermedades de alto costo específicas a través de aportes periódicos que realizan los pagadores, impuestos, etc.</li> <li>Ej. Proyecto de Ley: Seguro Nacional de Cobertura de Enfermedades Catastróficas o de Baja Incidencia y Alto Costo. Presentado en 2019.</li> </ul>	Alta	Media	Media	Media	Alta
	Fondos con fines específicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fondo Estatal para tratar enfermedades de alto costo</li> <li>Ej. Cancer Drugs Fund, UK</li> </ul>	Alta	Media	Media	Media	Alta

Fuente: Elaboración propia

## Síntesis y conclusiones

Las terapias de avanzada representan probablemente una de las más importantes disrupciones en medicina, después de la introducción de los primeros sistemas sanitarios para el control de infecciones, la implementación de la anestesia, y el advenimiento de vacunas y antibióticos. Nos enfrentamos a una revolución en la que el hombre tiene la posibilidad de transformarse a sí mismo y controlar su propia evolución biológica.

En los próximos años, se espera la disponibilidad de terapias génicas innovadoras y potencialmente curativas, cuyo fin es brindar una solución definitiva a pacientes con enfermedades poco frecuentes, graves y con gran dificultad en el manejo, mediante la administración de una sola dosis inyectable. Cabe suponer que algún día todas o casi todas las enfermedades podrán ser combatidas de este modo, e incluso prevenidas (la genética médica es, cada vez con mayor elocuencia, una disciplina predictiva).

Como todo conjunto de procedimientos innovadores, las terapias de avanzada plantean, en su aplicación, conflictos potenciales de diverso orden: médico, ético, económico y social. En este contexto se desarrollan las diferentes estrategias terapéuticas y debemos preguntarnos, para cada situación particular, cómo se maneja el respeto por la autonomía, privacidad, equidad, justicia, y en definitiva la inalienable dignidad del hombre.

Estas terapias, que ofrecen la posibilidad de brindar una cura definitiva a enfermedades, encuentran, sin embargo, barreras para su adopción en los actuales modelos de pago y financiamiento, reduciendo el acceso de los pacientes a las mismas, a lo que se suma la escasa evidencia de los efectos a largo plazo que presentan algunas de ellas.

Las terapias génicas (TG) tienen la particularidad de brindar un beneficio a lo largo de un periodo extenso de tiempo e incluso de por vida, a través de la administración de una sola dosis, con lo cual, de acuerdo con las prácticas financieras habituales, el desembolso por el tratamiento debería realizarse al momento de la administración en un solo pago o “up front”. Esto genera preocupación entre los pagadores por el alto costo y por la incertidumbre que existe respecto a los resultados, ya que no les asegura que el costo de la TG compense, al menos parcialmente, los costos de los tratamientos

a los que el paciente debería someterse a lo largo de su vida en caso de no acceder a la misma.

Los proveedores de terapias de avanzada también coinciden con los financiadores en su interés en que los pacientes puedan acceder a estos tratamientos dada la importante inversión que realizan en el desarrollo, producción y lanzamiento de estas terapias, y una de sus principales preocupaciones es que se pueda identificar plenamente el valor que estas terapias proporcionan.

