

FARMACOECONOMÍA APLICADA EN HEMATOLOGÍA

Avalado por



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
HEMATOLOGÍA Y
HEMOTERAPIA



FARMACOECONOMÍA APLICADA EN HEMATOLOGÍA

© Del texto:

Juan Oliva, Ángel Sanz, Álvaro Hidalgo, Luis Felipe Casado,
José Luis Poveda, Asunción Albert, Carmela Borrell e Isaac Aranda.

© De esta edición:

CELGENE, S.L.

Primera Edición, noviembre de 2014

Edita



Instituto Max Weber
c/ Norias, 123
28221 Majadahonda (Madrid)
E-mail: alexandra.ivanova@imw.es

ISBN: 978-84-697-1447-8

D.L.: M-28586-2014

Coordinación

Joana Gostkorzewicz

Health Economics & Pricing Senior Manager, Celgene

Álvaro Hidalgo

Director del Seminario de Investigación en Economía y Salud, UCIM

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Prólogo	05
Introducción	07
Capítulo 1	
Principios básicos de farmacoeconomía <i>Juan Oliva</i>	09
Capítulo 2	
Conceptos estadísticos aplicados a la evaluación económica <i>Ángel Sanz</i>	35
Capítulo 3	
Medición de resultados en hematología. Indicadores objetivos e indicadores subjetivos. Resultados en salud empleados habitualmente en hematología. La calidad de vida relacionada con la salud y cuestionarios de calidad de vida empleados en hematología <i>Luis Felipe Casado</i>	59
Capítulo 4	
Guías metodológicas de evaluación económica de medicamentos y entidades u organismos evaluadores y herramientas de lectura crítica <i>Álvaro Hidalgo</i>	77
Capítulo 5	
La evaluación económica de medicamentos en hematología en el ámbito hospitalario <i>José Luis Poveda, Asunción Albert y Carmela Borrell</i>	115
Capítulo 6	
Herramientas para llevar a cabo estudios de evaluación económica en nuestro medio <i>Isaac Aranda</i>	151
Decálogo	171



PRÓLOGO

Uno de los aspectos de la economía que ha tenido mayor aplicación práctica ha sido, sin duda, la evaluación económica de las tecnologías sanitarias. Cuando la tecnología evaluada es un medicamento, utilizamos la palabra farmacoeconomía como sinónimo de evaluación económica de medicamentos.

El auge de esta disciplina se debe a que la farmacoeconomía trata de generar información dirigida a los decisores que deben resolver la tensión existente entre incorporar novedades terapéuticas, generalmente más efectivas o más seguras y, por tanto, con un valor añadido o promesa de mejora de la salud, y el bienestar de las personas que las reciban, pero que al mismo tiempo exigen un mayor esfuerzo del presupuesto sanitario y, por ende, de los recursos de la sociedad. Ello supone incorporar un criterio, de manera explícita o implícita, sobre cuánto más es razonable pagar a cambio de una ganancia en salud.

Como suelen recordar los economistas, la economía es la ciencia de la elección, su objetivo no es otro que ayudar en la toma de decisiones a fin de maximizar los resultados teniendo en cuenta que los recursos son limitados y susceptibles de usos alternativos. Podríamos decir que la economía ayuda a hacer lo máximo con los recursos disponibles, premisa especialmente importante en sanidad, donde la salud no tiene precio, pero sí coste. En este sentido es oportuno citar a David Cutler, economista de la salud de la Universidad de Harvard, quien señala lo siguiente: "No vamos a gastar menos, pero conseguir cómo obtener más valor para nuestro gasto sanitario será la gran cuestión del futuro".

La economía de la salud y la evaluación económica no tienen como objetivo la contención o la reducción del gasto, sino obtener los máximos resultados de salud en la población dado un presupuesto fijo. La economía es sinónimo de eficiencia, se fundamenta en la ética de la eficiencia y sus buenos resultados se traducen en bienestar. El despilfarro de recursos es siempre una ineficiencia reprochable en cualquier ámbito social, y muy especialmente en materia sanitaria. La economía de la salud pretende que con el gasto sanitario se consigan los mayores y mejores resultados para la salud. Este objetivo ya nos indica los aspectos que son esenciales para aplicar la economía en el campo sanitario, a saber: la evaluación de lo que hacemos y de cómo lo hacemos; el análisis de los resultados; la cuantificación de los costes; la comparación de tecnologías sanitarias para seleccionar cuál de ellas es la más eficiente, entre otros. Todos estos aspectos serán abordados en el presente libro donde un grupo muy destacado de farmacoeconomistas aplica a la hematología y a sus diferentes áreas los principales conceptos de evaluación económica, señala cómo se miden los resultados en salud, los impactos sobre los recursos, los tipos de estudios de evaluación económica que existen y la influencia real que la economía de la salud tiene en la toma de decisiones.

El auge de la farmacoeconomía es evidente. Desde hace un par de décadas en los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) se

comenzó a utilizar esta disciplina como una herramienta para ayudar a los responsables a decidir qué medicamentos se debían incorporar a los sistemas nacionales de salud. De esta forma, la farmacoeconomía ha ayudado a tomar decisiones sobre precio y reembolso de los nuevos medicamentos, lo que ha permitido hacer un uso más racional y eficiente de los mismos en países de nuestro entorno y cada vez más en nuestro país.

En España, la publicación del Real Decreto-ley 16/2012 regula el establecimiento de un Comité Asesor de la Prestación Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud como el órgano colegiado, de carácter científico-técnico, adscrito a la unidad ministerial con competencia en materia de prestación farmacéutica del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, encargado de proporcionar asesoramiento, evaluación y consulta sobre la pertinencia, mejora y seguimiento de la evaluación económica necesaria para sustentar las decisiones de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. En ámbitos de decisión más cercanos, las Comunidades Autónomas, con numerosos centros de evaluación de nuevos medicamentos o profesionales como el grupo GENESIS desde la farmacia hospitalaria llevan tiempo aplicando la farmacoeconomía para la priorización de las innovaciones terapéuticas.

Por tanto, es razonable que todos los profesionales del sector sanitario estén familiarizados con los conceptos claves de la farmacoeconomía. Por ello, celebro la iniciativa de este libro que pretende dar una respuesta clara, concisa y precisa sobre los aspectos básicos de la farmacoeconomía que cualquier hematólogo debe conocer para comprender y tener una interlocución razonada y coherente con decisores y gestores. Con todo, siempre conviene recordar que nuestra principal misión es velar por la salud y la calidad de vida de nuestros pacientes, y en consecuencia nuestros esfuerzos deben dirigirse a estos objetivos finales.

El libro cierra con un decálogo que expone un conjunto de propuestas específicas para fomentar la eficiencia y la evaluación en el sistema nacional de salud, que compartimos y consideramos de gran relevancia. Con todo, no debemos olvidar que la misión fundamental de los Hematólogos es el cuidado de los pacientes con enfermedades de la sangre y los órganos hematopoyéticos, y aportar los conocimientos científicos para su diagnóstico y tratamiento adecuado.

Dr. José M. Moraleda

Presidente SEHH-FEHH

*Jefe de Servicio Hematología y Hemoterapia
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca*

INTRODUCCIÓN

En la confección del texto que se ofrece a continuación se ha buscado, sobre todo, la utilidad al lector. Dado que se destina fundamentalmente a clínicos, en concreto hematólogos, que normalmente es la primera vez que se enfrentan a un texto de farmacoeconomía, se ha buscado el equilibrio de una exposición rigurosa desde el punto de vista económico que a la vez resulte clara y útil para el clínico.

Se ha tenido igualmente en cuenta, en la elaboración del texto, que el conocimiento inicial del lector de conceptos de evaluación económica es escaso. Por ello, el nivel que se plantea en el tratamiento económico teórico podría calificarse como de “inicial”. Con ello se pretende que un clínico pueda tener fácil acceso a las páginas del libro. Cada capítulo puede abordarse de forma aislada, lo que facilita el aprendizaje; de esta forma se supone un desarrollo gradual de los conocimientos tanto en su aspecto económico como en su aplicación clínica. El enfoque adoptado combina tanto el planteamiento teórico como las aplicaciones prácticas.

El texto se desarrolla en seis capítulos. En el primero, escrito por Juan Oliva, se presentan los conceptos fundamentales de la farmacoeconomía y los diferentes tipos de análisis de evaluación económica. En el capítulo segundo, a cargo de Ángel Sanz, se plantean los conceptos estadísticos aplicados habitualmente en los estudios de evaluación económica. En el capítulo tercero, Dr. Luis Felipe Casado aborda cómo se miden los resultados en salud en hematología distinguiendo entre los indicadores objetivos e indicadores subjetivos. En el capítulo cuarto, Alvaro Hidalgo describe las principales guías metodológicas utilizadas por los organismos evaluadores y las herramientas de lectura crítica de artículos de farmacoeconomía. Después de esta visión global, en el capítulo quinto José Luis Poveda, Asunción Albert y Carmela Borrell tratan la evaluación económica de medicamentos en hematología en el ámbito concreto del hospital. Por último, en el capítulo sexto, Isaac Aranda presenta una serie de herramientas para llevar a cabo estudios de evaluación económica en nuestro medio.

Antes de finalizar esta breve introducción me gustaría señalar uno de los valores que desde mi punto de vista tiene el presente trabajo: su carácter multidisciplinar. En la obra participan tres economistas de la salud –Isaac Aranda, Álvaro Hidalgo y Juan Oliva–, un médico –Dr. Luis Felipe Casado– y cuatro farmacéuticos de hospital –Asunción Albert, Carmela Borrell, José Luis Poveda y Ángel Sanz. De esta forma, el libro se enriquece de diferentes puntos de vista y permite un abordaje menos economicista y con una mayor variedad de matices.

Por último, querría expresar mi agradecimiento a la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y especialmente al Dr. Moraleda por el prólogo a la presente obra. Del mismo modo, quisiera expresar nuestro agradecimiento a CELGENE por su financiación. Espero que la lectura de las próximas páginas sea de utilidad para los hematólogos y los distintos profesionales que se acerquen a las mismas. Animo a los

lectores a que nos hagan llegar sus posibles sugerencias, que estamos seguros que servirán para mejorar el contenido en unas posibles futuras ediciones.

Madrid, 13 de octubre de 2014

Álvaro Hidalgo Vega
Seminario de Investigación en Economía y Salud
Universidad de Castilla-La Mancha

The background of the cover features a stylized, dark blue silhouette of the map of Spain. The map is positioned on the left side, with its outline extending across the top and down towards the bottom. The rest of the cover is filled with a lighter blue color, overlaid with several broad, diagonal brushstrokes that create a sense of movement and depth.

Capítulo 1
**PRINCIPIOS BÁSICOS
DE FARMACOECONOMÍA**

Juan Oliva
Profesor de Análisis Económico
Universidad de Castilla-La Mancha



Introducción

El objetivo de este capítulo es revisar algunos de los conceptos básicos que aparecen en los estudios de evaluación económica de medicamentos o farmacoeconomía. Dichos elementos forman parte de la información básica que debe estar presente en cualquier estudio y, por tanto, deben ser tenidos en cuenta a la hora del diseño de una evaluación o de la lectura crítica de un artículo o informe.

El primer elemento a destacar es que la farmacoeconomía es un nombre genérico aplicado a la evaluación económica de intervenciones o tratamientos de los cuales forman parte medicamentos. Sin embargo, un medicamento no debe ser considerado de manera aislada, sino en un entorno preciso del cual forman parte la organización y los profesionales y, por supuesto, los ciudadanos. La Office of Technology Assessment del Congreso de los Estados Unidos definía tecnología sanitaria como el conjunto de medicamentos, dispositivos y procedimientos médicos o quirúrgicos usados en la atención sanitaria, así como los sistemas organizativos y de soporte dentro de los cuales se propicia dicha atención¹. Por tanto, una tecnología sanitaria puede ser un método diagnóstico (por ejemplo, un hemograma o una Prueba de Coombs), un fármaco (por ejemplo, mesilato de imatinib), una intervención quirúrgica, una intervención de carácter preventivo o incluso cambios organizativos (la potenciación de un programa de formación de “paciente experto” en el caso de anemias autoinmunes).

Partiendo de este concepto, la evaluación económica de intervenciones sanitarias es un conjunto de herramientas y procedimientos cuya finalidad es examinar las consecuencias de la implementación de una intervención sanitaria en un grupo de personas o en la sociedad en su conjunto. Dichas consecuencias tienen un doble carácter. Por una parte, nos referimos a los recursos utilizados por la intervención en cuestión al ser aplicada a una determinada población. Por otra parte, la implementación de la intervención tendrá consecuencias sobre la salud del grupo de personas o sobre la sociedad en su conjunto.

Costes y resultados en salud

El principio de coste hace referencia a la valoración monetaria de los recursos empleados en una intervención o programa. Ello nos llevaría a considerar los costes en que se incurre y aquellos que se evitan al aplicar un conjunto de intervenciones sanitarias alternativas cuya finalidad sería resolver un determinado problema de salud. Así, podemos distinguir entre varios tipos o partidas de coste. En primer lugar, se encontrarían los costes directos sanitarios. Dentro de esta partida se incluirían los gastos en medicamentos, hospitalizaciones, consultas en atención primaria, consultas a especialistas, pruebas diagnósticas, etc. Es decir, las partidas comunes de gasto sanitario que tratan de reducir en lo posible el impacto en la salud de las personas que sufren o podrían sufrir

una enfermedad. Estas partidas son claramente visibles, puesto que quedan registradas contablemente y tienen su reflejo en las cuentas nacionales. Sin embargo, existen otras partidas que los sistemas contables no computan directamente. Así, en segundo lugar, tendríamos los costes directos no sanitarios. Dentro de esta partida se encontrarían, entre otros, los costes de los servicios sociales (financiados pública o privadamente) o los costes de los cuidados prestados por personas no profesionales (llamados también cuidados informales) surgidos a consecuencia de una enfermedad. En tercer lugar, las enfermedades pueden ocasionar un fuerte impacto en la situación laboral de las personas que las soportan. Un problema de salud puede reducir la productividad laboral de una persona de manera transitoria o permanentemente. Toda vez que la productividad laboral es fuente de riqueza no solo para una persona, sino para la sociedad, una reducción de la misma a consecuencia de un problema de salud es un coste que puede ser valorado. Por último, existe una última partida de costes denominados intangibles. Estos costes serían aquellos asociados al dolor y al sufrimiento que ocasiona un problema de salud. Esta partida rara vez se valora en los estudios en términos monetarios debido a la dificultad de su estimación, si bien se recomienda citar su existencia cuando se considere que es de importancia².

En cualquier evaluación económica estarán presentes los costes sanitarios. El resto de partidas señaladas estarán presentes o no en la evaluación dependiendo de la perspectiva adoptada en el análisis. Así, si la evaluación económica se realiza desde la perspectiva de la sociedad, todos los recursos empleados (sanitarios o no sanitarios) o perdidos (pérdidas laborales) a consecuencia de una enfermedad deberían ser identificados, medidos y valorados en el análisis. En cambio, si la perspectiva empleada es la de un agente particular (financiador, proveedor, paciente), habrá que seleccionar las partidas de costes relevantes. Por ejemplo, desde la perspectiva del proveedor del servicio (como un hospital), los cuidados prestados por la familia a una persona cuya autonomía se ve limitada a consecuencia de una enfermedad o el coste del transporte que realiza un paciente por sus propios medios desde su domicilio hasta el centro de salud no tendrían por qué incluirse. En cambio, estos últimos serán costes relevantes desde la óptica del paciente y su familia. Asimismo, desde la perspectiva del proveedor sanitario, los costes de los servicios sociales no serían contemplados. Sí, en cambio, desde la perspectiva del financiador público de dichos servicios.

En este sentido, y centrados en los costes, los estudios de costes de la enfermedad son aquellos análisis que tratan de estimar el impacto económico ocasionado por una enfermedad o problema de salud o por un grupo de estos. Dichos trabajos aportan información complementaria a otros indicadores de tipo epidemiológico y clínico al señalar el impacto económico de una enfermedad desde la perspectiva sanitaria, pero también que los costes no sanitarios pueden ser tan relevantes o incluso cuantitativamente superiores al de los recursos sanitarios invertidos en la prevención y tratamiento de la enfermedad considerada³⁻⁵.

Más allá de la identificación, medición y valoración de los costes relacionados con una enfermedad o problema de salud, la evaluación económica debe recoger necesariamente los efectos de una serie de intervenciones sanitarias sobre la salud de la población o sobre un grupo concreto de personas. Los efectos terapéuticos de una determinada política, intervención o tratamiento se pueden medir de muy diferentes modos. Así, podemos hacer referencia a dos dimensiones a tener en cuenta: el método de obtención de resultados y la unidad de medida. Por lo que respecta a la primera, los métodos más frecuentes son los ensayos clínicos, los estudios epidemiológicos de cohorte, estudios de cumplimiento terapéutico (retrospectivos o prospectivos), registros de centros de salud, revisión de historias clínicas, revisión de la literatura científica y opiniones de expertos. En general, los ensayos clínicos son reconocidos como un método experimental estandarizado de alta calidad en su diseño. Sin embargo, no puede considerarse como una regla de oro a seguir en todo momento, puesto que el tipo de método ideal depende en buena medida del objetivo del estudio que se plantea. En relación con el segundo punto, las medidas de resultados pueden ser unidades clínicas generales del tipo eventos evitados (prevención de casos), unidades clínicas y marcadores biomédicos (desde recuento de eritrocitos y leucocitos, determinación de hemoglobina o velocidad de sedimentación globular hasta otros como respuesta parcial al tratamiento, tiempo hasta el fracaso del tratamiento o supervivencia), o de carácter más subjetivo, como la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) revelada por el paciente. En cualquier caso, lo importante es que la medida de resultado sea relevante en relación con el problema estudiado. Así, en evaluación económica son muy apreciadas las medidas de resultado final, como el tiempo de supervivencia o los años de vida ganados (AVG). Sin embargo, consideremos el caso de dos tratamientos que permitieran ganar el mismo número de años de vida, pero que en un caso obligara a la persona afectada a sufrir episodios de dolor moderado y a no poder desarrollar su actividad habitual, mientras que en el segundo caso la persona no sufriera dolor alguno al tiempo que no tuviera limitación alguna en su actividad normal. No diríamos que el valor terapéutico de los dos tratamientos considerados es el mismo. Esto es, además de las mejoras en términos de cantidad (esperanza de vida), será relevante controlar la calidad.

Cada vez es más frecuente medir la salud combinando indicadores objetivos y en unidades procedentes de la biología y la actividad clínica, con indicadores subjetivos proporcionados por parte del propio individuo a través de instrumentos de calidad de vida relacionada con la salud (al lector interesado en profundizar en el conocimiento de instrumentos de CVRS genéricos y específicos validados en España, se le recomienda acudir a la obra de Badía y Alonso⁶). No se puede hablar de una medida única o superior de valor terapéutico en el campo de la evaluación económica, si bien se debe mencionar que la unidad de medida más empleada en este campo por parte de agencias de evaluación internacional es aquella que aúna esperanza y calidad de vida relacionada con la salud: los años de vida ajustados por calidad (AVAC).

Asimismo, es importante considerar un horizonte temporal adecuado para realizar el análisis. Dicho horizonte cambiará dependiendo de cada caso concreto. El criterio básico de elección del horizonte temporal adecuado es ajustar la duración del mismo a un lapso de tiempo que recoja adecuadamente tanto los costes como los efectos terapéuticos relevantes de las intervenciones evaluadas. Ello puede suponer unas semanas, meses o toda la vida de los pacientes considerados. En este sentido, es importante subrayar que para valorar adecuadamente los recursos deben aplicarse tasas de descuento a los costes que superen el periodo de un año. La lógica es sencilla: el valor de una cantidad monetaria dada, digamos 20.000 euros, en el día de hoy no es igual al valor de esa misma cantidad dentro de cuatro años. Con independencia de la existencia o no de inflación, los individuos tenemos en general una preferencia para adelantar beneficios al presente y retrasar costes hacia el futuro; de ahí que un coste a día de hoy de 20.000 euros no tenga el mismo valor que un coste de 20.000 euros en el que se incurrirá dentro de cuatro años. La fórmula general para calcular el valor actual de un flujo monetario que se prolonga a lo largo de varios periodos sería la siguiente:

$$VA(C_i) = \sum_{t=0}^T \frac{C_i(t)}{(1+r)^t}$$

Un ejemplo numérico puede resultar aclaratorio. Supongamos que una determinada intervención ocasiona un desembolso de 20.000 euros anuales hoy y 20.000 euros más durante los próximos cuatro años. De acuerdo con las indicaciones previas, aunque sabemos que el flujo monetario a lo largo de este horizonte temporal de cinco periodos (el momento presente más los cuatro años futuros) será de 100.000 euros, el valor actual de esta intervención no será de 100.000 euros. ¿Cuál será su valor? La respuesta depende de la tasa de descuento que apliquemos. En la siguiente tabla se puede observar que si la tasa elegida es el 3 %, el valor actualizado del programa es de 94.342 euros, mientras que si la tasa aplicada es del 5 %, el valor actualizado es de 90.919 euros. Junto con los valores la tabla se acompaña del valor actualizado de las cifras año a año para que el lector que lo desee realice el ejercicio. ¿Cuál es el significado de los resultados que hemos obtenido? ¿Cómo interpretar los distintos valores? En primer lugar, si observamos que los valores obtenidos están por debajo de la cifra de 100.000 euros, ello es consecuencia de la aplicación matemática del razonamiento explicado anteriormente: valoramos más el presente que el futuro; por tanto, el valor de un mismo recurso aplicado en el futuro no es tan valioso como su aplicación en el momento presente. En segundo lugar, el resultado obtenido de aplicar una tasa del 3 % es mayor que el resultado obtenido de aplicar una tasa del 5 %. Ello nos indica que cuanto mayor es la valoración que hacemos del presente en relación con el futuro, mayor es la tasa de descuento que aplicamos. A fin de cuentas, la tasa de descuento es el reflejo de nuestra impaciencia temporal!

¹ El lector puede aplicar el mismo razonamiento en el caso de una lotería. Si nuestro boleto resultara premiado con un millón de euros, pero el Organismo Nacional de Loterías (ONL) nos dijera si no nos importa esperar un año para cobrar el premio, la mayoría de nosotros responderíamos de manera negativa. Consideremos que el ONL nos propone retrasar el pago, pero a cambio añadirá una suma extra al millón. ¿Cuál es la suma mínima por la que estaría dispuesto a esperar un año? Esa suma extra refleja su preferencia por el presente frente al futuro. Cuanto mayor fuera la suma mínima, mayor sería su tasa de impaciencia.

Tabla 1

Ejemplo de valoración de un proyecto con un horizonte temporal superior al año

Año	Flujo monetario	Valor actualizado (r=3%)	Tasa de descuento aplicada	Valor actualizado (z=5%)	Tasa de descuento aplicada
0	20.000,0	20.000,0	1	20.000,0	1
1	20.000,0	19.417,5	$(1+0,03)^1$	19.047,6	$(1+0,05)^1$
2	20.000,0	18.851,9	$(1+0,03)^2$	18.140,6	$(1+0,05)^2$
3	20.000,0	18.302,8	$(1+0,03)^3$	17.276,8	$(1+0,05)^3$
4	20.000,0	17.769,7	$(1+0,03)^4$	16.454,0	$(1+0,05)^4$
Suma	100.000,0	94.342,0		90.919,0	

En general, en la mayoría de los países se aplican tasas de descuento sobre costes que oscilan entre el 3 % y el 6 %⁷. Una cuestión controvertida es si además de aplicarse sobre la valoración de recursos (costes) se debe considerar una tasa de descuento sobre resultados en salud. A fin de cuentas, la impaciencia temporal a la que nos referimos no tiene por qué afectar solo a los recursos empleados, sino que también alcanzaría a los resultados de la inversión, es decir, a los efectos esperados. No obstante, aunque parece intuitiva la aplicación de una norma como el descuento a unidades monetarias, no lo es tanto cuando la trasladamos a resultados medidos en unidades clínicas. Ahora bien, el descontar recursos y no resultados en salud puede llevarnos a incoherencias en la asignación de los recursos entre programas de diferente horizonte temporal y hacernos incurrir en paradojas que retrasarían la puesta en marcha de intervenciones⁷. E incluso podríamos plantearnos si la impaciencia es del mismo grado cuando contemplamos recursos traducibles a unidades monetarias que cuando estamos analizando resultados en salud.

La cuestión no es sencilla de resolver y permite vislumbrar dos aspectos fundamentales de la evaluación económica de las intervenciones sanitarias. En primer lugar, existen aspectos metodológicos de discusión y debate en el seno de la comunidad científica que están lejos de cerrarse y que son campos de investigación activos. En segundo lugar, la evaluación económica no es tan solo un conjunto de herramientas que puedan aplicarse de manera mecánica, sino que en el diseño de un estudio hay cuestiones de orden normativo de las cuáles es imposible sustraerse. Precisamente debido a ello agencias de evaluación de tecnologías y grupos de expertos han realizado guías metodológicas en distintos países en las cuales indican o aconsejan los pasos a seguir en la realización de evaluaciones económicas y con el fin de facilitar la comparabilidad y la transferibilidad de los estudios. Aunque puede haber diferencias en detalles entre las guías de distintos países –puesto que

la elección de la perspectiva de referencia o la elección de un valor concreto para la tasa de descuento no escapará a una cuestión normativa que puede variar entre los responsables y expertos de distintos países—, la norma general de actuación en evaluación económica es ser totalmente transparente en la exposición de la metodología y las fuentes de datos en las que se basa cada estudio concreto con objeto de dar la mayor validez y el mayor grado de transferibilidad posible al análisis⁸.

Tipos de análisis de evaluación económica

Resumiendo lo expresado hasta el momento, la evaluación económica de intervenciones sanitarias es un procedimiento de análisis comparativo dirigido a evaluar el impacto (costes y consecuencias) de cursos de acción alternativos sobre el bienestar de la sociedad. Por tanto, para hablar de una evaluación económica completa debemos comparar los resultados y los costes de al menos dos intervenciones alternativas entre sí. Si nos referimos únicamente a los costes o, por el contrario, nos centramos en los resultados sobre la salud de los individuos, no estaremos realizando un análisis completo (véase Figura 1).

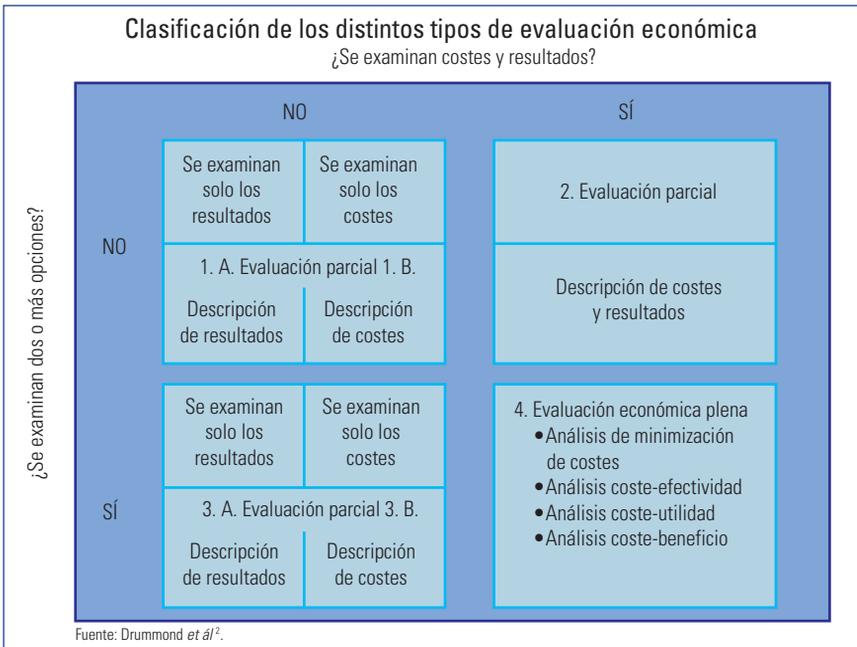


Figura 1. Características de las evaluaciones de tecnologías sanitarias.

Por ejemplo, estos serían los casos de los ensayos clínicos (evaluación de dos o más alternativas, pero solo valorando los efectos terapéuticos) y de los estudios de coste de la enfermedad (valoración de varias partidas de costes referidas a una enfermedad). Tanto un tipo de estudio como el otro pueden resultar de suma utilidad, pero en su caso no podemos hablar estrictamente de análisis de evaluación económica completos, sino parciales.

Dentro de los estudios de evaluación económica completa, podemos distinguir cuatro tipos: análisis de minimización de costes, análisis coste-efectividad, análisis coste-utilidad y análisis coste-beneficio (véase Tabla 2). El elemento común en los cuatro tipos de estudios es que los costes se miden en unidades monetarias. Sin embargo, en la unidad de medida del efecto difieren. Mientras que en los análisis de minimización de costes se comparan dos o más intervenciones con igual efecto terapéutico, en los análisis coste-efectividad los efectos clínicos de las intervenciones o tratamientos estudiados difieren de manera significativa. Este será también el caso de los análisis de coste-utilidad, con la peculiaridad de que la medida de efecto recoge cambios tanto en la esperanza como en la calidad de vida relacionada con la salud. Por último, en el análisis coste-beneficio se intenta homogeneizar la unidad de coste y resultado y, por tanto, se emplean unidades monetarias en ambos casos.

El planteamiento de los cuatro tipos de análisis no difiere en lo sustantivo. Para explicar la información que trata de recoger una evaluación económica nos vamos a servir de la Figura 2. Para ello vamos a suponer que evaluaremos dos tratamientos. El primero es un nuevo tratamiento, mientras que el segundo es ya conocido; por ejemplo, el tratamiento más empleado en la práctica médica habitual. En la Figura 2, representamos en el eje de ordenadas el coste en términos relativos, es decir, el mayor o menor coste que representará la adopción del nuevo tratamiento. En el eje de abscisas representamos el mayor o menor efecto terapéutico del nuevo tratamiento frente al ya conocido. Es decir,

Tabla 2
Tipos de análisis de evaluación económica de tecnologías sanitarias

Tipo de análisis	Unidad de costes	Unidad de efectos
Análisis de minimización de costes (AMC)	Unidades monetarias	Unidades clínicas (efectos equivalentes)
Análisis coste-efectividad (ACE)	Unidades monetarias	Unidades clínicas habituales (eventos evitados, respuesta parcial o total al tratamiento, supervivencia libre de progresión, AVG...)
Análisis coste-utilidad (ACU)	Unidades monetarias	Cantidad y calidad de vida (AVAC)
Análisis coste-beneficio (ACB)	Unidades monetarias	Unidades monetarias

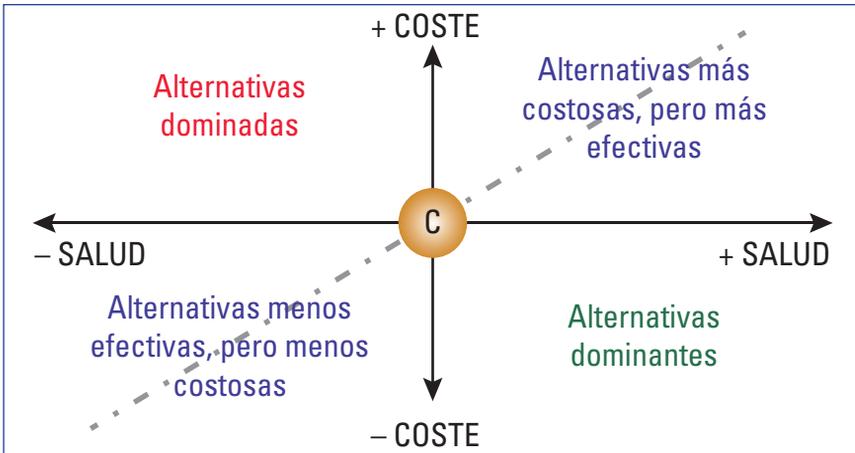


Figura 2. Ejes de decisión de un análisis de evaluación económica de tecnologías sanitarias.

representamos el tratamiento ya conocido situándolo en el punto de corte de los ejes que representan la salud y los costos. Así, tendríamos dos dimensiones (coste y salud) y nuestras áreas de decisión vendrían determinadas por cuatro cuadrantes.

Si el nuevo tratamiento fuera superior en efectividad y/o seguridad y su adopción implicara una menor utilización de recursos (cuadrante IV), claramente recomendaríamos su adopción. En este caso, el nuevo tratamiento domina al ya conocido (sería un tratamiento dominante). El caso contrario sería aquel en el que el nuevo tratamiento es más caro (implica un mayor sacrificio de recursos) y menos efectivo y/o seguro que el ya existente (cuadrante III); por tanto, no recomendamos su adopción (sería un tratamiento dominado por el ya conocido). Los casos de mayor complejidad aparecen en los cuadrantes I y III. ¿Debemos siempre recomendar un tratamiento que emplea más recursos, pero que obtiene mejores resultados en salud (cuadrante I)? O, por el contrario, ¿no sería en ningún caso admisible recomendar un tratamiento que empleara menos recursos y, por tanto, el ahorro sería susceptible de ser utilizado en otras alternativas, a cambio de empeorar los resultados medidos en términos de efectividad o seguridad (cuadrante III)?

Realmente, las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias son herramientas fundamentales en el establecimiento de prioridades. Sin embargo, en ocasiones se interpreta erróneamente el concepto de eficiencia. A menudo, se considera que una intervención sanitaria es más eficiente que otra exclusivamente cuando ahorra recursos, es decir, cuando a igualdad de beneficios sobre la salud su coste es menor, olvidando que una intervención también será eficiente si el beneficio terapéutico y social extra que produce

sobre la salud compensa su coste adicional. Es el dilema planteado en los cuadrantes I y III. La respuesta a la pregunta ¿cuándo podemos considerar que una intervención sanitaria es eficiente? no es de fácil respuesta. Volveremos a ella más adelante, pero antes hemos de profundizar un poco más en los cuatro tipos de evaluación económica señalados.

Interpretación de resultados ligada a tipos de estudios

En el análisis de minimización de costes (AMC) se comparan dos o más intervenciones sanitarias cuyo resultado terapéutico es idéntico. Si esto es así, lógicamente se debería recomendar la utilización de aquella que presente unos costes menores para alcanzar un resultado determinado sobre la salud de los pacientes. La principal ventaja de este tipo de análisis es la claridad de la regla de decisión a seguir: ante igualdad en el resultado en salud, se recomendaría la alternativa de menor coste. El principal problema ligado a este tipo de análisis es si realmente la efectividad y la seguridad de las intervenciones o tratamientos evaluados no presentan diferencias significativas. En este sentido, será de especial importancia que exista consenso sobre si la unidad de resultado elegida es la más relevante de cara al análisis. Si existieran varias unidades de resultado alternativas, habría que asegurarse de que las conclusiones obtenidas empleando cualquiera de ellas son robusto, esto es, si las conclusiones no variarían en función de la unidad elegida. Asimismo, es importante que exista un cuerpo de literatura científica que avale la equivalencia en cuanto a dichos resultados terapéuticos, por ejemplo, a través de metaanálisis de ensayos clínicos y estudios y observaciones realizados. En caso de que existieran dudas sobre la equivalencia terapéutica de dos tratamientos, lo metodológicamente correcto es pensar que pueden existir tales diferencias y plantear el estudio como un análisis coste-efectividad.

En los análisis coste-efectividad (ACE), el beneficio o resultado sobre la salud viene medido en unidades de resultado clínico pudiendo existir diferencias significativas entre los resultados de dos o más alternativas. Dentro de las medidas de resultados se pueden utilizar medidas intermedias (casos prevenidos, respuesta completa al tratamiento, respuesta parcial, respuesta objetiva, tiempo hasta el fracaso del tratamiento...) o finales (años de vida ganados). Idealmente es deseable contar con medidas de efectividad finales, si bien se aceptan las intermedias siempre que exista evidencia científica de su relación con los resultados finales.

Un ejemplo de este tipo de análisis sería la comparación de dos tratamientos para una determinada enfermedad para la cual la intervención estaría indicada en un estadio concreto. Imaginemos que en nuestro ejemplo la población de estudio son 1.000 personas, que serán distribuidas de manera aleatoria en dos grupos de 500 personas. Los protocolos de ambos tratamientos son idénticos, salvo en el tipo medicamento que recibirá un grupo y otro (medicamento alfa y beta). Una manera habitual de representar los distintos cursos de acción o alternativas y estados de la naturaleza ligados a tecnologías sanitarias es mediante un árbol de

decisión. La Figura 3 es un árbol que representa la situación descrita. En primer lugar, tenemos una población diana; en segundo lugar, una decisión a tomar entre varias alternativas; en tercer lugar, una vez tomada la decisión, se sucederán uno o varios eventos inciertos; y, finalmente, obtendremos unos resultados en términos de salud y de costes.

Comenzando por la rama del tratamiento A, de las 500 personas que fueron asignadas a esta rama, se consideró que el tratamiento A tuvo éxito en un 60 % de los casos (probabilidad q_1). En el 40 % restante ($q_2 = 1 - q_1$), el nuevo tratamiento no tuvo el efecto esperado y en algún momento del estudio se cesó el tratamiento A y los pacientes recibieron el tratamiento B. En el caso de aquellas personas que recibieron el tratamiento B, todos los pacientes siguen ese tratamiento, con independencia de si tiene o no éxito (consideremos que el tratamiento B es una terapia de rescate).

Es importante subrayar que en los resultados de salud y en los costes no se contempla únicamente el efecto de un medicamento frente a otro, sino el de iniciar un determinado tratamiento (opción A) frente a otra (opción B). Ello es importante porque además del coste del medicamento alfa de la opción A y del beta en la opción B, debemos recoger el coste de otros recursos, como las consultas a especialistas, otros medicamentos para tratar reacciones adversas, intervenciones quirúrgicas que se produzcan a lo largo del periodo de observación del estudio, y en el caso de la opción A, cuando se dé la situación de fracaso terapéutico, los pacientes pasarían a recibir el tratamiento B^{II}.

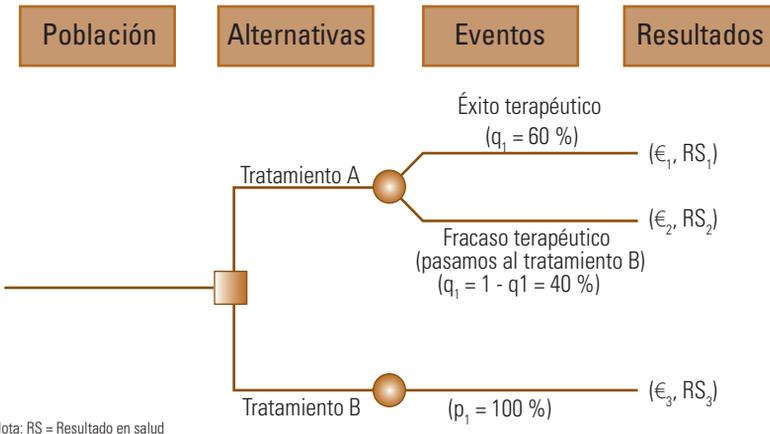


Figura 3. Árbol de decisión aplicado a un análisis coste efectividad.

^{II} Nótese que estamos adoptando la perspectiva del financiador sanitario. Es decir, únicamente contemplamos costes estrictamente sanitarios.

El ejemplo elegido es muy sencillo^{III}. En el Capítulo 7 revisaremos otros casos más complejos. Supongamos que ya hemos tenido en cuenta el horizonte temporal más adecuado para el análisis, hemos incluido y valorado los costes sanitarios relevantes a lo largo de dicho horizonte, hemos aplicado las tasas de descuento adecuadas y hemos valorado los efectos terapéuticos mediante una medida apropiada (en nuestro ejemplo, los meses de supervivencia). Supongamos que el coste de los 300 pacientes que siguieron con éxito el tratamiento A (el 60 % de los que iniciaron el tratamiento) asciende a 6.600.000 euros (esto es, un coste de 22.000 euros por paciente a lo largo del horizonte temporal considerado). El resultado en salud estimado fue de 8.400 meses de supervivencia (28 meses por persona). En el caso de que el tratamiento A fracasase (el 40 % de los que iniciaron el tratamiento), el coste de esos 200 pacientes ascendería a 3.500.000 euros (17.500 euros por paciente) y el resultado en salud estimado sería de 3.200 meses de supervivencia (18 meses por persona). Ponderando por los porcentajes de éxito y fracaso, los 500 pacientes que inician el tratamiento A suponen un coste de 10.100.000 euros (20.200 euros por paciente) y se obtienen 12.000 meses de supervivencia libre de progresión (24 meses por paciente). En el caso de las 500 personas que inician el tratamiento B, se observan unos costes de 8.000.000 de euros (16.000 euros por persona) y un resultado en salud estimado en 8.000 meses de supervivencia (16 meses por persona).

Llegados a este punto ya contamos con la información necesaria para realizar la evaluación económica. Para ello debemos tener la precaución de recordar que la evaluación económica es un procedimiento comparativo (véanse Figuras 1 y 2). Es decir, lo adecuado no es calcular los ratios coste efectividad medios de cada tratamiento por separado, sino realizar un análisis que permita comparar ambas alternativas. Este tipo de análisis se denomina análisis coste-efectividad incremental y su resultado, el ratio incremental coste efectividad, es la información principal que debemos interpretar en una evaluación económica. El ratio incremental nos indica cuántos recursos adicionales debemos invertir para obtener un beneficio adicional en términos de salud entre dos o más alternativas.

$$\text{ACE incremental} = \frac{\Delta \text{ Costes}}{\Delta \text{ Efectos}} = \frac{\text{Costes}_A - \text{Costes}_B}{\text{Efecto salud}_A - \text{Efecto salud}_B}$$

Por tanto, la alternativa A sería aquella más costosa, pero con mejor efecto terapéutico, y la alternativa B sería aquella menos costosa, pero de efecto terapéutico inferior. En nuestro ejemplo sería así:

$$\text{ACE incremental} = \frac{(10.100.000 - 8.000.000) \text{€}}{(12.000 - 8.000) \text{ meses}} - \frac{2.100.000}{4.000 \text{ meses}} = 525 \text{ €/mes de supervivencia}$$

^{III} Un tipo de modelo algo más complejo y muy empleado en la evaluación económica de intervenciones sanitarias son los Modelos de Markov. Debido a su difusión, se describen brevemente como apéndice de este Capítulo 1. En el Capítulo 7, varios de los ejemplos prácticos comentados emplean este tipo de modelización.

Es decir, para emplear el tratamiento A necesitaríamos invertir 525 euros adicionales para obtener un mes de supervivencia adicional en comparación con el tratamiento B. Equivalentemente, podríamos decir que para emplear el tratamiento A necesitaríamos invertir 6.300 euros adicionales para obtener un año de supervivencia adicional en comparación con el tratamiento B.

Este sería el punto en el que finalizaría el análisis del técnico. El objeto de una evaluación económica es presentar esta información a la persona que ha de tomar la decisión de asignar los recursos entre distintos programas o tratamientos. Llegados a este punto, debe ser el decisor quien determine la cantidad de recursos que se está dispuesto a asumir a cambio de cada unidad adicional de mejora en el resultado. Es decir, es el decisor, y no el analista o técnico, quien debe responder si es razonable o no pagar 6.300 euros adicionales por año de supervivencia. La respuesta del decisor idealmente debería tener en cuenta las preferencias sociales a este respecto, si bien, dada la complejidad e incertidumbre que rodea a la génesis y proceso de formación de dichas preferencias, aparece la cuestión de si existe una manera inequívoca de determinar cuándo una intervención es eficiente. Volveremos a esta cuestión más adelante.

Otra cuestión adicional que aparece en el análisis es el presupuesto con el que sería necesario contar para llevar a cabo el tratamiento A en un determinado número de pacientes frente a la opción de aplicar el tratamiento B. El análisis de impacto presupuestario (AIP) analiza precisamente el cambio total en los recursos sanitarios y en cada partida concreta de los mismos –medicamentos, consultas, hospitalizaciones, etc.– que se produce al optar por una alternativa frente a otras. Este tipo de análisis no es una evaluación económica completa al centrarse exclusivamente en los costes sanitarios, obviando otro tipo de costes, así como los efectos terapéuticos de una alternativa frente a otra, y suele estar centrando en el corto plazo^{IV}, pero sin duda es un tipo de estudio que complementa a los análisis de eficiencia proporcionados por las evaluaciones económicas. De este modo, existe una gradación en el tipo de estudios que contempla la evaluación de intervenciones sanitarias. Partiríamos de ensayos clínicos con los que nos preguntamos si el efecto terapéutico de una alternativa es igual o superior a otras en condiciones ideales; a continuación buscaríamos información procedente de estudios y observaciones para analizar si el efecto terapéutico de una alternativa es igual o superior a otras en condiciones reales en pacientes o poblaciones concretas; seguidamente acudiríamos a evaluaciones económicas para analizar el balance entre los costes y los efectos de una alternativa frente a otras; y finalizaríamos con un análisis de impacto presupuestario con el objetivo de estimar los recursos sanitarios que han de mobilizarse en una población concreta para aplicar la intervención elegida frente a otras alternativas.

^{IV} Los AIP se suelen realizar tomando habitualmente como horizonte temporal tres o cinco años.

El análisis coste-efectividad ha sido el tipo de análisis dominante en el campo de la evaluación económica dado que los profesionales sanitarios tienen una lógica preferencia por análisis cuyas unidades de resultado sean las propias de la práctica clínica habitual^{9,10}. Una limitación de este tipo de análisis reside en que un ACE solo nos permite realizar comparaciones entre intervenciones que presentan resultados en la misma unidad de resultado en salud. Pero a la hora de planificar la asignación de los recursos disponibles entre programas de distinta naturaleza^v, con diferentes unidades de resultado clínico, ¿cómo podríamos decidir entre varias intervenciones medidas en unidades diferentes? Evidentemente, no es posible. La solución razonable es preguntarnos si existe una medida de resultado en salud lo suficientemente general como para reunir resultado de tratamientos sanitarios dispares. Adicionalmente, muchas intervenciones no se traducen directamente en una mayor supervivencia, sino en una mejor calidad de vida. Incluso debemos considerar un tratamiento que mejora simultáneamente cantidad y calidad de vida. ¿Cómo reunir ambos efectos en una única medida?

La medida de resultado más genérica empleada en el campo de las evaluaciones de intervenciones es el año de vida ajustado por calidad (AVAC o, en terminología anglosajona, QALY). Dicha medida sintetiza las ganancias en esperanza y calidad de vida, y es la más solicitada por las agencias de evaluación de tecnologías y las autoridades sanitarias en sus análisis. Por tanto, tenemos dos tipos de análisis predominantes en el campo de la evaluación económica: por tradición y por su aplicación dentro de una misma área terapéutica a nivel de la microgestión, los análisis coste-efectividad (complementados por los análisis de minimización de costes cuando los efectos terapéuticos son equivalentes); por su mayor aplicabilidad en los niveles de la meso y la macrogestión, los análisis coste-utilidad.

El análisis coste-utilidad (ACU) presenta la peculiaridad de utilizar como medida de resultado un indicador sintético que aúna cantidad y calidad de vida ganadas a consecuencia de la puesta en práctica de una intervención frente a sus alternativas. La medida de este tipo más extendida es el año de vida ajustado por calidad. El origen de este tipo de análisis es bastante reciente^{11,12}. El concepto clave es la utilidad entendida como valor subjetivo (generalmente, el del propio paciente) atribuido a un determinado estado de salud o a una mejora de este, pudiéndose realizar la medición de las preferencias mediante distintas técnicas: escala de categorías, juego estándar, método de equivalencia temporal, sistemas multiatributos... La interpretación de los resultados es muy similar a la de los análisis coste-efectividad, debiendo realizarse un análisis incremental. En este caso, el ratio coste utilidad incremental nos indicaría cuántos recursos adicionales debemos invertir para obtener un año de vida ajustado por calidad adicional.

^v Pensemos en la comparación de un tratamiento para hemoglobinuria paroxística nocturna o para un síndrome de Kostmann con una intervención que persigue el buen control de una persona con diabetes e hipertensión.