La situación descrita, requiere del planteo de nuevos modelos de pago y financiamiento que consideren las necesidades de los stakeholders (pacientes, pagadores, laboratorios, etc.) mencionadas anteriormente. El mercado debería ofrecer múltiples opciones para que de acuerdo con las características de la terapia y de los stakeholders se pueda optar por la más adecuada. Los precios de las primeras terapias de avanzada presentadas han encendido alarmas en todos los actores: gobiernos, financiadores, prestadores, y hasta los colectivos de defensa de los pacientes. Pero, cabe mencionar que mientras que otros muchos medicamentos de alto costo necesitan comprarse año tras año, las terapias de avanzada, como las terapias génicas, se administran solo una vez con efectos potencialmente permanentes, y pueden, por caras que sean, costar menos que toda una vida de tratamiento, generando en la medicina un proceso de transición que parte de un modelo de tratamientos de alquiler, a uno de comprar mejoras para la salud a largo plazo: "El desafío es similar al de pasar de ser un inquilino de un piso a comprar un apartamento y quedar impresionado por el precio de compra"<sup>‡</sup>. De todas maneras, existe una justificada preocupación por que los tratamientos acaben fuera del alcance de las personas, y aun de los sistemas globalmente, lleven a la quiebra a aquellos que no tienen seguro, o socaven la sostenibilidad del sistema sanitario, y deben buscarse formas de suavizar el impacto económico del tratamiento. Los planes a plazos podrían repartir los pagos en varios años, o se podría ofrecer un reembolso si un paciente fallece o si el tratamiento fracasa dentro de ese periodo.

---

<sup>‡</sup> Mark Trusheim, director del programa *New Drug Development Paradigms* (Buenas Prácticas para el Desarrollo de Nuevos Fármacos) del Instituto Tecnológico de Massachusetts (EE. UU.)



El primer paso, es definir el modelo de pago o contratación, que implica determinar si se va a retribuir por la administración de la terapia o por los resultados de esta, para posteriormente avanzar en la definición de los tiempos de pago. Es fundamental que este tipo de acuerdos financieros puedan estar disponibles para reducir la posibilidad de que terapias subóptimas pudieran ser elegidas en detrimento de terapias que aportan mayor valor en salud por dinero invertido, en función de un flujo de pagos más favorable para el pagador.

La problemática del financiamiento de las terapias de avanzada presenta un desafío mayor en países en desarrollo por su menor poder negociación de precios, ausencia de prácticas de precios confidenciales, fragilidad y atomización del Sistema de Salud y escaso acceso a líneas de crédito. Ello sumado a que la escasa experiencia en esquemas de pago por resultados y la inexistencia de infraestructura de información adecuada para el seguimiento de los pacientes, genera que la principal alternativa mencionada por los principales actores del sector de la salud entrevistados sea la adopción de mecanismos de financiación a nivel centralizado, donde el Estado tenga un rol relevante de aportante de fondos.

La aplicación de estas terapias requiere la coordinación y el compromiso de todos los actores involucrados: Laboratorios-Pacientes-Estado-Prestadores y Financiadores, para definir reglas claras y evitar el desfinanciamiento del Sistema de Salud y el uso inadecuado de terapias de avanzada.

El desarrollo futuro de las terapias de avanzada habrá de terminar con muchos de los planteos enunciados, siempre y cuando exista consenso de que estos conocimientos deben ser utilizados en función del bienestar del hombre y la sociedad en su conjunto y no en detrimento de éstos. Por otra parte, cabe preguntarse si los hombres tienen derecho a limitar los avances de la ciencia y en caso de tenerlo, hasta qué punto debe limitarse la investigación científica. A estos y muchos otros interrogantes deberá darse una respuesta, que deberá ser legislada y fruto del consenso de todos los sectores representativos de la sociedad, para que esta legislación sea acatada y para que el marco regulatorio que se establezca sea lo menos arbitrario posible; es decir que no limite la actividad científica y terapéutica de estas tecnologías, que no se incurra en un “permisionismo” desenfrenado, y además se garantice su llegada a todos.