Supongamos que poner en marcha un programa X en una determinada población supone movilizar unos recursos por importe de 5.000.000 de euros, mientras un programa alternativo Y supone movilizar un 50 % más. Se estima que el programa X permitiría ganar 2.000 AVAC y el programa Y permitiría ganar 2.500 AVAC. El ejercicio a realizar sería el siguiente:

$$\text{ACE incremental} = \frac{\Delta \text{ Costes}}{\Delta \text{ Efectos}} = \frac{\text{Costes}_Y - \text{Costes}_X}{\text{AVAC}_Y - \text{AVAC}_X}$$
$$\text{ACE incremental} = \frac{(7.500.000 - 5.000.000) \text{€}}{(2.500 - 2.000) \text{ AVACs}} - \frac{2.500.000}{500 \text{ AVACs}} = 5.000 \text{ € / AVAC}$$

Es decir, la puesta en marcha del programa Y requeriría 5.000 euros adicionales por cada año de vida ajustado por calidad adicional en comparación con el programa X.

Así pues, el ACU puede interpretarse como un tipo especial de ACE, con la peculiaridad de que, al utilizar una medida de resultado como la indicada, permite comparar la relación coste/efecto de todas aquellas tecnologías cuya implementación suponga una mejora en la salud de los individuos y que utilicen los AVAC a la hora de medir los resultados^{VI}.

El último tipo de análisis a reseñar es el coste-beneficio (ACB). El ACB es tipo de análisis de evaluación en ámbitos económicos distintos del sanitario (transporte, medio ambiente, turismo, etc.). Su objetivo es valorar en términos monetarios todos los beneficios y costes de un proyecto, tanto privados como sociales. La medición de costes y resultados en las mismas unidades parece en principio dotar al ACB de importantes ventajas con respecto a sus alternativas. Por una parte, facilita las comparaciones entre programas muy dispares (sanitarios y no sanitarios), una ventaja exclusiva de este tipo de análisis. Adicionalmente, como valor añadido, en el ACB la regla de decisión es más clara que en el resto de métodos de análisis: cuando los beneficios de un programa o proyecto superan a sus costes (medidos como coste de oportunidad), la intervención debe llevarse a cabo. En el caso del ACE/ACU, a no ser que exista una alternativa dominante (menos coste, mejor efectividad/utilidad que el resto), puede persistir la duda de si merece la pena invertir más recursos a cambio de un mejor resultado.

Sin embargo, el ACB es el análisis de evaluación económica menos empleado en el campo sanitario. Apenas un 5 % de las evaluaciones económicas realizadas en el ámbito de la salud son de este tipo^{9,10}. Ello se debe fundamentalmente a que el reducir a unidades monetarias todos los beneficios que puede reportar sobre la salud una intervención sanitaria es una tarea difícil, poco intuitiva y que choca con la práctica habitual del

^{VI} Un repositorio de análisis coste-utilidad en inglés puede encontrarse en <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx>. Asimismo, la base de datos de referencia de evaluación económica editada por el Centre for Reviews and Dissemination de la University of York puede encontrarse en <http://www.york.ac.uk/inst/crd/>.

decisor, especialmente en el ámbito de la microgestión. Pese a ello, puede ser útil para el lector el estudio de Dranitsaris *et ál.*¹³, en el cual se realiza un ejercicio de valoración contingente con el que se trata de estimar la disposición a pagar por un medicamento que redujera la probabilidad de emesis aguda y retardada en personas que estaban recibiendo tratamiento con quimioterapia. Por ejemplo, contando con una probabilidad de partida de sufrir emesis aguda del 30 %, un medicamento que redujera dicha probabilidad al 10 % era valorado en 46 dólares, 34 dólares, 8 dólares y 63 dólares por parte de pacientes canadienses, italianos, griegos y españoles, respectivamente. Por reducir la probabilidad de sufrir emesis retardada del 40 % al 10 %, los pacientes (en mismo orden de nacionalidad) estaban dispuestos a pagar 46 dólares, 30 dólares, 9 dólares y 50 dólares, respectivamente. La disposición a pagar es la valoración monetaria de los usuarios o ciudadanos sobre un servicio que utilizan o que podrían utilizar.

No es lugar de detallar las diferentes técnicas relacionadas con el ACB (se remite a los lectores interesados a otros trabajos^{14,15}), pero sí debe señalarse que existen destacados trabajos que han tratado de tender puentes desde el ACE/ACU hasta el ACB^{16,17} y que el ACB es un campo de investigación floreciente en el ámbito de la evaluación económica en sanidad y enriquece nuestro conocimiento sobre la contribución de las mejoras de la salud al bienestar individual y social¹⁸.

Manejo de la incertidumbre en evaluación económica

Cuando el objetivo del decisor es maximizar la ganancia de salud de una población sujeta a una restricción presupuestaria, el beneficio neto de cada intervención es suficiente para guiar su decisión, con independencia de la incertidumbre asociada a cada medida. Sin embargo, si existen otras consideraciones de tipo normativo (equidad) o se está dispuesto a renunciar al mejor resultado en términos medios si con ello se reduce la probabilidad de obtener un resultado catastrófico, entonces el beneficio neto de la intervención es insuficiente como guía de decisión. En este segundo caso, la incorporación de información sobre la incertidumbre que conlleva una determinada decisión es un elemento de interés a la hora de establecer prioridades sobre la asignación de los recursos.

Una manera sencilla de incorporar estos elementos es tomar en consideración el intervalo de confianza (IC) relacionado con una determinada distribución. Así, asumiendo una distribución normal en costes y efectos, la formulación básica de un IC es la siguiente:

$$IC = \bar{x} \pm Z_{n-1,\alpha} \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

En esta fórmula \bar{x} es el valor medio de la variable, $Z_{n-1,\alpha}$ es el valor del estadístico para una distribución normal, con $n-1$ grados de libertad y un nivel de probabilidad α , y $\frac{\sigma}{\sqrt{n}}$ es

el error estándar de la media, determinado como el cociente entre la desviación estándar y la raíz cuadrada del tamaño muestral (n). El IC se define como el porcentaje de valores (habitualmente, se emplea el 95 %), dentro del cual estarían incluidas las medias si el ensayo se repitiese un elevado número de veces.

La ventaja de emplear intervalos de confianza radica en que permite determinar si las diferencias entre dos o más valores medios son estadísticamente significativas o no. Por ejemplo, consideremos un análisis coste-efectividad de dos tipos de tratamientos (uno más conservador, otro que supone cirugía radical) para un mismo problema de salud. Habrá diferencias en cuanto al coste de los tratamientos y a la efectividad y la seguridad de los mismos. Aun cuando las diferencias en términos de costes o de resultado en salud no fueran muy distintas en media, la utilización de los intervalos de confianza y la consideración de subgrupos de pacientes de distinto riesgo serían elementos clave de un análisis de este tipo.

En cualquier guía metodológica de evaluación económica se recomienda realizar un análisis de sensibilidad dado que existirá incertidumbre tanto en los parámetros empleados en el análisis como por motivo de la distribución de las variables observadas (de efectividad/eficacia y seguridad; en los valores de la calidad de vida relacionada con la salud revelada; en los datos de recursos empleados y en los costes unitarios de dichos recursos; en las probabilidades de eventos-curso natural de una enfermedad...), así como incertidumbre metodológica (derivada de los supuestos y estructura del modelo de toma de decisiones, de las decisiones analíticas realizadas-tasa de descuento elegida, en la medida de efectividad elegida como principal, en la perspectiva escogida para el análisis base, etc.) o sobre la transferibilidad de los resultados obtenidos a un medio o contexto diferente. La realización de un análisis de sensibilidad busca identificar los parámetros más inciertos o aquellos cuya variación nos llevaría a modificar las conclusiones del análisis base realizado. Para ello se debe especificar un rango plausible sobre el cual se piensa que pueden variar los factores de incertidumbre y se deben volver a calcular los resultados del estudio según las diferentes posibilidades contempladas para saber hasta qué punto el análisis es robusto (los cambios en los parámetros, las desviaciones de las variables con respecto a sus valores medios y decisiones metodológicas no alteran las conclusiones de la evaluación) o el análisis es sensible a cambios en dichos elementos, e identificar los parámetros y elementos de decisión metodológica cuyas variaciones cambiarían significativamente los resultados del análisis y las conclusiones que se extraerían del mismo.

Los tipos de análisis de sensibilidad son variados. Los análisis univariantes son los más simples y los más comunes en la literatura. En estos análisis cambiaríamos las estimaciones de cada parámetro o algunos de los supuestos establecidos en el análisis uno a uno. Por ejemplo, en nuestro ejemplo de análisis de coste-efectividad podríamos contemplar cómo un incremento del precio del medicamento alfa modifica el ratio coste efectividad

estimado y si ello altera las conclusiones de nuestro análisis; un segundo análisis podría modificar el precio del medicamento beta; un tercer análisis podría considerar un coste por hospitalización un 10 % superior o inferior a los estimados en el caso base; un cuarto análisis podría modificar en un ± 5 % los valores de los meses de supervivencia derivados del tratamiento A, etc. Asimismo, si disponemos de datos individuales, podemos emplear como hemos señalado anteriormente, los valores extremos de los intervalos de confianza de cada variable para realizar diferentes análisis de sensibilidad. En los análisis bivariantes modificaríamos dos condiciones a un tiempo (el valor de un parámetro, un coste unitario, por ejemplo, y el valor inferior del IC en vez de la media de una variable). Por último, el análisis multivariante sería el más complejo de realizar, puesto que alteraríamos simultáneamente varios parámetros dentro de un intervalo especificado de sus rangos y/o varios elementos metodológicos considerados y emplearíamos la información disponible sobre la distribución estadística de las variables observadas.

Asociada a la presencia de incertidumbre, una manera interesante de presentar los resultados de un análisis de sensibilidad multivariante es mediante las denominadas curvas de aceptabilidad (CA). La idea de partida es que la toma de decisiones se realiza en un contexto de incertidumbre tanto en relación con los costes como con los resultados de una intervención o programa sanitario. Una CA trata de representar dicha incertidumbre y sirve de complemento a la representación tradicional de los intervalos de confianza en los análisis incrementales coste-efectividad y coste-utilidad. Más concretamente, el objetivo de una CA es aportar una representación gráfica de la probabilidad de que una determinada intervención sea eficiente comparada con las intervenciones alternativas. Para poder decidir si una intervención es o no eficiente el efecto se compara con la valoración que el decisor da a cada unidad de efecto o beneficio sanitario. Así, este tipo de análisis nos traslada a la cuestión de cuánto estaría dispuesto el decisor o la sociedad a pagar a cambio de una ganancia en salud.

Una interpretación de una CA, desde un punto de vista bayesiano^{19,20}, sería la siguiente: la curva de aceptabilidad representa la probabilidad de que la intervención X sea eficiente (presente una buena relación coste-resultado frente a sus alternativas), dados los datos derivados de un análisis estocástico que ha sido utilizado para generar una distribución de costes y efectos de cada intervención. En dicho análisis se pueden emplear distintos métodos de simulación estadísticos para aprovechar la información suministrada por ensayos clínicos, estudios observacionales o fuentes secundarias sobre costes y efectos en salud. Es decir, la CA puede ser interpretada como la probabilidad de que la intervención X presente una buena relación coste-efectividad (CE) o coste utilidad (CU). El presentar una buena o mala relación CE o CU depende de cuánto se esté dispuesto a pagar por obtener un determinado resultado en salud.

Ello se puede ver con el ejemplo mostrado por las Figuras 4 y 5. Ambas figuras representan el análisis coste-utilidad de un tratamiento que incorpora un nuevo medicamento

frente a otro tratamiento estándar ya conocido. En la Figura 4 observamos que no todos los puntos se corresponden con el cuadrante I (mayor coste y mayor utilidad en términos comparativos). En efecto, puede haber situaciones en las cuales el beneficio terapéutico de un nuevo tratamiento sea menor y el coste sea más elevado (cuadrante II). Sin embargo, de media, podemos observar cómo la concentración de las observaciones es más acentuada en el primer cuadrante. Esto es, en la mayoría de los individuos, el nuevo tratamiento es más efectivo y más costoso (el ratio incremental medio señala que la nueva intervención es más efectiva, pero más costosa).

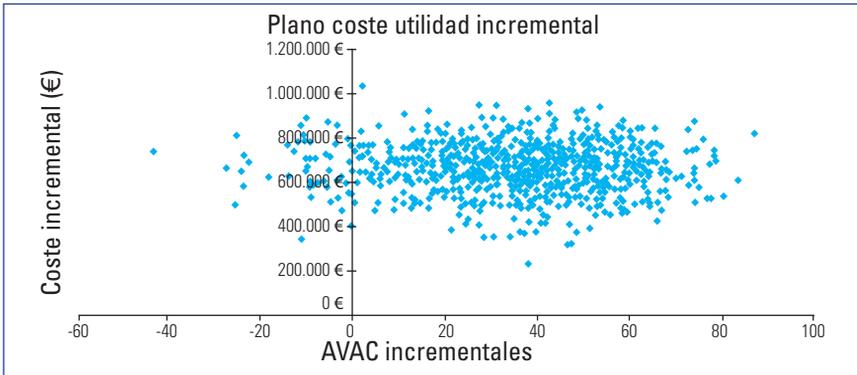


Figura 4. Ejemplo de plano coste utilidad.

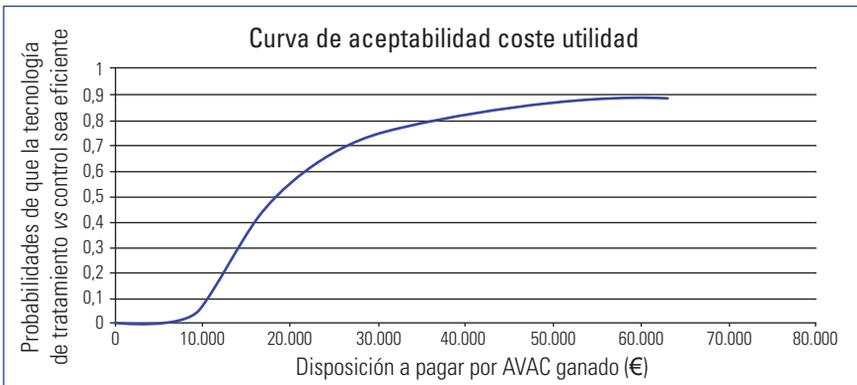


Figura 5. Ejemplo de curva de aceptabilidad.

En esta situación, la curva de aceptabilidad (Figura 5)²¹ nos indicaría la probabilidad de que el decisor se decante por aceptar la nueva tecnología^{vii}. Ello dependerá de cuánto esté dispuesto a pagar por el beneficio terapéutico, medido en nuestro caso por los AVAC. Por ejemplo, para una disposición a pagar de 10.000 €/AVAC, la probabilidad de elegir el medicamento más efectivo no llega al 10 %. Para una disposición a pagar de 20.000 €/AVAC, la probabilidad de elegir el medicamento más efectivo se sitúa cerca del 50 %. Si la disposición a pagar es de 30.000 euros/AVAC, la probabilidad de elegir el medicamento más efectivo supera el 70 %. Finalmente, si la disposición a pagar es de 45.000 euros/AVAC, la probabilidad de elegir el medicamento más efectivo supera el 80 %. (Para una interpretación más en detalle, véase Donaldson *et ál.*, 2011²².)

Como puede observarse, cuanto mayor es la disposición a pagar del decisor, mayor es la probabilidad de elección del medicamento más costoso, pero más efectivo. Sin embargo, no existe una probabilidad de aceptación del 100 %, salvo en aquella situación en la que el nuevo tratamiento fuera una intervención dominante (menos coste, mejor resultado en salud) en todas las observaciones. Expresado en otros términos, la presencia de incertidumbre en los resultados conlleva una situación de incertidumbre en la decisión^{viii}.

Otros dos conceptos relevantes en el manejo de la incertidumbre son el beneficio neto sanitario y el valor de la información perfecta²³. El beneficio neto sanitario (BNS) es un estadístico sencillo de emplear, que conserva las propiedades de los ratios coste efectividad/ utilidad incremental y que constituye una solución alternativa cuando existen problemas en la estimación de los intervalos de confianza de los ratios incrementales en las curvas de aceptabilidad. Para su cálculo se emplean la variación de la efectividad o la utilidad (ΔE) y la variación de los costes (ΔC) que se obtiene al pasar del tratamiento A al B y el umbral de aceptabilidad (UMAC) considerado por el decisor (nótese que dichos umbrales pueden variar para asumir diferentes valores a pagar por un beneficio en salud). Su fórmula sería la siguiente:

$$\text{BNS} = \Delta E - \frac{\Delta C}{\text{UMAC}} = \text{UMAC} \times \Delta E - \Delta C = \text{MBN}$$

La regla de decisión es que si el BNS es superior a cero, incluidos los valores extremos del intervalo de confianza, se incluirá el tratamiento B en la prestación sanitaria. Si comparamos distintas intervenciones, la intervención óptima es aquella con el mayor BNS.

^{vii} La Figura 5 es otra manera de representar la Figura 4. En este caso, las relaciones incrementales coste utilidad se comparan con la valoración a pagar por un resultado en salud, en este caso, el AVAC.

^{viii} Nótese que nos estamos centrando en la eficiencia de las intervenciones y en la incertidumbre que rodea a las mismas. No estamos incluyendo otras normas o juicio sociales, por ejemplo, sobre la equidad en el reparto de los recursos disponibles, que añadiría un grado de incertidumbre más, pero de carácter diferente, a la toma de decisiones.

Por su parte, el valor de la información perfecta (VIP) es el valor máximo que el decisor querría pagar para adquirir una nueva información destinada a eliminar toda la incertidumbre inherente al análisis y, por tanto, a los resultados en términos de costes y efectos en salud. Puede considerarse como una medida del impacto económico de la incertidumbre en el proceso de decisión. El cálculo del VIP requiere conocer la estructura del modelo de decisión adoptado, las distribuciones probabilísticas de los parámetros empleados, la disposición a pagar por unidad de resultado en salud (DAP) y el número de personas afectadas por la decisión adoptada.

¿Qué es una intervención sanitaria eficiente?

En diferentes momentos a lo largo de este capítulo nos hemos encontrado con ejemplos de intervenciones con mejores resultados terapéuticos que sus alternativas, pero que requieren de una mayor utilización de recursos (el primer cuadrante de la Figura 2). Asimismo, hemos discutido que los ratios coste efectividad o coste utilidad incrementales son los verdaderamente relevantes a la hora de aportar información de utilidad a un decisor en la toma de decisiones, puesto que lo realmente interesante no es tan solo conocer el coste de alcanzar un determinado resultado en salud, sino también el coste adicional por cada unidad adicional de salud que se obtendría aplicando una intervención más cara, pero más efectiva. Llegados a este punto, debe ser el decisor quien determine la cantidad de recursos que se está dispuesto a asumir a cambio de cada unidad adicional de mejora en el resultado. Precisamente, una vez llegados a este punto, debe rechazarse la tentación de indicar que cualquier suma es razonable si existe una mejora terapéutica, puesto que los recursos a nuestro alcance son limitados y, por tanto, es un deber moral de los agentes que participan en el sistema sanitario conciliar la calidad en la atención con la sostenibilidad del mismo.

La cuestión subyacente es evidente: ¿qué cantidad de recursos se debería invertir para alcanzar una mejora determinada en la salud de un individuo o una población (por ejemplo, un año de vida ganado o un año de vida ganado ajustado por calidad)? Expresado en otros términos, ¿cuándo consideramos que una tecnología es eficiente? La respuesta no es simple ni unívoca. Dependerá tanto de los recursos disponibles como de la valoración de la salud de una sociedad concreta en términos relativos (esto es, frente a otros bienes públicos y privados). Asimismo, la valoración de los decisores a nivel de la macrogestión o de la sociedad no tiene por qué coincidir con la de grupos particulares, como serían las personas afectadas por una determinada enfermedad o la de los profesionales sanitarios.

La revisión más completa hasta el momento es el trabajo de Cleemput *et ál.*²⁴. En dicho trabajo se identifica únicamente un umbral de aceptabilidad explícito: el señalado por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): entre 20.000 y 30.000

libras esterlinas por AVAC. En el resto de situaciones analizadas, los umbrales referidos a países con una amplia tradición en la utilización de la evaluación económica en la toma de decisiones en el ámbito público (Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Holanda) o privado (EE UU) son implícitos. Esta referencia explícita a un umbral de aceptabilidad (cantidad en la que se valorar un AVAC) es un caso único. En general, las entidades públicas encargadas de emitir recomendaciones o fijar precios y decidir sobre la financiación pública de medicamentos y otras tecnologías sanitarias no están especialmente interesadas en revelar sus preferencias a las entidades comercializadoras de tecnologías sanitarias. Por otra parte, los trabajos empíricos realizados hasta el momento nos muestran que el valor monetario del AVAC varía sustancialmente dependiendo de la técnica empleada en la obtención de utilidades y que probablemente no existe un único valor social por AVAC ganado, sino que los valores dependerán de si la ganancia en salud se centra en cantidad o en calidad de vida y de las características de los beneficiarios de la mejora en salud²⁵⁻²⁸. En uno de los trabajos más ambiciosos y recientes realizados hasta la fecha²⁶, el rango de variación del valor social del AVAC se modeló entre las 10.000 y las 70.000 libras esterlinas (dependiendo de la naturaleza de la ganancia en salud) o entre las 18.000 y las 40.000 libras (resultados de las encuestas realizadas en el estudio). Otros trabajos más recientes sobre la valoración del AVAC proponen alternativas a la medición del valor económico del mismo²⁹⁻³⁶.

En España, tampoco existe un criterio que permita decidir sobre la aceptabilidad o no de una tecnología sanitaria en función de su relación coste-efectividad/utilidad. El trabajo seminal que aborda esta cuestión es el de Sacristán *et ál.*³⁷, en el que los autores revisan los trabajos de evaluación económica de autores españoles publicados entre 1990-2000. Ante la escasez de análisis coste-utilidad en el periodo de estudio, el análisis se centra en los análisis coste-efectividad cuya medida de resultado fueran los años de vida ganados (AVG). Se concluye que por debajo de los 30.000 euros/AVG los autores de los estudios consideran eficiente la tecnología más efectiva (aunque sea más costosa) y por encima de los 120.000 euros/AVG sería considerada ineficiente (un coste excesivo por la mejora adicional obtenida). En el intervalo de 30.000-120.000 euros/AVG no se aprecia una tendencia clara. Este trabajo ha sido ampliamente citado en los últimos años en la literatura de evaluaciones económicas aplicadas en España, comparando los resultados de dichos estudios con el valor de 30.000 euros por AVG o por AVAC. En cualquier caso, se debe señalar que dichos resultados provienen de las opiniones de los profesionales o expertos españoles que realizan este tipo de análisis, con múltiples conflictos de intereses presentes, y que dichas opiniones no se sustentan ni en una revelación previa de preferencias sociales sobre el valor del AVG o del AVAC ni en una señal emitida por el financiador del sistema sanitario público. Asimismo, cabe destacar que, en un trabajo reciente, Martín-Fernández *et ál.*³⁸ estiman la disposición a pagar por un AVAC, encontrando valores medios que oscilan entre los 10.000 y los 28.000 euros, en función del tipo de pago elegido, pago directo o vía impuestos, y que se observa una enorme varia-

bilidad en las respuestas obtenidas (los valores medianos de disposición a pagar fue de 673 y 915 euros, respectivamente).

Conclusiones del capítulo

La evaluación económica de intervenciones sanitarias ha alcanzado su madurez en Europa. Los responsables sanitarios europeos tienen el deber de conjugar el acceso de sus ciudadanos a aquellos avances terapéuticos que ayuden a mejorar su salud con la sostenibilidad financiera de los sistemas sanitarios públicos, hecho que podría amenazar la adopción indiscriminada de innovaciones sanitarias, por lo general de mayor coste que las ya empleadas. Por esta razón, en varios países se ha vuelto la mirada recientemente a la evaluación económica como herramienta orientadora clave en las estrategias de adopción y difusión de dichas innovaciones³⁹.

La evaluación económica de tecnologías sanitarias es una herramienta válida en la asignación de recursos sanitarios. No es la única a tener en cuenta y, sin duda, no es perfecta. Pero en muchas situaciones "es lo bastante buena"¹⁰ como para guiar una toma de decisiones racional. En los últimos años, se ha producido un esfuerzo considerable en la mejora de la calidad de los trabajos en este campo y en unificar su metodología⁴⁰.