## Bibliografía

- (1) Global Burden of Disease (GBD 2019. Institute for Health Metrics and Evaluation. Available from: <http://www.healthdata.org/gbd/2019> (accessed May 8, 2021).
- (2) Hulse ESG, Atun R, McPake B, Lee, JT. Use of Social Impact Bonds in Financing Health Systems Responses to Non-Communicable Diseases: Scoping Review. *BMJ Glob. Health* 2021, 6(3), e004127. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-004127>.
- (3) Hanna E, Rémuzat C, Auquier P, Toumi M. Gene Therapies Development: Slow Progress and Promising Prospect. *J. Mark. Access Health Policy* 2017, 5(1), 1265293. <https://doi.org/10.1080/20016689.2017.1265293>.
- (4) Lee CS, Bishop ES, Zhang R, Yu X, Farina EM, Yan S, Zhao C, Zheng Z, Shu Y, Wu X, Lei J, Li Y, Zhang W, Yang C, Wu K, Wu Y, Ho S, Athiviraham A, Lee MJ, Wolf JM, Reid RR, He TC. Adenovirus-Mediated Gene Delivery: Potential Applications for Gene and Cell-Based Therapies in the New Era of Personalized Medicine. *Genes Dis.* 2017, 4 (2), 43–63. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2017.04.001>.
- (5) Austin-Ward ED, Villaseca GC. La Terapia Génica y Sus Aplicaciones. *Rev. Médica Chile* 1998, 126 (7), 838–845. <https://doi.org/10.4067/S0034-98871998000700013>.
- (6) Marsden G, Towse A, Pearson SD, Dreitlein B, Henshall CA. Report from the 2016 ICER Membership Policy Summit. *Gene Ther.* 48.
- (7) Drummond MF, Neumann PJ, Sullivan SD, Fricke FU, Tunis S, Dabbous O, Toumi, M. Analytic Considerations in Applying a General Economic Evaluation Reference Case to Gene Therapy. *Value Health.* 2019, 22(6), 661–668. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.03.012>.
- (8) Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cir. Esp.* 2014, 92(2), 82–88. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2013.08.002>.
- (9) Danzon PM. Affordability Challenges to Value-Based Pricing: Mass Diseases, Orphan Diseases, and Cures. *Value Health* 2018, 21(3), 252–257. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.018>.
- (10) MIT FoCUS. Precision financing solutions for durable / potentially curative therapies. 2019. Available from: <https://newdigs.mit.edu/focus-white-paper-precision-financing-solutions-durable-potentially-curative-therapies>
- (11) Anger D, Thompson M, Henshall C, Garrison LP, Griffin A, Coyle D, Long S, Khayat Z, Yu R. Targeting Improved Patient Outcomes Using Innovative Product Listing Agreements: A Survey of Canadian and International Key Opinion Leaders. *Clin. Outcomes Res.* **2016**, (8), 427–433. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S96616>.
- (12) Barlow JF, Yang M, Teagarden JR. Are Payers Ready, Willing, and Able to Provide Access to New Durable Gene Therapies? *Value Health* 2019, 22(6), 642–647. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.12.004>.
- (13) Carlson JJ, Sullivan SD, Garrison LP, Neumann PJ, Veenstra DL. Linking Payment to Health Outcomes: A Taxonomy and Examination of Performance-Based Reimbursement Schemes between Healthcare Payers and Manufacturers. *Health Policy.* 2010, 96(3), 179–190. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2010.02.005>.
- (14) Michelsen S, Nachi S, Van Dyck W, Simoens S, Huys I. Barriers and Opportunities for Implementation of Outcome-Based Spread Payments for High-Cost, One-Shot Curative Therapies. *Front. Pharmacol.* 2020, 11, 594446. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.594446>.
- (15) Brennan TA, Wilson JM. The Special Case of Gene Therapy Pricing. *Nat. Biotechnol.* 2014, 32(9), 874–876. <https://doi.org/10.1038/nbt.3003>.

- (16) Edlin R, Hall P, Wallner K, McCabe C. Sharing Risk between Payer and Provider by Leasing Health Technologies: An Affordable and Effective Reimbursement Strategy for Innovative Technologies? *Value Health* 2014, 17(4), 438–444. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.01.010>.
- (17) Basu, A. Financing Cures in the United States. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2015, 15 (1), 1–4. <https://doi.org/10.1586/14737167.2015.990887>.
- (18) Drummond M. When Do Performance-Based Risk-Sharing Arrangements Make Sense? *Eur. J. Health Econ.* 2015, 16(6), 569–571. <https://doi.org/10.1007/s10198-015-0683-z>.
- (19) Jørgensen J, Kefalas P. Annuity Payments Can Increase Patient Access to Innovative Cell and Gene Therapies under England’s Net Budget Impact Test. *J. Mark. Access Health Policy.* 2017, 5(1), 1355203. <https://doi.org/10.1080/20016689.2017.1355203>.
- (20) Hanna E, Toumi M, Dussart C, Borissov B, Dabbous O, Badora K, Auquier P. Funding Breakthrough Therapies: A Systematic Review and Recommendation. *Health Policy.* 2018, 122(3), 217–229. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2017.11.012>.
- (21) Hettle R, Corbett M, Hinde S, Hodgson R, Jones-Diette J, Woolacott N, Palmer S. The Assessment and Appraisal of Regenerative Medicines and Cell Therapy Products: An Exploration of Methods for Review, Economic Evaluation and Appraisal. *Health Technol. Assess.* 2017, 21(7), 1–204. <https://doi.org/10.3310/hta21070>.
- (22) Jönsson B, Hampson G, Michaels J, Towse A, Schulenburg JMG, Wong O. Advanced Therapy Medicinal Products and Health Technology Assessment Principles and Practices for Value-Based and Sustainable Healthcare. *Eur. J. Health Econ.* 2019, 20(3), 427–438. <https://doi.org/10.1007/s10198-018-1007-x>.
- (23) Faulkner S, Lee M, Qin D, Morrell L, Xoxi E, Sammarco A, Cammarata S, Russo P, Pani L, Barker R. Pricing and Reimbursement Experiences and Insights in the European Union and the United States: Lessons Learned to Approach Adaptive Payer Pathways. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2016, 100(6), 730–742. <https://doi.org/10.1002/cpt.508>.
- (24) Schaffer SK, Messner D, Mestre-Ferrandiz J, Tambor E, Towse A. Paying for Cures: Perspectives on Solutions to the “Affordability Issue.” *Value Health.* 2018, 21(3), 276–279. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.013>.
- (25) Towse A, Fenwick E. Uncertainty and Cures: Discontinuation, Irreversibility, and Outcomes-Based Payments: What Is Different About a One-Off Treatment? *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2019, 22(6), 677–683. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.03.013>.
- (26) Salzman R, Cook F, Hunt T, Malech HL, Reilly P, Foss-Campbell B, Barrett D. Addressing the Value of Gene Therapy and Enhancing Patient Access to Transformative Treatments. *Mol. Ther.* 2018, 26(12), 2717–2726. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.10.017>.
- (27) Hampson G, Towse A, Pearson SD, Dreitlein WB, Henshall C. Gene Therapy: Evidence, Value and Affordability in the US Health Care System. *J. Comp. Eff. Res.* 2018, 7(1), 15–28. <https://doi.org/10.2217/cer-2017-0068>.
- (28) Yeung K, Li M, Carlson JJ. Using Performance-Based Risk-Sharing Arrangements to Address Uncertainty in Indication-Based Pricing. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2017, 23(10), 1010–1015. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.10.1010>.
- (29) Garrison LP, Towse A, Briggs A, Pouvourville G, Grueger J, Mohr PE, Severens JL, Siviero P, Sleeper M. Performance-Based Risk-Sharing Arrangements—Good Practices for Design, Implementation, and Evaluation: Report of the ISPOR Good Practices for Performance-Based Risk-Sharing Arrangements Task Force. *Value Health* 2013, 16(5), 703–719. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.04.011>.
- (30) Kefalas P, Ali O, Jørgensen J, Merryfield N, Richardson T, Meads A, Mungapen L, Durdy M. Establishing the Cost of Implementing a Performance-Based, Managed Entry Agreement for a Hypothetical CAR T-Cell Therapy. *J. Mark. Access Health Policy.* 2018, 6(1), 1511679. <https://doi.org/10.1080/20016689.2018.1511679>.