Una vez reconocida la utilidad de esta herramienta en la toma de decisiones, esta no debe interpretarse como un conjunto de normas completas que determinen la elección social^{41,42}. La cuestión de fondo es que desde la perspectiva social alcanzar objetivos de eficiencia no es suficiente. Otros elementos de tanta o mayor importancia han de tomarse en consideración en el proceso de adopción de decisiones en el marco sanitario. Sin embargo, en último término, elegir es inevitable y la evaluación económica puede hacer que las elecciones sean más racionales y la asignación de los recursos, más transparente y eficiente.

Bibliografía

1. US Congress, Office of Technology Assessment: *Assessing the efficacy and safety of medical technologies*. Washington DC, Publication n° OTA-75, US Government Printing Office, 1978.
2. Drummond, M.; Stoddart, G. y Torrance, G.: *Methods for economic evaluation in health care programmes*. 1° ed., Oxford University Press, 1988.
3. Antoñanzas, F.; Oliva, J.; Velasco, M.; Zozaya, N.; Lorente, R. y López, J.: "Costes directos e indirectos del cáncer en España", *Cuadernos Económicos del ICE*, 2006, 72, pp. 281-309.
4. Drummond, M.; Sculpher, M. y Torrance, G.: *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. New York, Oxford University Press, 2005.
5. Ministerio de Sanidad y Consumo: *Estrategia en cáncer del Sistema Nacional de Salud*. En Consumo MdSy, ed. Madrid, 2006.
6. Badía, X. y Alonso, J.: *La medida de la salud. Guía de escalas de medición en español*. Barcelona, Unión Editorial, 2007.

7. Pinto, J. L. y Sánchez Martínez, F. I.: *Métodos para la evaluación económica de nuevas prestaciones*. Madrid, Centre de Recerca en Economia i Salut y Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007.
8. Antoñanzas, F.; Rodríguez-Ibeas, R.; Juárez, C.; Hutter, F.; Lorente, R. y Pinillos, M.: "Transferability indices for health economic evaluations: methods and applications", *Health Econ.*, junio de 2009, 18(6), pp. 629-643.
9. Catalá-López, F. y García-Allés, A.: "Evaluación económica de intervenciones sanitarias en España durante el periodo 1983-2008", *Rev. Esp. Salud Pública*, 2010, 84(4), pp. 353-369.
10. Oliva, J.; Del llano, J. y Sacristán, J. A.: "Analysis of economic evaluations of health technologies performed in Spain between 1990 and 2000", *Gac. Sanit.*, Dec 2002, 16, Suppl. 2, pp. 2-11.
11. Sullivan, M.: "The new subjective medicine: taking the patient's point of view on health care and health", *Social science & medicine*, Apr 2003, 56(7), pp. 1.595-1.604.
12. Testa, M. A. y Simonson, D. C.: "Assessment of Quality-of-Life Outcomes", *N Eng J Med*, 1996, 334, pp. 835-840.
13. Dranitsaris, G.; Leung, P.; Ciotti, R. et ál.: "A multinational study to measure the value that patients with cancer place on improved emesis control following cisplatin chemotherapy", *Pharmacoeconomics*, 2001, 19(9), pp. 955-967.
14. Oliva, J.: "Análisis Coste Beneficio", *Pharmacoeconomics-Spanish Research Articles*, 2006, 3, Supl. 2, pp. 79-86.
15. Puig-Junoy, J.; Pinto-Prades, J. L. y Ortún-Rubio, V.: "El análisis coste-beneficio en sanidad", *Atención Primaria*, 2001, 27, pp. 422-427.
16. Garber, A. M.: "Advances in cost-effectiveness analysis of health interventions". In Culyer, A. J. y Newhouse, J. P. eds., *Handbook of Health Economics*, vol. 1, Amsterdam, North-Holland, 2000, pp. 181-221.
17. Johannesson, M.: "The relationship between cost-effectiveness analysis and cost-benefit analysis", *Social science & medicine*, Aug 1995, 41(4), pp. 483-489.
18. Cutler, D. M. y Richardson, E.: "Measuring the health of the US population", *Brookings paper on Economic activity. Microeconomics*, 1997, pp. 217-271.
19. Briggs, A. y Fenn, P.: "Confidence intervals or surfaces? Uncertainty on the cost-effectiveness plane", *Health Econ.*, Dec 1998, 7(8), pp. 723-740.
20. Fenwick, E.; Claxton, K. y Sculpher, M.: "Representing uncertainty: the role of cost-effectiveness acceptability curves", *Health Econ.*, Dec 2001, 10(8), pp. 779-787.
21. Lofgren, M. y Zethraeus, N.: "Definition, interpretation and calculation of cost-effectiveness acceptability curves", *Health Econ.*, Oct 2000, 9(7), pp. 623-630.
22. Donaldson, C.; Baker, R.; Mason, H. et ál.: "The social value of a QALY: raising the bar or barring the raise?", *BMC Health Serv Res.*, 2011, 11, pág. 8.
23. Hidalgo Vega, A.: *Farmacoeconomía. 100 preguntas más frecuentes*. Madrid, Edimsa, 2013.
24. Cleemput, I.; Neyt, M.; Thiry, N.; De lacet, C. y Leys M.: *Threshold values for cost-effectiveness in health care Health Technology Assessment (HTA)*. Brussels, Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), 2008.
25. Abellán-Perpiñán, J. M.; Pinto-Prades, J. L.; Méndez-Martínez, I. y Badía-Llach, X.: "Towards a better QALY model", *Health Econ.*, Jul 2006, 15(7), pp. 665-676.
26. Baker, R.; Bateman, I.; Donaldson, C. et ál.: "Weighting and valuing quality-adjusted life-years using stated preference methods: preliminary results from the Social Value of a QALY Project", *Health Technol Assess.*, May 2010, 14(27), pp. 1-162.
27. Gyrd-Hansen, D. y Kjaer, T.: "Disentangling WTP per QALY data: different analytical approaches, different answers", *Health Econ.*, Mar 2012, 21(3), pp. 222-237.
28. Pinto-Prades, J. L.; Loomes, G. y Brey, R.: "Trying to estimate a monetary value for the QALY", *J Health Econ.*, May 2009, 28(3), pp. 553-562.
29. Bobinac, A.; Van Exel, J.; Rutten, F. F. H. y Brouwer, W. B. F.: "The value of a QALY: individual willingness to pay for health gains under risk", *Pharmacoeconomics*, 2014, 32(1), pp. 75-86.
30. Bobinac, A.; Van Exel, N. J.; Rutten, F. F. y Brouwer, W. B.: "Valuing QALY gains by applying a societal perspective", *Health Econ.*, Oct 2013, 22(10), pp. 1.272-1.281.
31. Bobinac, A.; Van Exel, N. J. A.; Rutten, F. F. H. y Brouwer, W. B. F.: "Willingness to pay for a quality-adjusted life-year: the individual perspective", *Value In Health: The Journal Of The International Society For Pharmacoeconomics And Outcomes Research*, 2010, 13(8), pp. 1.046-1.055.

32. Bobinac, A.; Van Exel, N. J. A.; Rutten, F. F. H. y Brouwer, W. B. F.: "GET MORE, PAY MORE? An elaborate test of construct validity of willingness to pay per QALY estimates obtained through contingent valuation", *Journal Of Health Economics*, 2012, 31(1), pp. 158-168.
33. Bobinac, A.; Van Exel, N. J. A.; Rutten, F. F. H. y Brouwer, W. B. F.: "Valuing QALY gains by applying a societal perspective", *Health Economics*, 2013, 22(10), pp. 1.272-1.281.
34. Nord, E. y Johansen, R.: Concerns for severity in priority setting in health care: A review of trade-off data in preference studies and implications for societal willingness to pay for a QALY, Health Policy, Amsterdam, Netherlands, 2014.
35. Robinson, A.; Gyrd-Hansen, D.; Bacon, P.; Baker, R.; Pennington, M. y Donaldson, C.: "Estimating a WTP-based value of a QALY: the 'chained' approach", *Social Science & Medicine* (1982), 2013, 92, pp. 92-104.
36. Shiroiwa, T.; Igarashi, A.; Fukuda, T. e Ikeda, S.: "WTP for a QALY and health states: More money for severe health states?", *Cost Effectiveness And Resource Allocation, C/E*, 2013, 11(1), pp. 22-22.
37. Sacristán, J. A.; Oliva Moreno, J.; Del Llano, J.; Prieto, L. y Pinto, J. L.: "¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España?", *Gaceta Sanitaria*, 2002, 16(4), pp. 334-343.
38. Martín-Fernández, J.; Polentinos-Castro, E.; Del Cura-González, M. I. et ál.: "Willingness to pay for a quality-adjusted life year: an evaluation of attitudes towards risk and preferences", *BMC Health Serv. Res.*, 2014, 14, pág. 287.
39. Oliva, J.; Antoñanzas, F. y Rivero, O.: "Evaluación económica y toma de decisiones en salud. El papel de la evaluación económica en la adopción y la difusión de las tecnologías sanitarias", Informe SESPAS 2008, *Gac. Sanit.*, 2008, 22, Supl. 1, pp. 137-142.
40. López Bastida, J.; Oliva, J.; Antoñanzas, F. et ál.: "Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias", *Gaceta Sanitaria*, 2010, 24, pp. 154-170.
41. Culyer, A. J.: "The normative economics of health care finance and provision". In Mcguire, A.; Fenn, P. y Mayhew, K. eds., *Providing Health Care*, Oxford, Oxford University Press, 1991.
42. Williams, A.: "Applying economics in a hostile environment: the health sector", *Gaceta Sanitaria*, 2001, 15(1), pp. 68-73.

A stylized world map is visible in the background, rendered in a light blue color against a darker blue background. The map shows the continents and is partially obscured by the text and decorative elements.

Capítulo 2

CONCEPTOS ESTADÍSTICOS APLICADOS A LA EVALUACIÓN ECONÓMICA

Ángel Sanz Granda

Especialista en Farmacia Hospitalaria. Experto profesional en Estadística aplicada a las Ciencias de la Salud. Gerente de Farmacoeconomía. Weber Economía y Salud.



Un aspecto esencial en evaluación económica es el manejo adecuado de las herramientas estadísticas. No se trata de poseer profundos conocimientos de esta materia, sino de disponer de conceptos claros acerca de su utilización que permitan, por una parte, un uso adecuado a los profesionales que realicen evaluaciones económicas y, por otra, su comprensión a aquellos que tienen que analizar y valorar estudios económicos en el desarrollo de su práctica diaria.

El presente capítulo tiene como objetivo la divulgación –más que el desarrollo exhaustivo– de los conceptos básicos que el profesional necesita para cualquiera de las dos actividades señaladas en el párrafo anterior. Se comenzará con los aspectos más básicos de la estadística, como son las medidas de tendencia central que, aunque ampliamente conocidas, servirán para llevarnos de la mano hacia el concepto de las medidas de dispersión. Estas, a pesar de ser también básicas, son relegadas en bastantes ocasiones, infiriendo conclusiones a partir de los resultados obtenidos que pueden alejarse notablemente de la realidad. Finalmente, se describirá de una manera progresiva el manejo estadístico de los conceptos asociados no a la incidencia de un evento, sino al tiempo en que dicho evento se observa. Al final del tema, el lector tendrá una visión básica, pero global, de los conceptos estadísticos que se aplican de forma habitual en la evaluación económica, especialmente en el ámbito de los tratamientos oncológicos.

Introducción a la bioestadística

Si un cuerpo cualquiera se mueve a una velocidad constante, una vez que se sabe el tiempo durante el cual se ha movido, se puede calcular de forma exacta la distancia que ha recorrido dicho cuerpo, puesto que es conocido que la velocidad es el cociente entre el espacio y el tiempo. No solamente se puede estimar el resultado, y sin lugar a dudas, sino que dicho resultado será invariable. Es decir, se podrá estimar el espacio recorrido, sea cual sea el cuerpo que se mueve, una vez conocida la velocidad a la que se mueve y el tiempo durante el que se mueve. Ello permite, a su vez, calcular el espacio que recorrería un cuerpo a una velocidad y durante un tiempo dados de antemano sin necesidad de que dicho cuerpo se mueva.

La física tiene estas ventajas: sus leyes son rígidas e invariables, lo que permite estimaciones y predicciones exactas. Sin embargo, en el ámbito de la biología, las cosas cambian radicalmente. Se sabe, por ejemplo, que un determinado producto puede producir en un organismo un determinado efecto, sea beneficioso o adverso. Pero estos efectos no ocurren siempre. En el ejemplo anterior todo era bastante simple. Solo había dos variables que podían influir en el espacio recorrido: la velocidad y el tiempo. En un organismo existen una cantidad casi ilimitada de variables que pueden influir en el resultado final. Simplemente las variables farmacocinéticas ofrecen un amplio abanico de ellas; pero también existen numerosas variables asociadas a las características vitales de la persona a la que se

administra el medicamento. Adicionalmente, incluso las características psicológicas pueden influir para facilitar o impedir el resultado. Es decir, en ningún momento se puede afirmar que la administración de un determinado medicamento produce inexorablemente –como en el ejemplo físico– un efecto. En este caso, la estimación de la incidencia del evento, así como la predicción de la misma, es más complicada. Un conocimiento básico, pero ordenado, de la estadística facilitará esta labor.

Imaginemos que los resultados de un determinado evento, como puede ser la ganancia de peso –expresada en kg– tras la administración de un determinado producto dietético en 30 pacientes oncológicos, son los que se hallan representados a continuación.

1,11	0,70	1,10	0,94	1,20	0,80
1,60	0,78	0,49	1,20	0,85	0,98
0,70	0,95	0,80	0,33	0,74	0,62
1,96	1,23	0,68	1,26	0,95	1,75
0,80	0,19	0,42	0,79	1,41	1,32

Un objetivo principal de la estadística descriptiva es resumir una gran cantidad de información, como las ganancias de peso indicadas, en muy pocas medidas, pero que conserven la máxima información posible.

Las más habituales son las **medidas de tendencia central**, que expresan alrededor de qué valor se agrupan los datos. Dentro de estas, la principal es la media aritmética (m), estimada como el cociente de la suma de todos los valores (x_i) dividida por el número de estos. En el ejemplo mostrado, la media aritmética es de 0,96. La importancia que tiene es la utilidad para inferir resultados globales, cosa que no ocurre con ninguna otra medida¹.

Otra medida de tendencia central es la mediana, que es el valor que divide a la serie de números dejando el mismo número de casos a un lado u otro del mismo. En nuestro caso es 0,90. La mera comparación de estas dos medidas da idea del tipo de distribución de la serie de resultados. Si ambas presentan valores similares, se indica la presencia de una distribución normal, en la cual los valores superiores e inferiores a la media se

¹ Si se conoce el coste medio por paciente de un procedimiento, por ejemplo, 1.246 euros, el cual se ha obtenido de una muestra de 89 pacientes, se puede inferir que el coste total es de 110.894 euros, puesto que basta con multiplicar dicho coste medio por el número de pacientes. Sin embargo, no se puede estimar esta cifra a partir de otras medidas de tendencia central, como media geométrica (raíz n -ésima del producto de todos los valores), mediana, etc.

agrupan de forma similar. En caso de haber diferencias entre el valor de la media y de la mediana, se estará ante una distribución sesgada a la derecha (con predominio de valores superiores) o a la izquierda (con predominio de valores inferiores). Finalmente, la moda es la medida que indica el valor que más abunda. En nuestro caso, 0,80.

Pero la mera descripción de las medidas de tendencia central no ofrece toda la información relevante. Los n valores (x_i) se distribuyen alrededor de su media aritmética (m). Pero ¿se hallan muy dispersos o muy concentrados sobre dicho valor? Para responder esta pregunta se precisa de las **medidas de dispersión**. Supongamos el ejemplo anterior muy simplificado: consideremos dos casos con solo dos pacientes en cada caso. En el primero, las ganancias han sido de 1,72 y 0,2 kg, mientras que en el segundo caso las ganancias fueron de 0,92 y 1,00 kg. En ambos, la media aritmética es de 0,96. Ahora bien, los resultados de la dieta administrada han sido radicalmente diferentes, de modo que si se pretende predecir el resultado de la dieta en los pacientes a partir del valor de su media, el error sobre el valor real será muy grande en el primer caso, mientras que la aproximación será muy buena en el segundo. Es decir, se precisa conocer el valor de unas medidas que ofrezcan información acerca de la dispersión^{II} existente con los valores.

De una forma similar al concepto de media se llega al de la principal medida de dispersión: la desviación típica. Cada valor real presenta una diferencia respecto del valor medio. Obviamente, cuanto mayores sean dichas diferencias, los resultados ofrecerán una mayor dispersión y viceversa. Entonces, si se calcula el valor medio de las diferencias, se dispondrá de una medida de la dispersión. Como las diferencias pueden ser positivas o negativas, se precisa elevar al cuadrado todas ellas con el fin de eliminar el signo (de otra forma, el resultado sería 0). En este caso, el valor medio de las diferencias al cuadrado de los valores de la muestra constituye una medida de gran valor, la varianza (S^2), que en el ejemplo desarrollado es de 0,163. A partir de ella, simplemente haciendo su raíz cuadrada, se obtiene la desviación típica o desviación estándar (s), que en el caso que se trata es de 0,403. Dicha medida se debe entender como el error promedio que se comete al asignar el valor medio de la muestra a cada caso. El adecuado manejo de estas medidas de dispersión es muy importante. Una vez estimado el valor de la desviación típica se puede estimar el rango de valores en que se confía encontrar un determinado porcentaje de los casos de la muestra en variables que siguen una distribución normal^{III}. Si se desea una confianza del 95 %, simplemente hay que sumar y restar

^{II} La dispersión indica el grado de concentración del conjunto de valores alrededor de su valor medio.

^{III} El ejemplo simpático y tradicional del pollo, según el cual una persona se lo come entero y la otra mira, pero la estadística diría que cada uno se comió medio, denostando así el uso de la estadística, se explica mediante la utilización de las medidas de dispersión. La media de “pollos comidos” es de 0,5, pero la desviación típica unida a la serie de valores reales (1,0) es de 0,70, lo que explica que es tan posible que se hubieran comido medio pollo cada uno como que uno u otro, de forma indistinta, lo hubieran comido entero, dejando al otro simplemente mirando. No obstante, en muchas ocasiones se observa que solo se hace uso de las medidas de tendencia central no señalándose las de dispersión e infiriendo conclusiones que, en el concepto, se asemejan al caso simpático del pollo.

el doble de la desviación típica al valor de la media aritmética^{IV}. Al conjunto de valores que definen el rango explicado se denomina intervalo de confianza (IC).

Los resultados expuestos son los correspondientes a una muestra determinada. Sin embargo, si tomáramos otra muestra de otros 30 pacientes y se determinarían sus ganancias de peso, el valor medio, así como su desviación típica, sería diferente, si bien presentaría una cuantía similar a los obtenidos inicialmente. Y si tomáramos una tercera o una cuarta muestra, observaríamos el mismo fenómeno: todos presentan valores medios diferentes, si bien próximos entre sí. De aquí que cualquier inferencia a una población debería ser realizada a partir de datos poblacionales y no muestrales. Así, aparece un nuevo parámetro, el error estándar o error típico^{43V}, que cuantifica cuánto se apartan los valores de la muestra de sus correspondientes valores de la población dado que mide el error cometido al tomar un valor de una muestra como estimación de dicho valor en la población^{VI}.

Para la estimación del intervalo de confianza se precisa conocer el valor de la varianza de la población, lo cual no es posible generalmente, pues de lo que se dispone únicamente es de la varianza de la muestra. En este último caso, los coeficientes multiplicadores son diferentes. En vez de utilizar los mencionados antes, se emplean los correspondientes a una distribución *t* de *Student*; asimismo, en vez de utilizar la varianza de la población, que no se conoce, se emplea la cuasivarianza muestral^{VII} (S^2).

Si se desea estimar con una confianza del 95 % la ganancia de peso asociada a la administración de la dieta del ejemplo en la población se procedería como sigue:

$$S^2: (30 * 0,163) / (30 - 1) = 0,168; \text{ por lo que } s: \sqrt{0,168} = 0,41$$

$$\text{El IC}_{95\%} \text{ se estima mediante } m \pm t_{n-1, \alpha/2} * (s / \sqrt{n}): 0,96 \pm 2,042 * 0,41 / \sqrt{30} = 0,802 - 1,108.$$

Aquí m es la media aritmética y $t_{n-1, \alpha/2}$ es el valor correspondiente de la distribución *t* de *Student* para $n = 30$ y $\alpha = 0,05$, que es 2,042.

^{IV} El factor exacto de multiplicación es de 1,96, aunque para cálculos sencillos se podría utilizar el 2. Si el grado de confianza fuera solo del 90 %, el factor multiplicativo sería de 1,645; y si se desease una confianza mayor, del 99 %, dicho factor es de 2,576.

^V En resumen, la desviación estándar o típica es una medida de la dispersión de los datos respecto del valor medio de una muestra; el error estándar o típico de una media cuantifica las variaciones de las medias de diferentes muestras respecto de la verdadera media de la población.

^{VI} El error estándar se estima mediante el cociente de la desviación estándar por la raíz del tamaño de muestra (s/\sqrt{n}). A partir de dicho parámetro se estima el IC sumando y restando a la media el error estándar multiplicado por un factor. Si la muestra tiene más de 30 elementos, el factor multiplicativo se estima de una distribución normal ($z_{\alpha/2}$); en el caso de muestras iguales o inferiores a 30 elementos, se aplicaría una distribución de *Student*, siendo dicho factor extraído de tal distribución ($t_{n-1, \alpha/2}$).

^{VII} La cuasivarianza muestral (S^2) se estima así: $(n * S^2) / (n - 1)$.

Si se conociera el valor de la varianza poblacional (S^2), por ejemplo 0,157, el valor del $IC_{95\%}$ se estimaría así:

$$\sigma = \sqrt{S^2} = \sqrt{0,157} = 0,396$$

$$IC_{95\%} = m \pm z_{\alpha/2} * (\sigma / \sqrt{n}) = 0,96 \pm 1,96 * (0,396 / \sqrt{30}) = 0,813 - 1,097$$

En este caso, m es la media aritmética y $z_{\alpha/2}$ es el valor correspondiente de una distribución normal para $\alpha = 0,05$, que es 1,96.

Conceptos estadísticos básicos

Hemos indicado que la muerte es el parámetro de mayor interés en los estudios que evalúen la eficacia de un nuevo tratamiento, por lo que la supervivencia será el resultado principal que se estimará en los ensayos clínicos en oncología. En el caso de analizar resultados subrogados, la supervivencia libre de progresión se ha manifestado como el segundo resultado de mayor relevancia. En definitiva, el principal resultado evaluado en el campo de la oncología es el **tiempo hasta que se produce un evento de interés**. Para comprender adecuadamente el manejo de estos tipos de resultados comenzaremos por describir los conceptos básicos de los análisis de supervivencia.

Los datos de supervivencia se describen en términos de dos probabilidades: la de **supervivencia** y el **riesgo** (*hazard*). La probabilidad de supervivencia –o función de supervivencia, $S(t)$ – es la probabilidad de que un individuo sobreviva a un evento desde el inicio, por ejemplo, desde su diagnóstico hasta un momento dado. De ello se puede deducir que a distintos tiempos habrá distintas probabilidades. Por su parte, el riesgo o *hazard*, $\eta(t)$ o $\lambda(t)$, es la probabilidad de que un individuo que se halla en observación en el tiempo t tenga un evento en dicho tiempo, es decir, representa a la tasa instantánea de riesgo para un individuo que ha sobrevivido al evento hasta ese tiempo t . En conclusión, el riesgo señala a la tasa de ocurrencia de un evento, mientras que la supervivencia lo hace a la no ocurrencia acumulada hasta ese momento.

Por tanto, el **tiempo de supervivencia** es el tiempo hasta que se observa un evento, es decir, el tiempo que transcurre o tiempo sobrevivido hasta que dicho evento se produce. Hay que aclarar que aunque hablemos de supervivencia, esta se refiere a la aparición de un evento concreto. Dicho evento no es exclusivamente la muerte, sino que podemos referirnos al tiempo que transcurre hasta que se observa la progresión del tumor o hasta la recaída de la enfermedad. De este modo, **evento** será cualquier experiencia de interés que se desea analizar, como la ocurrencia de una enfermedad, su recurrencia, su recuperación, la muerte por alguna causa específica o bien en general, etc. Por su parte, el **tiempo** será el periodo desde el inicio de una observación –por ejemplo, desde

la asignación del paciente a un tratamiento determinado— hasta la aparición del evento; asimismo, el tiempo puede estimarse hasta la finalización del estudio, se haya producido o no el evento de interés, o hasta la pérdida de contacto con el paciente.

Puede ocurrir que un paciente no muestre el evento de interés durante el tiempo de observación. Por ejemplo, si se realiza un seguimiento durante 12 meses para observar si el paciente progresa en su cáncer y no se produce ninguna progresión durante ese periodo de tiempo, ello no significa que no pueda producirse el evento en un tiempo posterior. En este caso se dice que estamos ante un caso **censurado**. En el análisis de supervivencia es fácil encontrar casos censurados porque los pacientes estudiados pueden no desarrollar el evento durante el tiempo de seguimiento, o bien puede ocurrir que no observemos el evento porque se pierde el seguimiento del paciente o porque el paciente sufre un evento diferente que imposibilita su seguimiento. En todos estos casos se dice que hay una **censura a la derecha**. Un caso más complejo puede darse cuando el evento se haya presentado con carácter previo al inicio del seguimiento sin que se sepa en qué momento se ha producido, en cuyo caso se dice que hay una **censura a la izquierda**. Por ejemplo, sería el caso si se estudia el tiempo de recurrencia de un tumor tras la cirugía y en el momento de iniciar el seguimiento de pacientes, digamos cuatro meses después de aquella, algún paciente ha presentado ya una recurrencia.

A partir de estos conceptos, un dato fundamental que se necesitará en la evaluación económica es la probabilidad de que un paciente, que hasta un tiempo t dado no ha presentado un evento concreto, siga sin presentarlo más allá del tiempo t . Dicha probabilidad viene definida por la **función de supervivencia**. Una forma habitual de expresar la función de supervivencia mediante un método no paramétrico es mediante la **curva de Kaplan-Meier** o del producto límite. Si se asume que los eventos ocurren de forma independiente unos de otros, la probabilidad de sobrevivir a un evento de un tiempo al siguiente es el producto de sobrevivir en cada momento.

La probabilidad de no presentar un evento a tiempo t_j , denominada $S(t_j)$, se estima a partir de la probabilidad de no presentarlo en el tiempo anterior (t_{j-1}), es decir, $S(t_{j-1})$:

$$S(t_j) = S(t_{j-1}) * (1 - d_j / n_j)$$

Aquí d_j es el número de eventos ocurridos en el tiempo t_j y n_j , el número de pacientes que sobreviven al evento justo antes del tiempo t_j . Asimismo, en el inicio, cuando j es 0, la función de supervivencia $S(t_0)$ es 1. Por otra parte, entre dos tiempos, como (t_{j-1}), y (t_j), el valor de $S(t)$ es constante, por lo que solo cambia al variar los tiempos.

La función de riesgo $h(t)$ es la probabilidad condicional instantánea de que se produzca un evento en el intervalo $(t + \Delta t)$ habiendo sobrevivido hasta t :

$$h(t) = \lim (\Delta t \rightarrow 0) [P \{t \leq T \leq (t + \Delta t) \mid T \geq t\}] / \Delta t = f(t) / S(t)$$

Por otra parte, la función de densidad $f(t)$ es el producto de la función de supervivencia $S(t)$ por la función de riesgo:

$$h(t): f(t) = S(t) * h(t)$$

Así que la probabilidad de supervivencia $S(t)$ está directamente relacionada con el riesgo (hazard) $h(t)$:

$$h(t) = - (d / dt) [\ln S(t)]$$

A partir del concepto de función de riesgo se puede definir la función de riesgo acumulado^{viii} $H(t)$ ^{ix} (cumulative hazard):

$$H(t) = - \ln [S(t)]$$

De modo que la función de supervivencia se estima a partir de la función de riesgo acumulado, más sencilla de obtener en la práctica:

$$S(t) = e^{-H(t)}$$

Una vez realizadas las curvas de Kaplan-Meier para las opciones terapéuticas que se desean comparar, solo restaría analizarlas mediante test estadísticos para aceptar o rechazar la hipótesis nula de no diferencia significativa entre ambas. Ocurre en ocasiones que, debido a la censura, los test paramétricos^{ix} clásicos no pueden ser utilizados, manejando entonces el **test Logrank** de carácter no paramétrico o el **test de riesgos proporcionales de Cox**.

^{viii} Hablando estrictamente, $H(t)$ es el efecto que presentan las covariables (por ejemplo, tratamiento con medicamento y con placebo o control) sobre el riesgo $h(t)$.

^{ix} $H(t)$ es la integral del riesgo instantáneo $h(t)$, es decir, el área bajo la curva de la función de riesgo $h(t)$ a lo largo del tiempo (desde 0 a t).

^x Los test paramétricos se utilizan cuando se conoce previamente la distribución de los datos, por lo que sus métodos estadísticos se basan en las distribuciones de datos reales. La estadística no paramétrica utiliza métodos sobre valores cuya distribución no se conoce de antemano.

Aplicación práctica de la estadística en la evaluación económica

Se explicará a continuación cómo manejar los diferentes conceptos básicos, mencionados previamente, para su utilización en la evaluación económica en oncología. Se desarrollarán ejemplos prácticos sencillos que traten de aclarar el complejo uso de los mismos.

En la Tabla 1 se indican los datos ficticios de las variables medidas en una cohorte de pacientes a los que se ha asignado al tratamiento A para el manejo de su cáncer. En la misma se indica el tiempo en días en que se observa por primera vez, desde el inicio de un tratamiento, por ejemplo, y el de la última vez observado vivo; asimismo se indica si en la última observación estaba vivo o muerto y el tiempo de permanencia en observación (desde la primera hasta la última observación).

La primera cuestión que podemos responder es acerca de si se ha producido o no un determinado evento en un tiempo determinado. Imaginemos entonces que los pacientes identificados en la Tabla 1 han sido sometidos a tratamiento inicial y que se desea conocer cuál es la tasa de mortalidad en el primer año. Para ello se precisa estimar el número de pacientes en los que se ha observado el evento –en nuestro ejemplo, la muerte– y que han sido observados durante el tiempo descrito –en este caso, en el primer año. En definitiva, a partir de los tiempos de entrada (columna 2ª) y de máximo seguimiento (columna 3ª) y de la incidencia de muerte (columna 4ª), se determina el total de muertes en el primer año.

Proporción de pacientes que mueren al cabo de un año

La suma de la columna “muerte” indica que se han producido diez muertes en el grupo compuesto por 30 pacientes. Se puede calcular cuántas de estas han tenido lugar en el primer año, es decir, antes de los primeros 365 días tras la incorporación al estudio como consecuencia del tratamiento quirúrgico.

En este caso, ha habido cuatro muertes en el primer año (pacientes 15, 22, 26 y 30), de modo que la proporción de muertes en el primer año o tasa de mortalidad en el primer año sería:

$$p: n.º \text{ muertes en el primer año} / n.º \text{ total de pacientes}$$

$$p: 4 / 30: 13,3 \%$$

Tabla 1
 Datos para el desarrollo del ejemplo

Paciente	Edad inicio (días)	Edad última vivo (días)	Muerte	Tiempo permanencia (días)
1	1	412	0	411
2	7	265	0	258
3	14	387	1	373
4	18	242	0	224
5	26	601	1	575
6	42	485	0	443
7	51	795	1	744
8	68	376	0	308
9	74	654	0	580
10	85	745	0	660
11	89	395	0	306
12	92	357	0	265
13	97	436	0	339
14	101	853	0	752
15	112	432	1	320
16	115	759	0	644
17	121	845	1	724
18	132	698	1	566
19	145	487	0	342
20	149	751	1	602
21	159	845	0	686
22	189	512	1	323
23	215	877	0	662
24	286	485	0	199
25	358	458	0	100
26	415	645	1	230
27	852	1.245	0	393
28	942	1.142	0	200
29	1.015	1.287	0	272
30	1.241	1.426	1	185

La medida de la incertidumbre del dato obtenido, pues se corresponde con el estimado a partir de muestras de 30 pacientes, se efectúa mediante el cálculo de su intervalo de confianza al 95 %:

$$\text{IC 95 \%: } p \pm 1,96 \sqrt{p * (1 - p) / n}$$

$$\text{IC 95 \%: } 0,133 \pm 1,96 \sqrt{0,133 * (1 - 0,133) / 30} = (0,012 - 0,255)$$

Se puede avanzar en el análisis estadístico de los datos más allá de lo que ha ocurrido hasta un momento dado, como el caso que se ha descrito. Se puede necesitar estimar la probabilidad de no presentar el evento de interés –de sobrevivir al mismo– a tiempos diferentes. Para ello se recurre a la función de supervivencia, cuya representación gráfica ofrece la información existente acerca de la presentación del evento en cada tiempo. De esta manera, en el caso más sencillo –en donde todos los pacientes han tenido un seguimiento desde el inicio y cada uno ha tenido un seguimiento durante un periodo t –, se puede estimar cuál es la supervivencia de una cohorte desde su inicio calculando el porcentaje de eventos en cada tiempo y deduciendo posteriormente el porcentaje de supervivientes del evento en cada periodo. Así, en el ejemplo anterior, la probabilidad de supervivencia a un año es del 86,7 % ($30 - 4 = 26$; $26 / 30 = 0,866$).

Para realizar la curva de Kaplan-Meier se agrupan los pacientes que han presentado el evento de interés –en nuestro ejemplo, la muerte tras el tratamiento– y se les ordena de menor a mayor tiempo de seguimiento. Como se observa en la Tabla 2, en el primer periodo se hallan en riesgo de incidencia del evento los 30 pacientes que inician el estudio y en dicho periodo fallece uno. Por lo tanto, la probabilidad de muerte para ese periodo de tiempo –desde t_0 hasta el tiempo del primer evento– será de $1 / 30$: 0,033. Es fácil deducir entonces que la probabilidad de sobrevivir al evento en ese mismo periodo de tiempo será el valor complementario, es decir, $1 - 0,033$: 0,967, o bien hay una probabilidad del 96,7 % de llegar sin evento a ese tiempo y sobrevivir sin evento al finalizar dicho periodo. A partir de aquí se continúa estimando la probabilidad de supervivencia en cada periodo, de modo que la probabilidad de haber llegado sin evento al inicio del segundo periodo y de no presentarlo al concluir dicho tiempo será el producto de las probabilidades de supervivencia en cada tiempo. Una forma sencilla de calcular las probabilidades en cada tiempo es mediante el cociente $(n - r) / (n - r + 1)$, donde n es el tamaño de la cohorte de pacientes y r , el número de orden –por eso se habían ordenado de mayor a menor tiempo de seguimiento– en los casos en que se haya producido un evento. Entonces, continuando con los cálculos indicados se completa la tabla.

La representación gráfica de los valores estimados de probabilidad de supervivencia frente a los tiempos de incidencia de los eventos es la denominada curva de supervivencia de Kaplan-Meier. Para el ejemplo analizado, la curva de supervivencia se representa en la Figura 1.

Tabla 2

Cálculo del estimador de Kaplan-Meier en la cohorte de pacientes con el tratamiento A

Paciente	T seguimiento	En riesgo	Evento	% supervivencia	K-M
25	100	30	Sí	0,967	0,967
30	185 +		No		
24	199	29	Sí	0,964	0,932
28	200	28	Sí	0,963	0,898
4	224	27	Sí	0,961	0,863
26	230 +		No		
2	258	26	Sí	0,958	0,827
12	265	25	Sí	0,956	0,791
29	272	24	Sí	0,954	0,755
11	306	23	Sí	0,952	0,719
8	308	22	Sí	0,950	0,683
15	320 +		No		
22	323 +		No		
13	339	21	Sí	0,941	0,643
19	342	20	Sí	0,937	0,603
3	373 +		No		
27	393	19	Sí	0,928	0,560
1	411	18	Sí	0,923	0,517
6	443	17	Sí	0,917	0,474
18	566 +		No		
5	575 +		No		
9	580	16	Sí	0,884	0,421
20	602 +		No		
16	644	15	Sí	0,857	0,361
10	660	14	Sí	0,833	0,301
23	662	13	Sí	0,800	0,241
21	686	12	Sí	0,750	0,180
17	724 +		No		
7	744	11	Sí	0,500	0,090
14	752+		No		

T seguimiento es la diferencia entre el T final y el T inicial; en riesgo, es el número de pacientes que inician el periodo sin haber sufrido el evento; % evento es la probabilidad de sufrir el evento en cada periodo de tiempo; % supervivencia es la probabilidad de sobrevivir al evento al finalizar el periodo de tiempo; K-M es la probabilidad de sobrevivir al evento desde el inicio hasta el fin de cada periodo; + indica censura.

Aún se puede extraer más información de la curva estimando el valor de la mediana^x de la supervivencia, es decir, el tiempo de supervivencia que se asocia con un 50 % de probabilidad de no incidencia del evento de interés. En nuestro caso es de 443 días, lo cual puede estimarse a partir de la misma curva (viendo que el valor del tiempo se corresponde en la curva con 0,5 de probabilidad) o mediante la utilización de hojas de cálculo estándar o de paquetes estadísticos. A partir del valor de la mediana de supervivencia, se estima la probabilidad de supervivencia en diferentes tiempos una vez estimado el riesgo, que se puede asumir en muchas ocasiones que es constante a lo largo del tiempo.

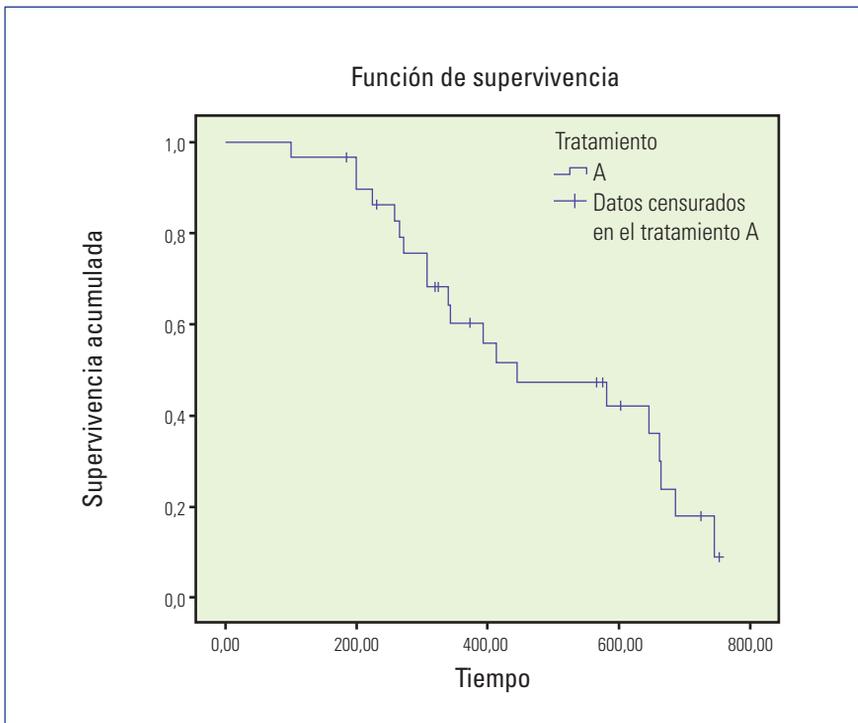


Figura 1. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier.

^x La mediana de un grupo de datos es el valor que deja igual número de datos antes y después de él, es decir, el 50 % de los datos son inferiores a la mediana y el otro 50 %, superiores.

Si un evento se produce con un riesgo (λ), que asumimos que se mantiene constante por unidad de tiempo (t), la probabilidad (p_m) de que ocurra el evento en el tiempo t es:

$$p_m = 1 - e^{-\lambda \cdot t}$$

Por lo tanto, la probabilidad de supervivencia (p_s o $S(t)$) será:

$$p_s = 1 - p_m = 1 - (1 - e^{-\lambda \cdot t}) = e^{-\lambda \cdot t}$$

Entonces, en la mediana del tiempo (t_m), es decir, el tiempo en el que se observa una probabilidad de supervivencia del 50 %, se cumplirá lo siguiente:

$$0,5 = e^{-\lambda \cdot t_m}$$

Y dado que $\ln(0,5) = \ln(1 / 2) = -\ln(2)$:

$$\lambda = -\ln(0,5) / t_m = \ln(2) / t_m$$

De modo que podemos estimar el valor de λ que se utilizará posteriormente en la evaluación económica para estimar la probabilidad de supervivencia a un tiempo t determinado (p):

$$p_t = 1 - e^{-\lambda \cdot t}$$

La estimación de los valores de probabilidad de supervivencia con SPSS, probablemente el *software* de mayor uso en bioestadística, se efectúa incluyendo en la pantalla de datos los correspondientes al tiempo del evento, incidencia o no del evento en cada caso y, en su caso, opción terapéutica. Una vez descritos todos los valores en Analizar > Supervivencia > Kaplan-Meier, podemos definir como "tiempo" al tiempo de seguimiento y como "estado" a la incidencia del evento. Al aceptar se obtiene la tabla de probabilidades de supervivencia hasta cada tiempo, el valor medio y mediano del tiempo de supervivencia y, finalmente, la representación de la curva de supervivencia.

Del mismo modo que hemos visto cómo transcurre una cohorte de pacientes a los que se aplica un determinado tratamiento, se puede aplicar la misma metodología en otra cohorte similar (Tabla 3), en donde se administrará un nuevo tratamiento, obteniendo una nueva curva de Kaplan-Meier. A partir de lo expuesto, un aspecto esencial que nos interesará es la comparación del impacto de ambos tratamientos sobre la supervivencia. Por ejemplo, si hay diferencia significativa entre ambos respecto de las recaídas producidas o de las supervivencias asociadas a cada uno de ellos.

La solución a esta cuestión se efectúa mediante un test no paramétrico como el test logrank, el cual calcula para cada tiempo en donde se observa un evento el número

Tabla 3

Datos para el ejemplo en la cohorte de pacientes con el tratamiento B para el cálculo del estimador de Kaplan-Meier

T seguim.	Evento	T seguim.	Evento	T. seguim.	Evento
105	No	198	No	215	Sí
235	No	245	Sí	268	Sí
284	No	299	Sí	325	Sí
339	No	352	No	368	No
395	Sí	406	Sí	426	No
452	No	475	Sí	495	Sí
525	No	645	Sí	695	No
785	No	795	Sí	801	No
815	No	836	Sí	849	Sí
862	No	875	Sí	905	No

de eventos que se esperaban (E_i) si no hubiera diferencia entre las dos alternativas y lo compara con los que realmente se han observado (O_i). Esta diferencia entre los eventos observados y los esperados se analiza en una distribución de tipo chi cuadrado (χ^2) con $(g - 1)$ grados de libertad, siendo g el número de grupos:

$$(\chi)^2 = \sum_{i=1}^g \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}$$

En nuestro ejemplo, y utilizando el programa SPSS, podemos determinar las dos curvas de supervivencia (Figura 2) concluyendo que hay diferencia significativa^{xii} entre ambas en las funciones de supervivencia, por lo que se rechaza la hipótesis nula. Dicha hipótesis indica que el tipo de tratamiento no influye sobre la supervivencia, pero en nuestro ejemplo se rechaza, lo cual equivale a asumir que sí existe una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia según el tratamiento administrado (Tabla 4).

Al ser habitual que se comparen dos alternativas, el test contrasta la hipótesis nula de que el cociente de tasas de riesgo^{xiii} (*hazard rates*) es igual a 1. Entonces, con un concepto similar al del riesgo relativo (RR) visto previamente, aparece en el análisis de supervivencia

^{xii} Se puede comprobar que la diferencia es significativa porque el valor de p es menor de 0,05.
^{xiii} La tasa o función de riesgo $h(t)$ es la probabilidad de que a un individuo que está siendo observado en el tiempo t le suceda un evento justo en ese momento; en otras palabras, es la tasa instantánea de incidencia de un evento.

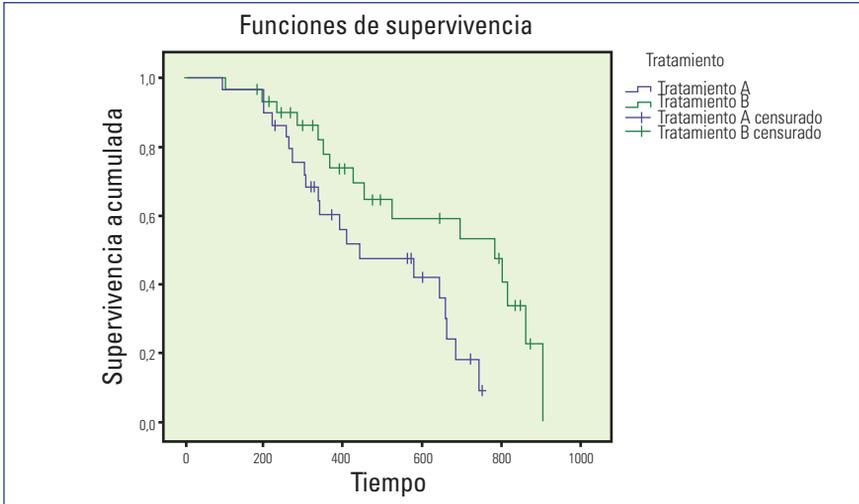


Figura 2. Diferencias entre las funciones de supervivencia de las cohortes de pacientes del ejemplo del texto asistidos con el tratamiento A y con el B.

Tabla 4

Valores obtenidos en la comparación de las supervivencias de las dos cohortes teóricas del ejemplo del texto mediante el método de LogRank

	Media	Error estándar	IC-95 %	IC+95 %
Tratamiento A	482,62	40,53	402,18	561,06
Tratamiento B	639,44	54,26	533,09	745,80
Global	567,29	36,77	495,27	639,36
Chi cuadrado	5,824	p: 0,016		

el concepto del *hazard ratio* (HR). Este parámetro es una medida de la supervivencia relativa entre los dos grupos de tratamiento evaluados, de modo que:

$$HR = \frac{O_1/E_1}{O_2/E_2}$$

Aquí O_i/E_i es el riesgo relativo estimado para cada grupo i , de modo que si HR es 1, se interpreta como que no hay diferencia entre las dos opciones terapéuticas. Así,

para estimar el riesgo de una nueva alternativa, conociendo el HR entre esta y la de su comparador, se multiplicará dicho parámetro HR por el riesgo del comparador^{xiii}.

En definitiva, el *hazard ratio* (HR) es una expresión de la diferencia entre dos curvas de supervivencia representando la reducción del riesgo de incidencia del evento de interés (HR: $hazard\ rate_{(A)} / hazard\ rate_{(B)}$). Si en cada momento de incidencia de un evento se calcula la *hazard rate*, h , (casos ocurridos / personas en riesgo), la *hazard ratio* sería similar al promedio de las *hazard rates* parciales. Para ello se precisa que las h parciales no difieran excesivamente en el tiempo de seguimiento, es decir, que sean *proportional hazards* o de riesgos proporcionales.

La prueba del logRank es útil para comparar varias curvas de supervivencia; sin embargo, solo permite analizar el efecto de una variable categórica sobre la supervivencia. Si se precisa analizar el efecto de varios factores simultáneos, la comparación entre las curvas se efectúa mediante el modelo de regresión de Cox. Brevemente, el método estima el riesgo de mortalidad a un tiempo (t) como el producto de un componente que depende del tiempo ($\lambda_{0(t)}$) y otro que depende de los diferentes factores que pueden afectar (b). La ecuación matemática que lo define es esta:

$$\omega = \lambda_{0(t)} * e^{b_1 \times 1 + b_2 \times 2 + \dots + b_{ixi}}$$

De los resultados que ofrece la regresión, se estima la *hazard ratio* (HR) –que sería el valor promedio de las *hazard rates* parciales, asumiendo que la relación de riesgos instantáneos es constante en el tiempo (*proportional hazards model*). En las dos cohortes de nuestro ejemplo se ha indicado ahora la edad de cada paciente con el fin de analizar la influencia no solo del tratamiento, sino también de la edad en la supervivencia de cada grupo (mayor o menor de 50 años). Para facilitar la comprensión de los resultados se ha indicado una edad superior en los pacientes que han sufrido el evento que en los que no lo han sufrido. Así, cuando se analiza en SPSS mediante el método de Cox, indicando como factores el tratamiento y la edad, los resultados obtenidos son:

Factor	b	SE	significancia	exp(b)	IC-95 %	IC+95 %
Tratamiento	1,010	0,393	0,010	2,746	1,270	5,934
Edad >50 años	1,306	0,379	0,001	3,693	1,757	7,762

^{xiii} En definitiva, si el HR entre la nueva opción B y la clásica A es de 0,6, significa que el riesgo de B, por ejemplo, de recaída, es un 40 % menor (1 – 0,6: 0,4) que el de A en cualquier momento del tiempo de seguimiento; ello no quiere decir que reduzca las recaídas en un 40 %.