- (31) Carlson JJ, Sullivan SD, Garrison LP, Neumann PJ, Veenstra DL. Linking Payment to Health Outcomes: A Taxonomy and Examination of Performance-Based Reimbursement Schemes between Healthcare Payers and Manufacturers. *Health Policy*. 2010, 96(3), 179–190. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2010.02.005>.
- (32) Patel N, Deshmukh AV, Ribeiro A. PBI28 novel managed care strategies can improve access to cellular and gene therapy products. *Value Health*. 2019, 22, S52. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.04.110>.
- (33) Adamski J, Godman B, Ofierska-Sujkowska G, Wendykowska K, Laius O, Jan S, Sermet C, Zara C, Kalaba M, Gustafsson R, Garuolienė K, Haycox A, Garattini S, Gustafsson LL. CROirrseksposhdeancreing Arrangements for Pharmaceuticals: Potential Considerations and Recommendations for European Payers; 2010
- (34) Klemp M, Frønsdal, KB, Facey K. What Principles Should Govern the Use of Managed Entry Agreements? *Int. J. Technol. Assess. Health Care*, 2011, 27(1), 77–83. <https://doi.org/10.1017/S0266462310001297>.
- (35) Ferrario A, Nicod E, Kanavos P. PHP151 Evidence on the Impact of Managed Entries on Payers, Patients, Manufacturers, and Health Care Workers. *Value Health* 2011, 14(7), A360–A361. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.08.701>.
- (36) Clopes A, Gasol M, Cajal R, Segú L, Crespo R, Mora R, Simon S, Cordero LA, Calle C, Gilabert A, Germà JR. Financial Consequences of a Payment-by-Results Scheme in Catalonia: Gefitinib in Advanced EGFR-Mutation Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Med. Econ.* 2017, 20 (1), 1–7. <https://doi.org/10.1080/13696998.2016.1215991>.
- (37) Kornfeld A, Schroeder M, Toumi M. Coverage with Evidence Development in Sweden – Formality or Effective Way to Reduce Uncertainty? *Value Health*. 2013, 16(7), A487–A488. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.957>.
- (38) Makady A, Veelen A, Boer A, Hillege H, Klungel, OH, Goettsch W, Implementing Managed Entry Agreements in Practice: The Dutch Reality Check. *Health Policy*, 2019, 123(3), 267–274. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2018.09.016>.
- (39) Boggild M, Palace J, Barton P, Ben-Shlomo Y, Breggenzer T, Dobson C, Gray R. Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme: Two Year Results of Clinical Cohort Study with Historical Comparator. *BMJ*. 2009, 339(dec02 1), b4677–b4677. <https://doi.org/10.1136/bmj.b4677>.
- (40) McCabe C, Stafinski T, Edlin R, Menon D. Access with Evidence Development Schemes: A Framework for Description and Evaluation. *PharmacoEconomics*. 2010, 28(2), 143–152. <https://doi.org/10.2165/11530850-000000000-00000>.
- (41) Raftery J. Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme: A Costly Failure. *BMJ*. 2010, 340(jun03 1), c1672–c1672. <https://doi.org/10.1136/bmj.c1672>.
- (42) Hutton J, Trueman P, Henshall C. Coverage with Evidence Development: An Examination of Conceptual and Policy Issues. *Int. J. Technol. Assess. Health Care*, 2007, 23(4), 425–432. <https://doi.org/10.1017/S0266462307070651>.
- (43) Menon D, McCabe CJ, Stafinski T, Edlin R. Principles of Design of Access with Evidence Development Approaches: A Consensus Statement from the Banff Summit. *PharmacoEconomics*. 2010, 28(2), 109–111. <https://doi.org/10.2165/11530860-000000000-00000>.
- (44) Gerkens S, Neyt M, Miguel LS, Vinck I, Thiry N, Cleemput I. How to Improve the Belgian Process for Managed Entry Agreements? An Analysis of the Belgian and International Experience. 2017, 75.
- (45) Macaulay R, Hettle R. Innovative Pricing and Reimbursement Schemes – The What, Why, hich, and How. *Value Health* 2017, 20(9), A403–A404. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.034>.
- (46) Chapman S. Setting up an Outcomes Guarantee for Pharmaceuticals: New Approach to Risk Sharing in Primary Care. *BMJ* 2003, 326(7391), 707–709. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7391.707>.