De modo que los coeficientes (b) para el tratamiento administrado y para la edad superior a 50 años son 1,010 y 1,306, respectivamente, lo que representa el efecto de los dos factores. Así, el tratamiento B reduce el riesgo relativo de evento en $e^{1,010}$ y por cada año de edad del paciente, el riesgo relativo del evento aumenta en la proporción de $e^{1,306}$; el valor del $\exp(b)$ se corresponde con la *hazard ratio* (HR) asociada al efecto del tratamiento ajustado por la edad (HR: 2,746).

Es habitual observar un método para estimar el ratio coste efectividad incremental, RCEI⁴⁹, a partir de un valor que es fácil de obtener en los estudios publicados, el número necesario a tratar (NNT), dado que este parámetro es la inversa de la reducción absoluta del riesgo ($1 / \text{RAR}$) y esta es la diferencia entre los valores de la probabilidad de incidencia de un evento ($\Delta E: E_B - E_A$) entre los grupos de tratamiento A y B. Como el ratio de eficiencia comparada, RCEI, se estima como $\Delta C / \Delta E$, se puede representar dicho ratio como $\Delta C * 1 / \Delta E$, es decir, $\Delta C * \text{NNT}$, calculándolo de una forma aparentemente sencilla⁵⁰, si bien ello ha sido criticado en ocasiones⁵¹.

En resumen, el NNT es un parámetro que se puede utilizar como una medida de efectividad relativa clínica de diferentes intervenciones, pero para que sea cierto, debemos tener en cuenta algunas consideraciones: el NNT es una medida de frecuencia, no de utilidad; es un valor que dependerá de la enfermedad, de la intervención que se realice y del resultado que se obtenga. Si contamos con varios NNT de diferentes intervenciones para la misma condición (con mismo grado de severidad) con el mismo resultado, entonces y solo entonces es apropiado compararlos directamente. Un ejemplo para el cálculo de NNT es el que se muestra a continuación.

	Tratamiento A	Control
Casos	420	307
No casos	2.634	2.744
Total	3.054	3.051

$$\text{NNT} = \frac{1}{\frac{420}{3054} - \frac{307}{3051}} = \frac{1}{0,138 - 0,101} = 27$$

Llamamos casos a los pacientes que obtienen el resultado positivo deseado en un ensayo clínico. Entonces, los resultados del anterior ejemplo significan que hay que tratar a 27 pacientes más para obtener uno con el resultado clínico positivo deseado.

El cálculo del NNT debe ir acompañado de su medida de dispersión⁵², estimada mediante su intervalo de confianza, a partir del RAR: $1 / \{\text{RAR} \pm 1,96 * \text{EE}(\text{RAR})\}$, siendo este último, $\text{EE}(\text{RAR}): \sqrt{\{[E_A * (1 - E_A) / E_A] + \{[E_B * (1 - E_B) / E_B]\}}$. Sin embargo, cabe la posibilidad de que el intervalo inferior fuera menor de 0. En dicho caso (por

ejemplo, IC 95 %: - 5; + 12), no hay significatividad estadística, pues el mismo comprende al 0. Explicado de otra forma, se precisan desde 12 pacientes para obtener un resultado beneficioso hasta cinco pacientes para lograr un resultado perjudicial. Por todo ello, el resultado del intervalo de confianza se expresa así: NNT: 12 a NNH: 5, donde NNH es el número necesario para dañar o perjudicar (*number needed for harm*)⁵³.

Más importante es la estimación y significado en los casos en que el resultado se expresa en función del tiempo hasta la incidencia del evento⁵⁴ (y no de la incidencia exclusivamente). En esta caso, si se ha establecido la supervivencia de cada grupo, A y B, mediante la clásica curva de Kaplan-Meier, el NNT se estima como $1 / (S_B - S_A)$ y su intervalo de confianza se calcula de la misma manera anterior, siendo en este caso el error estándar de la RAR: $\sqrt{[EE(S_B)]^2 + EE(S_A)]^2}$.

En el caso de haber utilizado un modelo de Cox, se puede estimar igualmente el NNT (también, como en el caso anterior, para un instante dado de tiempo) como se indicó previamente: $1 / (S_B - S_A) = 1 / (S^{HR} - S)$, puesto que la supervivencia del grupo de tratamiento, S_B , es S^{HR} , siendo HR la *hazard ratio* (estimada como e^b y b , el coeficiente del modelo de Cox para la covariable evaluada). A partir de esto, el intervalo de confianza se estima calculando el NNT para los valores obtenidos en el intervalo de confianza de HR (IC₀₅(HR): $e^{b \pm 1,96 * EE|HR}$).

Un elemento clave a considerar reside en que el análisis de supervivencia se basa en las *hazard rates*, es decir, riesgos y, sin embargo, los modelos de Markov, utilizados profusamente en la evaluación económica en oncología, utilizan probabilidades de transición, las cuales no son intercambiables.

Un modelo de Markov es un modelo matemático que analiza la evolución de una cohorte de pacientes que transita de un estado de salud inicial a otro final, generalmente la muerte. Dichas transiciones son descritas previamente indicando cuáles son posibles y cuáles no.

Un modelo de Markov típico en evaluación económica en oncología presenta tres estados de salud correspondientes al paciente estable, paciente en progresión y muerte. Las transiciones entre ellos vienen definidas por las probabilidades de transición en cada ciclo. La probabilidad con que ocurren pueden ser fijas o variables en el tiempo. Una vez que alcanzan el estado absorbente, de muerte, los pacientes permanecen en él. La determinación de la supervivencia de la cohorte en cada uno de los estados en cada ciclo de tiempo permite estimar el número de pacientes en cada uno y, por ende, el consumo de recursos en cada momento. De esta manera, estos modelos permiten predecir tanto la respuesta clínica como los costes en que se incurren por cada alternativa terapéutica, siendo de gran utilidad en el análisis económico de tratamientos oncológicos.

Habíamos convenido que la utilización de riesgos instantáneos, la $h(t)$, era muy compleja, por lo que se manejaba el riesgo acumulado, $HR(t)$, que se podía expresar como $-\ln S(t)$. Ello implica que despejando $S(t)$ de la ecuación podemos expresar la función de probabilidad de supervivencia de un evento en función del riesgo acumulado:

$$S(t) = \exp [- HR(t)]$$

A partir de aquí se precisa estimar las probabilidades de transición entre los ciclos del modelo. Supongamos una duración “ u ” entre los ciclos. Si conocemos, a partir de la curva de supervivencia, que la probabilidad acumulada de sobrevivir hasta el ciclo anterior es $S(t - u)$ y la correspondiente hasta el ciclo actual es $S(t)$, la probabilidad de sobrevivir a un evento en el intervalo entre los ciclos es $s(t)$: $S(t) / S(t - u)$, por lo que la probabilidad de presentar el evento será su complementaria $(1 - s(t))$, es decir, $1 - S(t) / S(t - u)$. Entonces, sustituyendo el valor de cada función de supervivencia, se estimará la probabilidad de transición:

$$pt(t) = 1 - \{ \exp[- HR(t)] / \exp[- HR(t - u)] \} = 1 - \exp [HR(t - u) - HR(t)]$$

En una evaluación económica, se analizan al menos dos opciones terapéuticas; el efecto del tratamiento de una alternativa respecto de otra se maneja mediante estimadores relativos del efecto, como es el riesgo relativo. En el caso de tratamientos oncológicos, el efecto del tratamiento, digamos τ , modificaría la *hazard rate* o tasa de riesgo y no la probabilidad de transición. Así, la probabilidad de transición de la nueva alternativa (suponiendo que la anteriormente expresada fuera la de comparación) es:

$$pt_{\tau}(t) = 1 - \exp \{ \tau * [HR(t - u) - HR(t)] \} = 1 - \exp \{ [HR(t - u) - HR(t)] \}^{\tau}$$

Otro aspecto importante es el manejo del riesgo. Se puede considerar que este es constante o no. En el primer caso, se ajustarán los datos mediante una distribución exponencial, habitualmente utilizada en evaluación económica en oncología, mientras que en el segundo se haría a través de una distribución de Weibull.

En la distribución exponencial, dado que la *hazard rate* o riesgo instantáneo, λ , es constante, la probabilidad acumulada de riesgo o *hazard ratio*, $HR(t)$, será el producto del riesgo por el tiempo: $HR(t) = \lambda t$.

Con los datos indicados, la probabilidad de transición, utilizada en el modelo de Markov correspondiente, se estimaría así:

$$pt(t) = 1 - \exp [\lambda(t - u) - \lambda t] = 1 - \exp (- \lambda t)$$

Un avance en complejidad lo ofrecen las distribuciones de Weibull. En este caso, la probabilidad acumulada de riesgo o *hazard ratio*, $HR(t)$, no es constante en el tiempo, sino que depende de un parámetro γ que modula la pendiente de la curva: λt^{γ} .

En consecuencia, la probabilidad de transición en el modelo se estima así:

$$pt(t) = 1 - \exp \{ \lambda(t - u)^{\gamma} - \lambda \cdot t^{\gamma} \}$$

Conclusiones del capítulo

La evaluación económica en el campo de los tratamientos oncológicos difiere sustancialmente del desarrollado en otros ámbitos. Aquí, el evento de interés no será tanto la incidencia de un evento sino el tiempo hasta que se observa dicho evento. Por ello, las medidas de resultado están íntimamente relacionadas con la supervivencia de las personas respecto de la muerte o cualquier otro evento. La asociación de dichos resultados a la calidad de vida percibida por el paciente ofrece un *outcome* de mayor interés en oncología, la supervivencia ajustada a calidad.

El adecuado manejo de los análisis de supervivencia, estimando la función de supervivencia acumulativa, es fundamental para estimar posteriormente las probabilidades de transición, imprescindibles en los modelos de decisión habitualmente utilizados en este campo. La inclusión de asunciones de riesgo variable en el tiempo puede ofrecer un mejor ajuste de los valores estimados sobre los observados; en dicho caso se precisa de funciones más complejas que las habituales exponenciales, en donde se asume un valor constante del riesgo de evento.

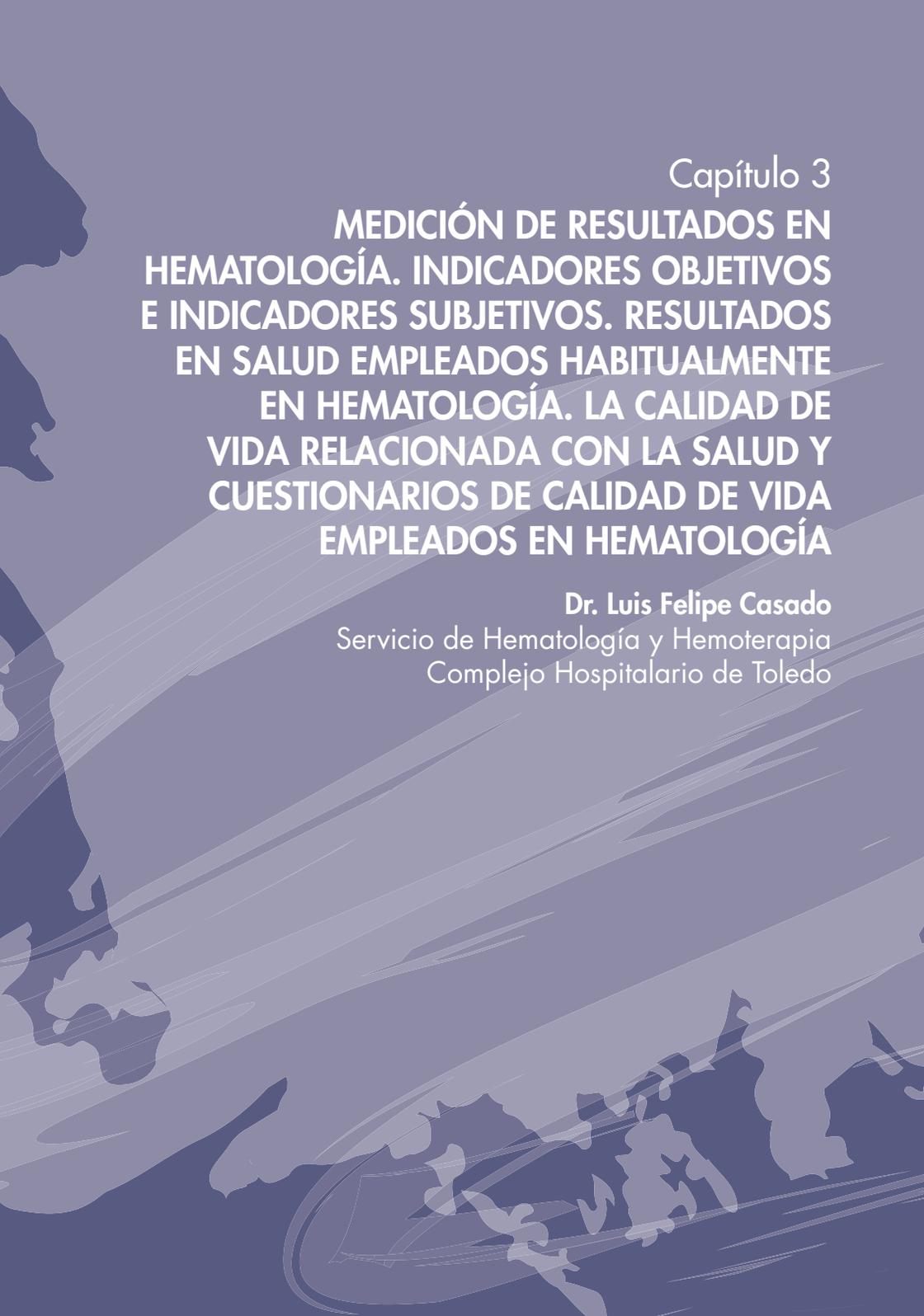
En definitiva, el análisis económico de los tratamientos utilizados en oncología difiere significativamente del empleado en otros campos de la terapéutica. El conocimiento, al menos somero, de los diferentes análisis de supervivencia es necesario para su manejo y comprensión.

Bibliografía

1. US Congress, Office of Technology Assessment: Assessing the efficacy and safety of medical technologies. Washington DC: Publication N.º OTA-75, US Government Printing Office, 1978.
2. Drummond, M.; Stoddart, G. y Torrance, G.: *Methods for economic evaluation in health care programmes*. 1 ed., Oxford University Press, 1988.
3. Antónanzas, F.; Oliva, J.; Velasco, M.; Zozaya, N.; Lorente, R. y López, J.: "Costes directos e indirectos del cáncer en España", *Cuadernos Económicos del ICE*, 2006, 72, pp. 281-309.
4. Drummond, M.; Sculpher, M. y Torrance, G.: *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. New York, Oxford University Press, 2005.
5. Ministerio de Sanidad y Consumo: *Estrategia en cáncer del Sistema Nacional de Salud*. En Consumo MdSy, ed. Madrid, 2006.
6. Badía, X. y Alonso, J.: *La medida de la salud. Guía de escalas de medición en español*, Barcelona, Unión Editorial, 2007.
7. Pinto, J. L. y Sánchez Martínez, F. I.: *Métodos para la evaluación económica de nuevas prestaciones*. Madrid, Centre de Recerca en Economia i Salut y Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007.

8. Antoñanzas, F.; Rodríguez-Ibeas, R.; Juárez, C.; Hutter, F.; Lorente, R. y Pinillos, M.: "Transferability indices for health economic evaluations: methods and applications", *Health Econ.*, Jun 2009, 18(6), pp. 629-643.
9. Catalá-López, F. y García-Altés, A.: "Evaluación económica de intervenciones sanitarias en España durante el periodo 1983-2008", *Rev. Esp. Salud Pública*, 2010, 84(4), pp. 353-369.
10. Oliva, J.; Del Llano, J. y Sacristán, J. A.: "Analysis of economic evaluations of health technologies performed in Spain between 1990 and 2000", *Gac. Sanit.*, Dec 2002, 16, Suppl. 2, pp. 2-11.
11. Sullivan, M.: "The new subjective medicine: taking the patient's point of view on health care and health", *Social science & medicine*, Apr 2003, 56(7), pp. 1.595-1.604.
12. Testa, M. A. y Simonson, D. C.: "Assessment of Quality-of-Life Outcomes", *N Eng J Med*, 1996, 334, pp. 835-840.
13. Dranitsaris, G.; Leung, P.; Ciotti, R. et ál.: "A multinational study to measure the value that patients with cancer place on improved emesis control following cisplatin chemotherapy", *Pharmacoeconomics*, 2001, 19(9), pp. 955-967.
14. Oliva, J.: "Análisis coste-beneficio", *Pharmacoeconomics-Spanish Research Articles*, 2006, 3, Supl. 2, 79, pág. 86.
15. Puig-Junoy, J.; Pinto-Prades, J. L. y Ortún-Rubio, V.: "El análisis coste-beneficio en sanidad", *Atención Primaria*, 2001, 27, pp. 422-427.
16. Garber, A. M.: "Advances in cost-effectiveness analysis of health interventions". In Culyer, A. J.; Newhouse, J. P. eds.: *Handbook of Health Economics*, vol. 1, Amsterdam, North-Holland, 2000, pp. 181-221.
17. Johannesson, M.: "The relationship between cost-effectiveness analysis and cost-benefit analysis", *Social science & medicine*, Aug 1995, 41(4), pp. 483-489.
18. Cutler, D. M. y Richardson, E.: "Measuring the health of the US population", *Brookings paper on economic activity. Microeconomics*, 1997, pp. 217-271.
19. Briggs, A. y Fenn, P.: "Confidence intervals or surfaces? Uncertainty on the cost-effectiveness plane", *Health Econ.*, Dec 1998, 7(8), pp. 723-740.
20. Fenwick, E.; Claxton, K. y Sculpher, M.: "Representing uncertainty: the role of cost-effectiveness acceptability curves", *Health Econ.*, Dec 2001, 10(8), pp. 779-787.
21. Lofgren, M. y Zethraeus, N.: "Definition, interpretation and calculation of cost-effectiveness acceptability curves", *Health Econ.*, Oct 2000, 9(7), pp. 623-630.
22. Donaldson, C.; Baker, R.; Mason, H. et ál.: "The social value of a QALY: raising the bar or barring the raise?", *BMC Health Serv. Res.*, 2011, 11, pág. 8.
23. Hidalgo Vega, A.: *Farmacoeconomía. 100 preguntas más frecuentes*. Madrid, Edimsa, 2013.
24. Cleemput, I.; Neyt, M.; Thiry, N.; De Lacet, C. y Leys, M.: *Threshold values for cost-effectiveness in health care Health Technology Assessment (HTA)*. Brussels, Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), 2008.
25. Abellán-Perpiñán, J. M.; Pinto-Prades, J. L.; Méndez-Martínez, I. y Badia-Llach, X.: "Towards a better QALY model", *Health Econ.*, Jul 2006, 15(7), pp. 665-676.
26. Baker, R.; Bateman, I.; Donaldson, C. et ál.: "Weighting and valuing quality-adjusted life-years using stated preference methods: preliminary results from the Social Value of a QALY Project", *Health Technol. Assess.*, May 2010, 14(27), pp. 1-162.
27. Gyrd-Hansen, D. y Kjaer, T.: "Disentangling WTP per QALY data: different analytical approaches, different answers", *Health Econ.*, Mar 2012, 21(3), pp. 222-237.
28. Pinto-Prades, J. L.; Loomes, G. y Brey, R.: "Trying to estimate a monetary value for the QALY", *J Health Econ.*, May 2009, 28(3), pp. 553-562.
29. Bobinac, A.; Van Exel, J.; Rutten, F. F. H. y Brouwer, W. B. F.: "The value of a QALY: individual willingness to pay for health gains under risk", *Pharmacoeconomics*, 2014, 32(1), pp. 75-86.
30. Bobinac, A.; Van Exel, N. J.; Rutten, F. F. y Brouwer, W. B.: "Valuing QALY gains by applying a societal perspective", *Health Econ.*, Oct 2013, 22(10), pp. 1.272-1.281.
31. Bobinac, A.; Van Exel, N. J. A.; Rutten, F. F. H. y Brouwer, W. B. F.: "Willingness to pay for a quality-adjusted life-year: the individual perspective", *Value In Health: The Journal Of The International Society For Pharmacoeconomics And Outcomes Research*, 2010, 13(8), pp. 1.046-1.055.
32. Bobinac, A.; Van Exel, N. J. A.; Rutten, F. F. H. y Brouwer, W. B. F.: "GET MORE, PAY MORE? An elaborate test of construct validity of willingness to pay per QALY estimates obtained through contingent valuation", *Journal Of Health Economics*, 2012, 31(1), pp. 158-168.

33. Bobinac, A.; Van Exel, N. J. A.; Rutten, F. F. H. y Brouwer, W. B. F.: "Valuing QALY gains by applying a societal perspective", *Health Econ.*, 2013, 22(10), pp. 1.272-1.281.
34. Nord, E. y Johansen, R.: Concerns for severity in priority setting in health care: A review of trade-off data in preference studies and implications for societal willingness to pay for a QALY, *Health Policy (Amsterdam, Netherlands)*, 2014.
35. Robinson, A.; Gyrd-Hansen, D.; Bacon, P.; Baker, R.; Pennington, M. y Donaldson, C.: "Estimating a WTP-based value of a QALY: the 'chained' approach", *Social Science & Medicine* (1982), 2013, 92, pp. 92-104.
36. Shiroiwa, T.; Igarashi, A.; Fukuda, T. e Ikeda, S.: "WTP for a QALY and health states: More money for severe health states?", *Cost Effectiveness And Resource Allocation, C/E*, 2013, 11(1), pp. 22-22.
37. Sacristán, J. A.; Oliva Moreno, J.; Del Llano, J.; Prieto, L. y Pinto, J. L.: "¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España?", *Gaceta Sanitaria*, 2002, 16(4), pp. 334-343.
38. Martín-Fernández, J.; Polentinos-Castro, E.; Del Cura-González, M. I. et al.: "Willingness to pay for a quality-adjusted life year: an evaluation of attitudes towards risk and preferences", *BMC Health Serv. Res.*, 2014, 14, pág. 287.
39. Oliva, J.; Antoñanzas, F. y Rivero, O.: "Evaluación económica y toma de decisiones en salud. El papel de la evaluación económica en la adopción y la difusión de las tecnologías sanitarias", *Informe SESPAS 2008, Gac. Sanit.*, 2008, 22, Supl. 1, pp. 137-142.
40. López Bastida, J.; Oliva, J.; Antoñanzas, F. et al.: "Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias", *Gaceta Sanitaria*, 2010, 24, pp. 154-170.
41. Culyer, A. J.: "The normative economics of health care finance and provision". In McGuire, A.; Fenn, P. y Mayhew, K. eds., *Providing Health Care*, Oxford, Oxford University Press, 1991.
42. Williams, A.: "Applying economics in a hostile environment: the health sector", *Gaceta Sanitaria*, 2001, 15(1), pp. 68-73.
43. Abraira, V.: "Desviación estándar y error estándar", *Semergen*, vol. 28(11), 2002, pp. 621-623.
44. Burzykowski, T.; Buyse, M.; Piccart-Gebhart, M. J. et al.: "Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer", *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, Apr 20, 2008, 26(12), pp. 1.987-1.992.
45. *Oncología FplEylCe. Generalidades en oncología*. <http://www.fundacioneco.es/imagenes/stories/ECO/AsistenciaAlPaciente/InformacionTumores/1.Generalidades.pdf>. Accessed mayo 2012.
46. Pinto, J. L. y Sánchez, F. I.: Métodos para la evaluación de nuevas prestaciones: http://meps.es/va/estadEstudios/estadisticas/docs/metodos_evaluacion.pdf, Ministerio de Sanidad y Consumo.
47. Pazdur, R.: "Endpoints for assessing drug activity in clinical trials", *The oncologist*, 2008, 13, Suppl. 2, pp. 19-21.
48. *Guidance for Industry. Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics*: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf>, U.S. Department of Health and Human Services, 2007.
49. Fórmulas para cálculos de estudios farmacoeconómicos y MBE aplicados a la selección de un medicamento. 2003: <http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esc=s&frm=1&source=web&cd=1&ved=0CkFQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.elcomprimido.com%2FFARHSD%2FEVALCalculosMBEYCON.doc&ei=IXYT5aBCaqqOQWlnay1BA&usq=AFQjCNGGf0iE1n3EDY6wMqAUgYQOP6Rg>.
50. García, A. J.; Montesinos, A.; Pérez, L.; Rebollo, P.: "Comparación de leflunomida y metotrexato subcutáneo en el tratamiento de artritis reumatoide: una aproximación basada en el número de pacientes que es necesario tratar", *Reumatol. Clin.*, 2009, 5(2), pp. 66-70.
51. Galván, J.: "Estudio coste-efectividad de leflunomida frente a metotrexato", *Carta al Director, Reumatol. Clin.*, 2009, 5(6), pág. 291.
52. Molinero, L.: "Número de pacientes que será necesario tratar (NNT)", Accessed junio, 2012.
53. Barrowman, N. J.: "Missing the point (estimate)? Confidence intervals for the number needed to treat", *CMAJ: Canadian Medical Association Journal, Journal de l'Association medicale canadienne*, Jun 25, 2002, 166(13), pp. 1.676-1.677.
54. Altman, D. G. y Andersen, P. K.: "Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event", *Brnj.*, Dec 4, 1999, 319(7223), pp. 1.492-1.495.

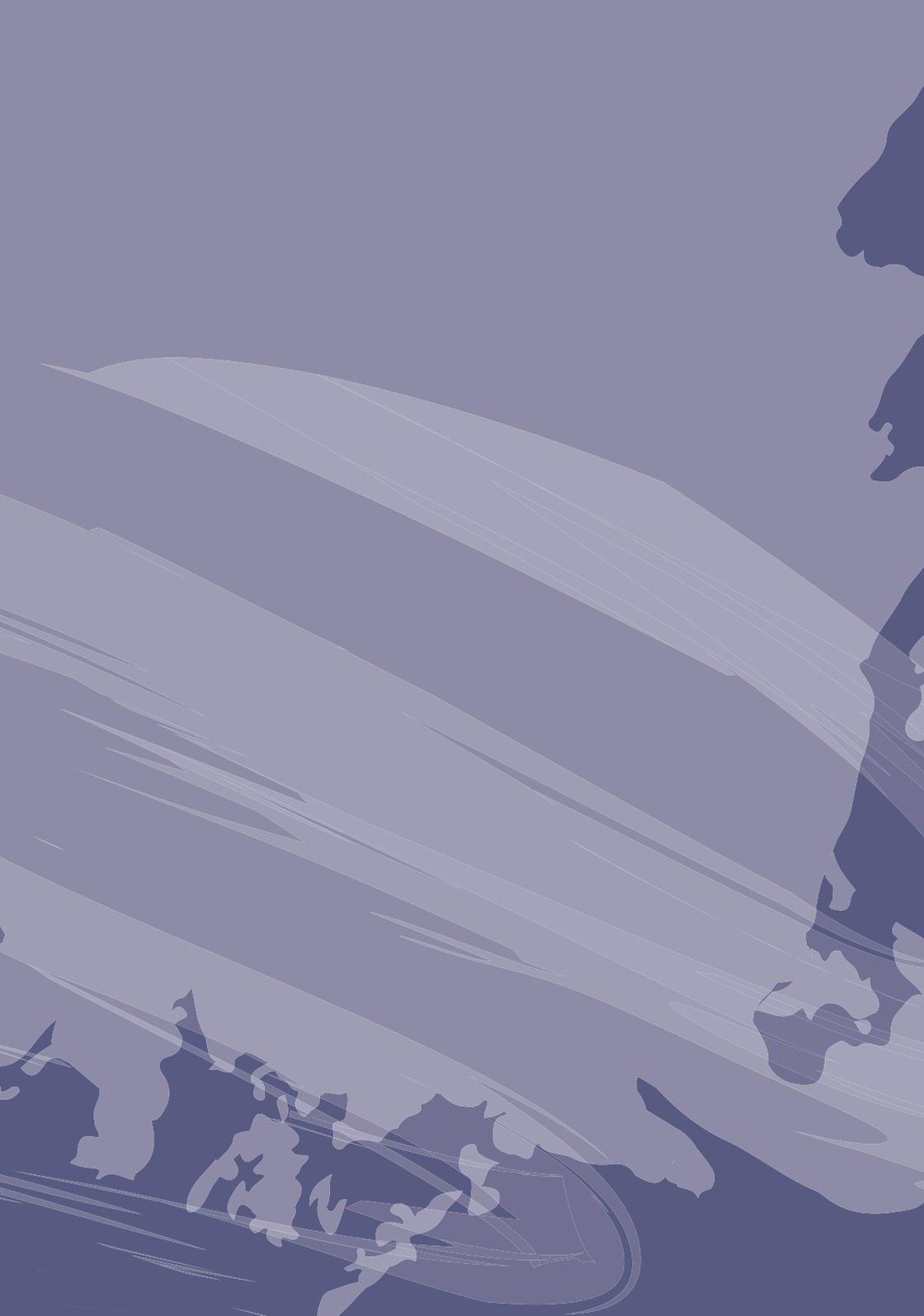
The background features a stylized illustration of a person's profile in shades of blue and purple on the left side. At the bottom, there is a stylized globe or map of the world, also in shades of blue and purple, with some white lines suggesting movement or data flow.

Capítulo 3

**MEDICIÓN DE RESULTADOS EN
HEMATOLOGÍA. INDICADORES OBJETIVOS
E INDICADORES SUBJETIVOS. RESULTADOS
EN SALUD EMPLEADOS HABITUALMENTE
EN HEMATOLOGÍA. LA CALIDAD DE
VIDA RELACIONADA CON LA SALUD Y
CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA
EMPLEADOS EN HEMATOLOGÍA**

Dr. Luis Felipe Casado

Servicio de Hematología y Hemoterapia
Complejo Hospitalario de Toledo



Introducción

La propia medición de la salud es precisamente el aspecto más sustantivo para valorar los progresos de la mejora del estado de salud de la población. Fundamentalmente está ligada a dos aspectos fuertemente interrelacionados: por un lado, cómo se define la salud y, por otro, cuál es el propio propósito de la medición. No obstante, los resultados de las tecnologías sanitarias se pueden medir de diferentes formas. Hay tres tipos de medidas que son las más empleadas en la práctica: la utilización de medidas clínicas, la utilización de medidas de utilidad y la cuantificación de los resultados en términos monetarios. El tipo de medición que empleemos condicionará el futuro tipo de análisis de evaluación económica que usaremos. De esta manera, utilizaremos normalmente medidas de efectividad clínica o indicadores objetivos (por ejemplo, tasas de respuesta) cuando queramos comparar dos medicamentos que se empleen de forma alternativa para tratar una misma dolencia. Su uso está relacionado con análisis de eficiencia desde una perspectiva muy pequeña, micro, pero suele ser la medida preferida por los clínicos. Sin embargo, cuando tengamos que elegir entre diferentes tecnologías o diferentes tratamientos, para poder priorizar debemos utilizar medidas de resultados homogéneas y que además sean independientes de la enfermedad en la que se apliquen. Esta necesidad de homogeneización hace que las medidas que normalmente se empleen sean las de utilidad, indicadores subjetivos. Este tipo de medición aporta un análisis con numerosas perspectivas meso de eficiencia y suele ser el empleado por las agencias de evaluación. Por último, cuando la situación lo permita, podemos valorar los resultados en salud en términos monetarios. Esto nos permite adoptar reglas de decisión más simples al enfrentar los resultados a los costes. Esta óptica de eficiencia es más propia de perspectivas aún mayores, macro, y debe ser empleada en las decisiones de salud pública.

Habitualmente, para reflejar de forma rigurosa el estado de salud de una población se emplean indicadores de salud (variable/s susceptible/s de medir dicho estado). A este tipo de indicadores se les denomina objetivos.

Indicadores objetivos e indicadores subjetivos

La tradición biomédica ha basado únicamente la medición del estado de salud de los pacientes en criterios objetivos sustentados en la observación clínica. Las pruebas de laboratorio, los procedimientos diagnósticos o la propia exploración clínica ofrecen mediciones cuantificables en unidades físicas/clínicas, que pueden aplicarse para evaluar la efectividad de los programas sanitarios. No obstante, tales evaluaciones solo tendrán sentido si el efecto de los programas que se comparan puede reducirse a una única e idéntica dimensión. Dicha dimensión suele consistir en lo siguiente:

- Una característica bioquímica (cuantificación del componente monoclonal en suero).
- Fisiológica (por ejemplo, carga viral).

- Anatómica (como tamaño del bazo desde reborde costal).
- Funcional (por ejemplo, capacidad para caminar sin ayuda).
- Relacionada con la supervivencia o la longevidad (por ejemplo, supervivencia libre de progresión).

Históricamente, los indicadores utilizados fueron las estadísticas de mortalidad y supervivencia (esperanza de vida al nacer). Posteriormente se emplearon indicadores de morbilidad basados en la incidencia y prevalencia de enfermedades de acuerdo con diagnósticos médicos (Clasificación Internacional de Enfermedades). Recientemente se han desarrollado nuevos indicadores más globales de salud y de capacidad funcional percibida. El uso de uno u otro tipo de indicadores dependerá del propósito para el cual va a ser utilizado. Si el problema de salud al que nos enfrentamos es muy concreto, el indicador debe ser muy específico (daño hepático: niveles de GOT y GPT). Si se presume un cambio muy sutil en el estado de salud, se requerirán indicadores más sensibles (depresión: escala de depresión de Hamilton). Si la necesidad es evaluar la calidad de la asistencia sanitaria (percepción del servicio recibido: satisfacción del paciente), la elección del indicador será claramente diferente a aquella situación en la que uno está determinando prioridades para la distribución de recursos a nivel poblacional (principales causas de muerte y enfermedad en los habitantes de una determinada área de salud). Los indicadores que miden la mortalidad de forma general han sido ampliamente utilizados debido a que se trata de datos que se elaboran y recogen rutinariamente y que están fácilmente disponibles. Siguen siendo, por tanto, la manera más frecuente de evaluar el estado de salud de la población. Sin embargo, en los países desarrollados están perdiendo importancia debido a que son poco sensibles si se trata de tasas brutas. Pese a ello y si las estandarizamos, son útiles para establecer comparaciones internacionales y, a menudo, en los países subdesarrollados es la única información disponible. Desde un punto de vista operativo y con dicho objeto, se han considerado la esperanza de vida al nacer y la mortalidad infantil como los más útiles, ya que a diferencia de la tasa bruta de mortalidad no están sujetas a la influencia de la composición demográfica de la población. Las tasas de morbilidad, aunque reflejan de forma más amplia el proceso de salud-enfermedad, tienen la desventaja de estar menos disponibles y sujetas a una considerable variación en la calidad dependiendo de los registros utilizados y su posterior manipulación.

Por este motivo, se han desarrollado en los últimos años innumerables instrumentos específicos que incluyen no solo los aspectos importantes de una determinada enfermedad (por ejemplo, los criterios internacionales de respuesta en mieloma múltiple), sino que permiten valorar ciertas funciones o un determinado síntoma clínico. Así, nos encontramos con instrumentos que miden la valoración funcional y que están basados en la repercusión funcional de la enfermedad en el individuo, como por ejemplo, el índice de independencia en las actividades de la vida diaria (ADL) o los criterios de la New York Heart Association para valorar el grado de funcionalidad de los pacientes cardiopatas o el índice de Karnofsky,

que refleja el grado funcional y pronóstico de los enfermos oncológicos, o el APACHE para la valoración de pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos. Si nos vamos a la esfera de la salud mental, en la práctica psiquiátrica se emplea la escala de depresión de Hamilton o el cuestionario de salud general de Goldberg para desajustes psicológicos menores. La ventaja de este tipo de instrumentos es su alta sensibilidad ante el problema de salud específico y la desventaja es que no permite comparar distintas patologías, por lo que no resulta útil para conocer la eficiencia relativa de las distintas intervenciones sanitarias. Por el contrario, en el caso de emplear instrumentos genéricos (perfiles de salud y medidas de utilidad) antes mencionados, nos encontramos con el problema inverso: nos permiten realizar comparaciones entre distintos tipos de tecnologías sanitarias aplicadas al tratamiento de distintos problemas de salud, pero pueden adolecer de una cierta falta de sensibilidad y especificidad.

En las últimas décadas, en un intento de paliar los defectos observados en los indicadores existentes, han proliferado nuevos instrumentos que han tratado de reflejar otros aspectos de la salud. En este sentido cabe destacar el intenso desarrollo actual que han tenido los indicadores psicológicos, sociales y de medición de la calidad de vida. Estos, entre otras cosas, han intentado reflejar los aspectos positivos del fenómeno salud, y además introducir el componente social^{1,2,3}. Es frecuente que existan dificultades para identificar un determinado estado de salud, especialmente en la observación e interpretación de los test diagnósticos⁴. La utilización de este tipo de indicadores permite conocer el impacto más real de las intervenciones sanitarias sobre la salud y el bienestar de los pacientes señalando cómo mejora o empeora la calidad de vida relacionada con la salud. Denominamos este tipo de resultados de salud como subjetivos, ya que expresan la percepción exclusiva del paciente y se suelen agrupar bajo la denominación de resultados reportados o percibidos por los pacientes (del término en inglés Patient Reported Outcomes, PRO). Pero además es un concepto que cubre un amplio rango de diferentes tipos de resultados en salud⁵, tales como síntomas, limitaciones en la actividad, estado de salud, calidad de vida relacionada con la salud, satisfacción del paciente o conformidad con el tratamiento. La característica común de todos ellos es que recogen información directamente del paciente, sin interpretación alguna por parte de médicos u otros profesionales sanitarios^{6,7}. No deben confundirse con escalas de puntuaciones clínicas, en las que el especialista completa un formulario para puntuar la gravedad de la enfermedad o los efectos del tratamiento. En este sentido, la definición de la Food and Drug Administration⁸ es muy explícita: "Un PRO es cualquier informe del estado de salud de un paciente, que proviene directamente del mismo, sin interpretación de la respuesta del paciente por parte de un médico o cualquier otra persona". El término PRO fue acuñado aproximadamente en el año 2000 específicamente para evitar la confusión suscitada alrededor del término "calidad de vida". La calidad de vida relacionada con la salud es un tipo o subgrupo concreto dentro de los resultados percibidos por los pacientes, que se distingue por su multidimensionalidad.

Un ejemplo de instrumentos de medición de la calidad de vida son los **perfiles de salud**, aplicables a poblaciones muy diferentes, pues cubren las distintas dimensiones (física, mental, social...) de la calidad de vida. Son muy útiles para la evaluación de terapias (antes-después) como medida de comparación entre grupos de pacientes con enfermedades crónicas, como fuente de información complementaria del paciente en la práctica clínica y como instrumento de ayuda en la toma de decisiones clínicas y de política sanitaria. Los más utilizados y de naturaleza genérica son el Sickness Impact Profile (perfil de consecuencias de la enfermedad), el Nottingham Health Profile (perfil de salud de Nottingham) y, más recientemente, el SF-36.

Otro tipo de PRO son las **medidas de utilidad** que permiten obtener índices basados en las preferencias expresadas o utilidades asignadas por los individuos a los distintos estados de salud. La escala de medida suele ir de 0 (peor estado de salud imaginable) a 1 (mejor estado de salud imaginable). Entre ellas cabe citar la matriz de Rosser y Kind, la Quality of Well-Being Scale (escala de bienestar) y el instrumento más implantado en Europa: el EuroQoL 5D-5L (con una segunda parte consistente en una escala visual analógica que va de 0 a 100).

Resultados en salud empleados habitualmente en hematología

Antes de la total incorporación de un nuevo tratamiento en el arsenal terapéutico de una patología es necesaria una demostración previa del beneficio que aporta en un determinado grupo de pacientes que presentan dicha patología. Dado que en cualquier campo de la terapéutica los resultados se expresan mediante unos tipos de indicadores, se procederá a la estimación de los mismos, comparándolos después entre los obtenidos en cada alternativa terapéutica y especialmente con la considerada “gold estándar” en ese momento.

El primer tipo de indicador de resultado, que suele ser el más habitual, se basa en el riesgo de incidencia¹ de algún evento clínico, como la remisión (término más empleado en hematología que la curación, que expresa una remisión muy duradera), estimado como la proporción de los casos que cumplen con la definición operacional de la variable resultado respecto del total de pacientes intervenidos. Una vez calculado dicho riesgo en las dos opciones a analizar, se determina la importancia relativa de ambos mediante el riesgo relativo.

El **riesgo relativo** (RR) es el ratio entre los riesgos de incidencia del evento para cada opción. Así, si de 56 pacientes a los que se administró el tratamiento A entraron en

¹ El riesgo de incidencia es la probabilidad individual de padecer un evento durante un determinado tiempo; se estima como el cociente entre el número de eventos observados en un periodo de tiempo y el número de individuos que se hallaban en riesgo de desarrollar el evento al inicio del tiempo.

	Alternativa A	Alternativa B	
Remisión completa	46 (a)	59 (b)	105
No remisión	10 (c)	6 (d)	16
	56	65	221

remisión completa 46, la probabilidad de remisión completa (RC) será del 82,14 % (46 / 56: 0,8214); o si con el tratamiento B entraron 59 pacientes de 65 que fueron tratados, su probabilidad es del 90,77 % (59 / 65: 0,9077). En este caso, el riesgo relativo de B respecto de A, que indica cuánto más probable es que se cure un paciente tratado con B que con A, es de 1,1042 (0,9077 / 0,8214), es decir, si se trata con B, hay 1,10 veces más probabilidad –o una probabilidad 10,42 % mayor– de curación que si se trata con A. El valor de 1,1042 se denomina riesgo relativo^{II} ($RR_{B/A}$). Otra manera de expresar esta asociación es mediante la **reducción del riesgo relativo** (RRR), estimada como 1- RR.

En un estudio retrospectivo realizado en Estados Unidos se analizó una cohorte de 1.384 pacientes diagnosticados de gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI) que vivieron en el sudeste de Minnesota de 1960 a 1994 (34 años de seguimiento). De ellos, 75 (5,4 %) desarrollaron un mieloma múltiple en el intervalo estudiado. Al analizar los datos de una cohorte similar según el registro poblacional Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) la incidencia esperada para la población general fue de tres pacientes de los 1.384 (0,21 %). De esta manera el riesgo relativo de desarrollar un mieloma múltiple en la población con GMSI es 25,7 o 257 %, comparado con la población general.

La comparación entre los resultados de la alternativa terapéutica evaluada y los obtenidos con la que sirve de comparador se efectúa mediante los habituales test estadísticos de contraste de hipótesis^{III}, como la prueba de chi cuadrado, o bien la prueba exacta de Fisher, si las frecuencias de las celdas son pequeñas.

^{II} La medida de su dispersión se efectúa mediante el cálculo del error estándar correspondiente (ES [Ln RR]: $\sqrt{[(1/a) - (1/a+c) + (1/b) - (1/b+d)]}$).

^{III} Un contraste o test de hipótesis es una técnica estadística utilizada para comprobar si la información que proporciona una muestra concuerda o no con la hipótesis planteada inicialmente, sirviendo para aceptar o rechazar la misma. En esencia, se define una hipótesis nula (H0) indicando, por ejemplo, que no hay diferencias entre los valores medios de dos muestras, y una hipótesis alternativa, que indica que sí las hay. Se define, a continuación, un estadístico de contraste o medida de discrepancia entre la información de las muestras y la H0; dicha medida sigue un tipo de distribución conocido (como chi cuadrado, t de Student, etc.). Como previamente se decidió qué discrepancias se consideran inadmisibles si H0 es cierto, mediante un nivel de significancia α , se concluye que si la discrepancia es pequeña, se acepta la H = y viceversa.

En evaluación económica es muy útil habitualmente el conocimiento del valor del RR. De esta manera, conocido el riesgo de incidencia de un evento para una opción terapéutica A, por ejemplo p_A , el de la otra alternativa B sería estimado como p_B ($p_A * RR_{B/A}$). Posteriormente, y una vez calculado el error estándar, se estiman los valores del intervalo de confianza del RR, los cuales se utilizarán en los análisis de sensibilidad posteriores.

No obstante, los datos obtenidos con un solo indicador no suelen aportar toda la información necesaria en disciplinas como la hematología, en cuyos resultados la variable tiempo tiene una fuerte influencia. Si nos fijamos en el ejemplo numérico ficticio descrito para la estimación del riesgo relativo, y asumimos que la no remisión se corresponde siempre con la recaída, los pacientes del grupo B presentan una menor tasa de recaídas que los del A ($100 - 90,77 = 9,23$ vs. $100 - 82,14 = 17,86$). Ahora bien, puede resultar más interesante comprobar si los pacientes que recaen lo hacen más tarde en un grupo que en otro y quizá fuera más interesante saber cuánto tiempo están los pacientes de cada grupo sin recaer que saber cuántos recaen. Por esto, el tipo de indicador de resultado más utilizado en hematología estima el tiempo hasta que se produce un evento de interés, analizando después si dicho tiempo varía en función de la aplicación de una alternativa terapéutica u otra. Así, el mayor beneficio que una nueva tecnología sanitaria debe aportar es tratar de evitar la muerte incrementando la supervivencia del paciente. Este es el argumento para que la muerte sea considerada como un resultado final duro o *hard endpoint*.

A partir de esta idea, la supervivencia es la medida más lógica para la estimación del beneficio de un tratamiento. Por dicho motivo, en el campo de la hematología se plantea como indicador de la eficacia de la tecnología sanitaria (sea tratamiento farmacológico, quirúrgico, radiológico, paliativo, etc.) la **supervivencia global** (*overall survival*, OS), que es el tiempo transcurrido desde el momento de diagnóstico o desde la asignación del tratamiento hasta la muerte del paciente.

Ahora bien, en un ensayo clínico puede resultar muy complicado esperar que el resultado final (mejora de la supervivencia global) se ponga de manifiesto, ya que los tratamientos posteriores en la rama control evitan observar el efecto negativo de no recibir el tratamiento estudiado. Por ello se recurre a resultados subrogados, es decir, aquellos que, de una manera indirecta, pero más rápida, nos permitan identificar el sentido y cuantía de la variable buscada. Tan solo se requiere –lo cual no es fácil– que el efecto observado con el resultado subrogado prediga el efecto del tratamiento sobre el verdadero resultado final. Esto solo se puede deducir tras el análisis de un gran número de pacientes incluidos en los diferentes ensayos clínicos mediante la realización de un metaanálisis.

Un resultado subrogado, ampliamente utilizado en oncología y hematología, lo constituye la **supervivencia libre de progresión** (*progression-free survival*, PFS). Esto es el tiempo desde que el paciente comienza un tratamiento hasta que la enfermedad progresa nuevamente o el paciente fallece (por causa de la enfermedad o no). De esta manera, asumiendo que el

paciente sea tratado cada vez que progresa, la supervivencia global será la suma de las SLP obtenidas por los distintos tratamientos ($SG = SLP1 + SLP2 + SLP3$). Otro resultado alternativo sería el **tiempo hasta progresión** (*time to progression*, TTP), definido como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión del tumor o la muerte por progresión.

El criterio para validar los resultados subrogados es que el efecto del tratamiento observado mediante el resultado subrogado pueda predecir el efecto sobre el tratamiento mediante el resultado final. Esto significa que si se observa algún parámetro del indicador de resultado subrogado –como la *hazard ratio* de la supervivencia libre de progresión, que se analizará posteriormente– que exprese la ventaja de una alternativa, este hecho debería predecir asimismo una ventaja en el indicador de resultado final –la supervivencia global– para la misma alternativa terapéutica.

Un reciente ensayo clínico en fase II evaluaba la efectividad de una alternativa terapéutica a la que se añadía aleatoriamente un medicamento bajo dos posologías diferentes, estándar trisemanal o densa bisemanal en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico⁹. En el primer caso, posología trisemanal, se observó una supervivencia libre de progresión de 9,6 meses (estimada como el valor de su mediana), mientras que cuando se realizó de forma bisemanal, dicho parámetro fue de 9,1 meses. Cuando se analizó la supervivencia media, se observaron unos valores de 28,4 y 22,1 meses respectivamente, mostrando una correspondencia respecto de los valores decrecientes de la supervivencia libre de progresión.