- (47) Stafinski T, McCabe CJ, Menon D. Funding the Unfundaible: Mechanisms for Managing Uncertainty in Decisions on the Introduction of New and Innovative Technologies into Healthcare Systems. *PharmacoEconomics* 2010, 28(2), 113–142. <https://doi.org/10.2165/11530820-000000000-00000>.
- (48) Goldenberg D, Livermore R, Moore B, Katiyar J. The Current Landscape and Future of Outcomes-Based Contracting with Commercial Healthcare Payers in the US. *Value Health*. 2018, 21, S66–S67. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.04.396>.
- (49) Bouvy JC, Sapede C, Garner S. Managed Entry Agreements for Pharmaceuticals in the Context of Adaptive Pathways in Europe. *Front. Pharmacol.* 2018, 9, 280. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00280>.
- (50) AMCP Partnership Forum: Designing Benefits and Payment Models for Innovative High-Investment Medications. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2019, 25(2), 156–162. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2019.25.2.156>.
- (51) Zaric GS, O'Brien BJ. Analysis of a Pharmaceutical Risk Sharing Agreement Based on the Purchaser's Total Budget. *Health Econ.* 2005, 14(8), 793–803. <https://doi.org/10.1002/hec.976>.
- (52) Antoñanzas F, Rodríguez-Ibeas R, Juárez-Castelló CA. Personalized Medicine and Pay for Performance: Should Pharmaceutical Firms Be Fully Penalized When Treatment Fails? *PharmacoEconomics*. 2018, 36(7), 733–743. <https://doi.org/10.1007/s40273-018-0619-4>.
- (53) Carr DR, Bradshaw SE. Gene Therapies: The Challenge of Super-High-Cost Treatments and How to Pay for Them. *Regen. Med.* 2016, 11(4), 381–393. <https://doi.org/10.2217/rme-2016-0010>.
- (54) Hollis A. Sustainable Financing of Innovative Therapies: A Review of Approaches. *PharmacoEconomics* 2016, 34(10), 971–980. <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0416-x>.
- (55) Towse A, Jr LPG. Can't Get No Satisfaction? Will Pay for Performance Help? 2010, 10.
- (56) Gonçalves FR, Santos S, Silva C, Sousa G. Risk-Sharing Agreements, Present and Future. *ecancermedicalscience* 2018, 12. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2018.823>.
- (57) Martelli N, Brink H. Special Funding Schemes for Innovative Medical Devices in French Hospitals: The Pros and Cons of Two Different Approaches. *Health Policy* 2014, 117 (1), 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2014.04.007>.
- (58) Brown JD, Sheer R, Pasquale M, Sudharshan L, Axelsen K, Subedi P, Wiederkehr D. Brownfield, F.; Kamal-Bahl, S. Payer and Pharmaceutical Manufacturer Considerations for Outcomes-Based Agreements in the United States. *Value Health* 2018, 21(1), 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.07.009>.
- (59) Fuller RL, Goldfield N. Paying for On-Patent Pharmaceuticals: Limit Prices and the Emerging Role of a Pay for Outcomes Approach. *J. Ambulatory Care Manage.* 2016, 39 (2), 143–149. <https://doi.org/10.1097/JAC.0000000000000136>.
- (60) Garattini L, Curto A, Vooren K. Italian Risk-Sharing Agreements on Drugs: Are They Worthwhile? *Eur. J. Health Econ.* 2015, 16(1), 1–3. <https://doi.org/10.1007/s10198-014-0585-5>.
- (61) Garrison LP, Jackson T, Paul D, Kenston M. Value-Based Pricing for Emerging Gene Therapies: The Economic Case for a Higher Cost-Effectiveness Threshold. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2019, 25(7), 793–799. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2019.18378>.
- (62) Garrison LP, Carlson JJ, Bajaj PS, Towse A, Neumann PJ, Sullivan SD, Westrich K, Dubois RW. Private Sector Risk-Sharing Agreements in the United States: Trends, Barriers, and Prospects. *Am. J. Manag. CARE* 2015, 21(9), 14.
- (63) *Performance-Based Managed Entry Agreements for New Medicines in OECD Countries and EU Member States: How They Work and Possible Improvements Going Forward*; OECD Health Working Papers; OECD Health Working Papers 115; 2019; Vol. 115. <https://doi.org/10.1787/6e5e4c0f-en>.

- (64) De Rosa M, Martini N, Ortali M, Esposito I, Roncadori A. An Innovative Cloud-Based Platform for Implementing Performance-Based Risk-Sharing Arrangements (Pbrsas) in Oncology Settings. *Value Health* 2015, 18(3), A273. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.03.1592>.
- (65) Pritchett L, Wiesinger A, Faria-Billinton E, Brown A, Murray G, Stoor L, Nwogu GA. Review of Guidelines And Approaches to Performance-Based Risk-Sharing Agreements Across The Uk, Italy And The Netherlands. *Value Health* 2015, 18(7), A568. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.1868>.
- (66) Navarria A, Drago V, Gozzo L, Longo L, Mansueto S, Pignataro G, Drago F. Do the Current Performance-Based Schemes in Italy Really Work? “Success Fee”: A Novel Measure for Cost-Containment of Drug Expenditure. *Value Health* 2015, 18(1), 131–136. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.09.007>.
- (67) Jørgensen J, Kefalas P. Reimbursement of Licensed Cell and Gene Therapies across the Major European Healthcare Markets. *J. Mark. Access Health Policy* 2015, 3(1), 29321. <https://doi.org/10.3402/jmahp.v3.29321>.
- (68) Montazerhodjat V, Weinstock DM, Lo AW. Buying Cures versus Renting Health: Financing Health Care with Consumer Loans. *Sci. Transl. Med.* 2016, 8(327), 327ps6–327ps6. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad6913>.
- (69) Cherla A, Howard N, Mossialos E. The ‘Netflix plus Model’: Can Subscription Financing Improve Access to Medicines in Low- and Middle-Income Countries? *Health Econ. Policy Law.* 2021, 16(2), 113–123. <https://doi.org/10.1017/S1744133120000031>.
- (70) Moon S, Erickson E. Universal Medicine Access through Lump-Sum Remuneration — Australia’s Approach to Hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 2019, 380(7), 607–610. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1813728>.
- (71) Kleinke JD, McGee N. Breaking the Bank: Three Financing Models for Addressing the Drug Innovation Cost Crisis. 2015, 8(3), 9.
- (72) Charbonneau M, Gagnon MA. Surviving Niche Busters: Main Strategies Employed by Canadian Private Insurers Facing the Arrival of High Cost Specialty Drugs. *Health Policy.* 2018, 122. (12), 1295–1301. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2018.08.006>.
- (73) McGuire A, Drummond M, Martin M, Justo N. End of Life or End of the Road? Are Rising Cancer Costs Sustainable? Is It Time to Consider Alternative Incentive and Funding Schemes? *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2015, 15(4), 599–605. <https://doi.org/10.1586/14737167.2015.1039518>.
-