Una cuestión crucial sobre la diferencia entre estos indicadores de resultado, supervivencia libre de progresión y supervivencia global se plantea cuando una nueva alternativa terapéutica retrasa la progresión de la patología, si bien no incrementa significativamente la duración de la vida del paciente. Antes de poder discriminar las causas de que ocurra esta posibilidad nos podríamos plantear la siguiente pregunta: ¿qué es preferible en el tratamiento del mieloma múltiple, la obtención de una mayor duración de la vida o de prolongación del tiempo en el que el paciente no ha progresado, obteniendo entonces una mayor calidad de vida?

Un ensayo clínico, desarrollado para estudiar nuevos esquemas terapéuticos en cáncer colorrectal metastásico¹⁰, evaluó la eficacia de la adición de un medicamento a un esquema terapéutico clásico; el valor de la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 8,0 meses sin adición del medicamento y de 8,9 meses con él, mostrando una diferencia estadísticamente significativa. Pero el análisis de la supervivencia media no mostró una diferencia significativa entre ambas alternativas terapéuticas (18,6 meses y 19,9 meses respectivamente). Dicha diferencia se explicó posteriormente con el argumento de que la respuesta al tratamiento se produce cuando el tumor presenta tipos naturales del gen K-ras, por lo que la no variación de la supervivencia media no puede ser atribuible a ausencia de efectividad del medicamento adicionado.

No obstante, el desarrollo de múltiples líneas de tratamiento para cada enfermedad aplicables de forma secuencial sobre una misma población ha impedido en la mayoría de los casos que se pueda ver el efecto de cada tratamiento por separado (los pacientes en la línea de tratamiento A progresan menos que los de la línea B y obtienen mejores resultados en la SLP; el problema es que los pacientes que recaen son tratados con el tratamiento C, que permite rescatar a un número muy importante de pacientes, por lo que al analizar la SG no se ven diferencias entre rama A y B). Además, en la mayoría de los ensayos clínicos no se obliga a recoger los resultados de los tratamientos posteriores. Por esta razón las autoridades reguladores prefiere actualmente que se incluya como variable subrogada en la comparación de dos tratamientos la supervivencia libre de progresión 2 (SLP2), que incluye el tiempo desde que se inicia el tratamiento de estudio hasta que progresa o se muere después del segundo tratamiento de rescate. De esta manera es posible observar la ventaja del tratamiento inicial sobre la supervivencia y el efecto pernicioso o de refractariedad del primer tratamiento sobre el de rescate. Así, se puede demostrar además que el orden en la secuencia de tratamiento elegida es muy importante.

Otros resultados basados en la evaluación de la progresión de la enfermedad, además de los indicados, son la supervivencia libre de enfermedad y el tiempo hasta el fracaso del tratamiento. La **supervivencia libre de enfermedad** (*disease-free survival*, DFS) se define como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la recaída o muerte por cualquier causa (muy utilizado para los estudio de tratamiento de adyuvancia). Por su parte, el **tiempo hasta el fracaso del tratamiento** (*time-to-treatment failure*, TTF) sería el tiempo transcurrido desde la asignación del tratamiento hasta el cese del tratamiento por cualquier causa, incluyendo progresión de la enfermedad, toxicidad del tratamiento, decisión del paciente y muerte (más utilizado para el análisis de tratamientos crónicos mantenidos indefinidamente).

A la vista de lo expuesto nos surge una nueva consideración: ¿existen otros resultados subrogados válidos obtenidos precozmente para la estimación de la eficacia de un medicamento en hematología?

Esta pregunta fue analizada por Burzykowski *et ál.*¹¹, que investigaron si diferentes indicadores de resultado subrogados podrían ser considerados como válidos de la supervivencia media cuando se evaluaba el beneficio de los tratamientos de primera línea en el cáncer de pulmón metastásico. Para ello analizaron los datos a nivel de paciente de una muestra próxima a los 4.000 extraídos de 11 ensayos clínicos, estimando la correlación entre los diferentes efectos de los tratamientos y los resultados finales. Los indicadores que evaluaron fueron, además de la supervivencia libre de progresión mencionada antes, la respuesta al tumor o el control de la enfermedad. En dicho estudio, sus autores mostraron que, si bien ningún resultado demostró ser un buen subrogado de la supervivencia media en los ensayos clínicos analizados^v, la respuesta al tumor sí pudo ser considerada como un subrogado aceptable de la supervivencia libre de progresión.

Como la regresión espontánea del cáncer es un evento muy poco probable, parece razonable asumir que la regresión ocurrida con posterioridad a la administración de un tratamiento puede ser atribuida en su totalidad al efecto del mismo, de modo que la **tasa de respuesta** se puede considerar como un resultado subrogado del beneficio clínico. La respuesta obtenida ha sido utilizada desde la década de los 70, en donde se aprobaban medicamentos según su tasa de respuesta objetiva media determinada mediante pruebas radiológicas y exámenes médicos.

Los indicadores habituales, al hacer las valoraciones de la respuesta¹², son:

- **Respuesta completa** (*complete response*, CR), descrita cuando han desaparecido todas las lesiones.
- **Respuesta parcial** (*partial response*, PR), cuando se ha reducido al menos el 30 % de la suma de los diámetros mayores de las todas lesiones
- **Respuesta objetiva** (*objective response rate*, ORR), definida como la proporción de pacientes con una reducción del tumor en una cantidad definida y durante un tiempo mínimo. La duración de la respuesta se mide como el tiempo desde la respuesta inicial hasta la progresión del tumor. Habitualmente se define como la suma de la respuesta parcial más la respuesta completa.

Enfermedad estable se corresponde con la situación en donde no se cumplen los criterios de respuesta parcial ni de progresión (progresión de la enfermedad: cuando se muestra un aumento de al menos el 20 % de la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones o aparición de nuevas lesiones). No obstante, los criterios de respuesta han sido perfectamente definidos en cada una de las enfermedades hematológicas en tratamiento por su especial idiosincrasia. De esta manera, para el mieloma múltiple el Internacional Working Myeloma Group ha establecido como criterios de respuesta en mieloma múltiple los siguientes:

Respuesta completa rigurosa o estricta

- Cumple criterios de respuesta completa (RC).
- Ratio de cadenas ligeras libres (FLC) normal.
- Ausencia de células clonales en MO por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia.

^{IV} No obstante, D. Sargent (*J Clin Oncol.*, 2008, 20(12), pp. 1.922-1.923) indica que ello no significa que la supervivencia libre de progresión no es un buen subrogado de la supervivencia media en cáncer de pulmón metastásico, pues la aplicación de segundas y posteriores líneas de tratamiento pueden explicar la falta de asociación investigada por Burzykowski *et al.* Así, la FDA ha aceptado la supervivencia libre de progresión como un resultado final indicativo de beneficio clínico, independientemente de su asociación o no con la supervivencia media.

Respuesta completa

- Inmunofijación negativa en suero y orina.
- Desaparición de cualquier plasmocitoma en tejidos blandos.
- Número de células plasmáticas en médula ósea < 5 %.

Respuesta parcial muy buena

- Componente M detectable en suero y orina por inmunofijación, pero no en electroforesis.
- Educación de > 90 % del componente monoclonal sérico y nivel de componente monoclonal en orina < 1 mg / 24 horas.

Respuesta parcial

- Reducción > 50 % de componente monoclonal en suero y del componente monoclonal en orina de 24 horas > 90 % o < 200 mg / 24 horas.
- Si el componente monoclonal en suero y orina no es medible, se requiere una disminución > 50 % en la diferencia entre los niveles de cadenas ligeras libres (FLC) en sustitución del criterio de componente monoclonal.
- Si el componente monoclonal en suero y orina no es medible, y el nivel de cadenas ligeras libres (FLC) tampoco es medible, se requiere una disminución < 50 % de las células plasmáticas (CP). Si el valor basal fue < 30% en MO, en sustitución del criterio del componente monoclonal, y existían plasmocitomas, se requiere una reducción < 50% de su tamaño.

Respuesta o enfermedad estable

No cumple criterios de respuesta completa, muy buena respuesta parcial, respuesta parcial o enfermedad progresiva.

Enfermedad progresiva

Requiere uno o más de los siguientes criterios:

- Incremento de > 25 % del valor basal en.
- Componente monoclonal en suero > 0.5 g / dl.
- Componente monoclonal en orina > 200 mg / 24 h.

- Pacientes sin niveles de proteína monoclonal en suero y orina: la diferencia entre el nivel de cadenas ligeras libres (FLC). El valor absoluto: >10 mg / dl.
- Porcentaje de células plasmáticas (CP) de médula ósea: el valor absoluto deberá ser > 10 %.
- Desarrollo de nuevas lesiones óseas o plasmocitoma de tejido blando o incremento en el tamaño de las lesiones óseas o de los plasmocitomas.
- Desarrollo de hipercalcemia (calcio corregido $> 11,5$ mg / dl o $2,65$ mmo / l que pueda ser atribuido únicamente a enfermedad).

Aunque una ventaja en las tasas de respuesta no siempre se ve reflejada en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, este es un hecho claramente demostrado en el caso del mieloma múltiple.

En el estudio español GEM2000 se encontró como la respuesta postrasplante alcanzada tenía una marcada influencia en los resultados de supervivencia. Los pacientes que alcanzaron CR tenían una supervivencia libre de progresión (SLP) significativamente más larga (mediana, 61 v 40 meses, $p < 10^{-5}$) y una mejor supervivencia global (SG) (medianas no alcanzadas, $p = 0,01$) en comparación con los pacientes que lograron solo nCR, que igualmente tenían mejores resultados en comparación con los pacientes que lograron solo RP (EFS media, 34 meses, $P = 0,07$ v NCR; OS mediana, 61 meses, $P = 0,04$). La SLP, la SG y la respuesta tuvieron una influencia similar entre los de mayor edad (edad de 65 a 70 años) y los pacientes más jóvenes (edad < 65 años). Estos hallazgos se observaron con la respuesta antes del trasplante de forma similar, con tendencias en la SLP ($P = 0,1$, $p = 0,05$) y la SG ($P = 0,1$, $p = 0,07$), ya que se benefician los pacientes que alcanzaron respuesta completa vs nCR y PR.¹³

Otra pregunta a resolver es la siguiente ¿podemos utilizar algún resultado que sume los conceptos de supervivencia y calidad de vida del paciente?

La calidad de vida relacionada con la salud y cuestionarios de calidad de vida empleados en hematología

Tradicionalmente, la salud se ha abordado desde el ámbito médico y su discusión se ha circunscrito principalmente a la detección y el tratamiento de las enfermedades, el alivio del dolor y la curación. A medida que la ciencia médica se ha ido desarrollando, este abordaje ha resultado insuficiente y ha sido necesario ampliar el concepto de salud a la totalidad de la vida del paciente, sin restringirse solo a las manifestaciones biológicas. Por este motivo, la Organización Mundial de la Salud define la salud como algo más que la liberación de la enfermedad ampliando sus límites a la totalidad del bienestar físico, psicológico y social. La salud se ha convertido en un bien social al que los ciudadanos tienen derecho y se percibe como uno de los determinantes del desarrollo personal y de

la felicidad del individuo. Por su parte, la calidad de vida se refiere al bienestar físico, emocional y social de las personas, así como a la capacidad de las mismas para desenvolverse y desarrollar las tareas típicas de la vida cotidiana. A su vez, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS o en inglés Health Related Quality of Life, HRQoL) se centra en los aspectos de nuestra vida dominados o influenciados significativamente por la salud personal y en las actividades que realizamos para mantener o mejorar dicha salud. Por tanto, la CVRS es un concepto que agrupa tanto elementos que forman parte del individuo como aquellos externos a este, pero que interaccionan con él y pueden cambiar su estado de salud. Por ello normalmente se suele definir como el valor asignado a la duración de la vida, modificado por la oportunidad social, la percepción, el estado funcional y la disminución provocados por una enfermedad, tratamiento o política sanitaria.

Son tres las dimensiones fundamentales de la CVRS: física, psicológica-cognoscitiva y social: los aspectos físicos incluyen el deterioro de funciones, los síntomas y el dolor causados por la enfermedad misma y/o por su tratamiento; los aspectos psicológicos cubren una amplia gama de estados emocionales distintos (como depresión, ansiedad y felicidad) y funciones intelectuales y cognoscitivas (como la memoria, la atención y la alerta); los aspectos sociales hacen hincapié en el aislamiento y en la autoestima, asociados al rol social de las enfermedades crónicas.

Respecto de la incorporación de resultados subjetivos que tengan en cuenta cantidad y calidad de vida, la aplicación de las técnicas de determinación de preferencias reveladas por los pacientes de los diferentes estados de salud permite admitir esta dimensión. La **calidad de vida relacionada con la salud** incorpora un resultado global que agrupa la percepción del paciente acerca de los síntomas derivados de la patología, de los asociados con la toxicidad de los tratamientos o del impacto que tiene todo ello sobre el bienestar del paciente. Si bien no es fácil la inclusión de esta información, es muy deseable tratar de añadirla, siendo cada vez más frecuente en el campo de la evaluación económica en oncología. En este sentido, la FDA determinó a principios de los años 80 que la aprobación de nuevos medicamentos onco-hematológicos debía realizarse mediante evidencias más directas del beneficio, como mejoras en la supervivencia o en la calidad de vida.

La CVRS se evalúa mediante cuestionarios diseñados específicamente para ello y que reflejan el punto de vista del paciente. Estos instrumentos suelen estar formados por preguntas cerradas adaptadas al idioma y la cultura del paciente evaluado y deben de disponer de propiedades métricas demostradas. Los cuestionarios genéricos incluyen la mayoría de las dimensiones ya mencionadas y se utilizan para medir la calidad de vida general de la población (perfiles de salud o cuestionarios tradicionales de calidad de vida, instrumentos de medición de utilidades o preferencias). Los cuestionarios específicos se emplean para evaluar la calidad de vida asociada a enfermedades o dolencias concretas (mieloma

múltiple, cáncer, obesidad, dispepsia, hiperplasia prostática benigna, diabetes, sida, etc.) o a ciertos grupos de individuos (niños, mayores, drogodependientes). Aunque los cuestionarios generales como EuroQol-5 Dimensiones (EQ-5D) o el SF-36 aportan una visión general del estado de salud, así como valores de utilidad que permiten a los proveedores de servicios de salud comparar AVAC a través de diferentes grupos de pacientes y tipos de enfermedades, no se han empleado de forma habitual en hematología. La medición de la CVRS en el entorno hemato-oncológico se lleva a cabo normalmente utilizando instrumentos específicos de cáncer que tienden a captar diferencias clínicamente significativas. El uso de cuestionarios básicos, tales como el de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer-Cuestionario de Calidad de Vida Core 30 (EORTC QLQ-C30), es la práctica habitual. Se suelen complementar con cuestionarios específicos de la enfermedad en concreto. Así, tenemos ya validados el QLQ-MY20 para mieloma múltiple y se encuentran en fase III los de Leucemia Mieloide Crónica QLQ-CML24 y el de Leucemia Linfática Crónica QLQ-LLC16. Menos avanzados se encuentran los de altas dosis de quimioterapia QLQ-HDC29 y el específico para linfomas o leucemia agudas. Desde una perspectiva económica, los cuestionarios que aportan utilidad serían obligatorios, ya que se pueden aplicar fácilmente en cualquier nivel de la población. En ausencia de estos, los investigadores han utilizado medidas no específicas subóptimas, como son los niveles de respuesta clínica, para derivar valores de utilidad. Otras veces han empleado algoritmos de mapeo como medio alternativo de relación entre CVRS de módulos básicos y específicos de la enfermedad a valores de utilidad genéricos. Varios estudios han demostrado la viabilidad de la asignación de datos EORTC CVRS a los valores del EQ-5D en pacientes con cáncer, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer gástrico, y recientemente en pacientes con mieloma múltiple.

Los resultados de calidad de vida relacionada con la salud se expresan en años de vida ajustados a calidad (AVAC), siendo estos una medida dual que agrupa dimensiones de tiempo de vida observado en un individuo junto con calidad de vida percibida por el individuo a lo largo de dicho tiempo¹⁴. Para ello la supervivencia o tiempo observado hasta un evento determinado ha de ser modulada por un factor que indique el bienestar o calidad de vida del estado de salud percibido en ese periodo. La utilidad estimada para cada estado de salud será entonces el factor modulador del tiempo de supervivencia, de modo que para un estado de salud perfecta dicha utilidad será de 1 y el resultado de la calidad de vida relacionada con la salud será de 1 AVAC (un año de vida multiplicado por su utilidad, 1). En el caso de un estado de salud con grave deterioro del bienestar percibido y en donde se hubiera estimado una utilidad de, por ejemplo, 0,57, el resultado de la calidad de vida relacionado con la salud sería entonces de 0,57 (1 x 0,57).

Los análisis económicos de tipo coste-utilidad expresan sus resultados como coste incremental por AVAC ganado. La gran ventaja de la utilización de AVAC como unidad de resultado es que se permite la comparación de tecnologías diferentes y en patologías diferentes, pues siempre se podrá expresar el resultado final en unidades comunes, los

AVAC. Asimismo, se pueden establecer valores umbral, en forma de unidades monetarias / AVAC, que señalen un nivel de eficiencia (véase Capítulo 1. ¿Qué es una intervención sanitaria eficiente?). Por todo ello, al ser comparables las tecnologías sanitarias, presentando cada una un valor monetario adicional respecto de otra tecnología para la obtención de un AVAC, dicho método está siendo ampliamente utilizado para la asignación eficiente de los recursos públicos.

En suma, las medidas de la calidad de vida relacionada con la salud, así como su combinación con indicadores de supervivencia para formar los AVAC, son indicadores de resultado relativamente recientes, si bien de gran utilidad en el campo de la evaluación económica en hematología.

Conclusiones del capítulo

En conclusión, los indicadores de resultado utilizados en hematología¹⁵ se agrupan en dos grandes apartados, asociados con la medida de la supervivencia (general, libre de progresión o ajustada a calidad de vida relacionada con la salud) o de la respuesta obtenida. En este sentido, la FDA publicó en 2007 un informe que servía de guía a la industria farmacéutica en la selección de resultados en sus ensayos clínicos¹⁶.

Bibliografía

1. Blaxter, M.: Health and lifestyles. Routledge, 1990.
2. Bowling, A.: Measuring Health: a review of quality of life measurement scales. Open University Press, 1991.
3. Jenkinson, C.: Measuring Health and Medical Outcomes. UCL Press, 1994.
4. Cochrane, A.: "Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services", 1972.
5. McKenna, S. P.: "Measuring patient-reported outcomes: moving beyond misplaced common sense to hard science", BMC medicine, 2011, 9, pág. 86.
6. Acquadro, C.; Berzon, R.; Dubois, D. et ál.: "Incorporating the patient's perspective into drug development and communication: an ad hoc task force report of the Patient-Reported Outcomes (PRO) Harmonization Group meeting at the Food and Drug Administration", Feb 16, 2001. Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Sep-Oct 2003, 6(5), pp. 522-531.
7. Doward, L. C. y McKenna, S. P.: "Defining patient-reported outcomes", Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Sep-Oct 2004, 7, Suppl. 1, pp. S4-8.
8. *Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims*: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM193282.pdf>. U.S. Department of Health and Human Services 2009.
9. Hurwitz, H.; Mitchell, E. P.; Cartwright, T. et ál.: "A randomized, phase II trial of standard triweekly compared with dose-dense biweekly capecitabine plus oxaliplatin plus bevacizumab as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: XELOX-A-DVS (dense versus standard)", The oncologist, 2012, 17(7), pp. 937-946.
10. Van Cutsem, E.; Kohne, C. H.; Hitre, E. et ál.: "Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer", The New England journal of medicine, Apr 2, 2009, 360(14), pp. 1.408-1.417.
11. Burzykowski, T.; Buyse, M.; Piccart-Gebhart, M. J. et ál.: "Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer", Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, Apr 20, 2008, 26(12), pp. 1.987-1.992.

12. Fundación para la Excelencia y la Calidad en Oncología (eco). Generalidades en oncología: <http://www.fundacioneco.es/images/WEBCONTENT/pdfInfoRecomendaciones/1.Generalidades.pdf>. Accessed mayo, 2012.
13. Lahuerta, J. J.; Mateos, M. V.; Martínez-López, J. et ál.: "Influence of pre- and posttransplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival", *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, Dec 10, 2008, 26(35), pp. 5.775-5.782.
14. Pinto, J. L.: "Métodos para la evaluación de nuevas prestaciones", http://msps.es/va/estadEstudios/estadisticas/docs/metodos_evaluacion.pdf, Ministerio de Sanidad y Consumo.
15. Pazdur, R.: "Endpoints for assessing drug activity in clinical trials", *The oncologist*, 2008, 13, Suppl. 2, pp. 19-21.
16. *Guidance for Industry. Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics*: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf>, U.S. Department of Health and Human Services, 2007.



Capítulo 4

**GUÍAS METODOLÓGICAS DE EVALUACIÓN
ECONÓMICA DE MEDICAMENTOS
Y ENTIDADES U ORGANISMOS
EVALUADORES Y HERRAMIENTAS DE
LECTURA CRÍTICA**

Álvaro Hidalgo Vega
Director del Seminario de Investigación
en Economía y Salud.
Universidad de Castilla - La Mancha



Introducción

El creciente control del gasto en atención sanitaria hace que cada vez exista mayor presión a la hora de decidir adoptar o aplicar una determinada tecnología sanitaria (prueba diagnóstica, intervención, medicamento, etc.). En un entorno donde los recursos son cada vez más escasos, es esencial elegir entre las distintas alternativas posibles de forma racional. En este sentido, es indudable que el auge de la economía de la salud en los últimos 50 años está íntimamente ligado al notable aumento del gasto sanitario en los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), tal como se aprecia en la Figura 1, ya que de 1960 a 2012 el porcentaje del gasto sanitario total como porcentaje del producto interior bruto (PIB) pasó del 3,79 al 9,11 %. Por tanto, en 52 años el peso del gasto en sanidad se ha incrementado más del doble en porcentaje del PIB.

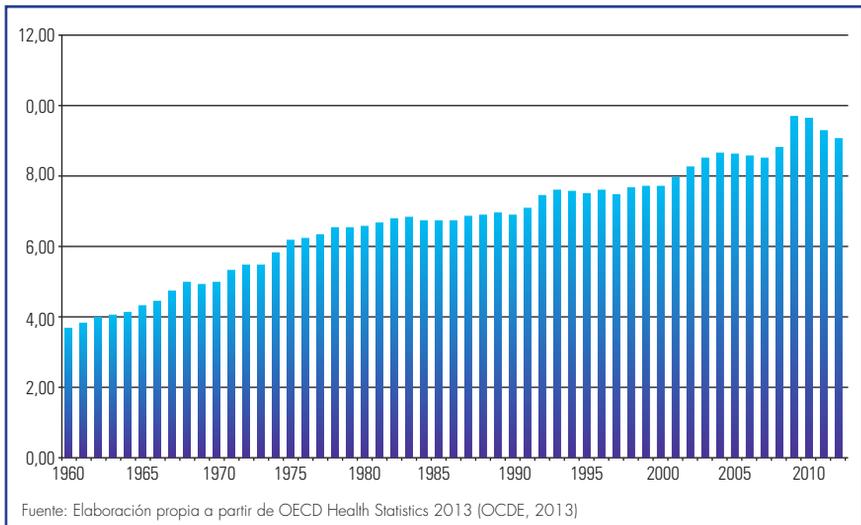


Figura 1. El gasto sanitario total en porcentaje del PIB en la OCDE.

Una de las partidas que mayor peso tienen en todos los países de la OCDE es el gasto farmacéutico. Tal como se recoge en la Figura 2, representa de promedio en la OCDE el 16,4 %, y esta cifra es superior al 20 % si añadimos el gasto hospitalario no reflejado en la gráfica. Los datos para España muestran un valor superior a la media, el 17,4 %, cifra cercana al 25 % si se incluyen los medicamentos de uso hospitalario, pero por

debajo de los datos de los últimos años como consecuencia de las medidas de ajuste tomadas en nuestro país en el último quinquenio.

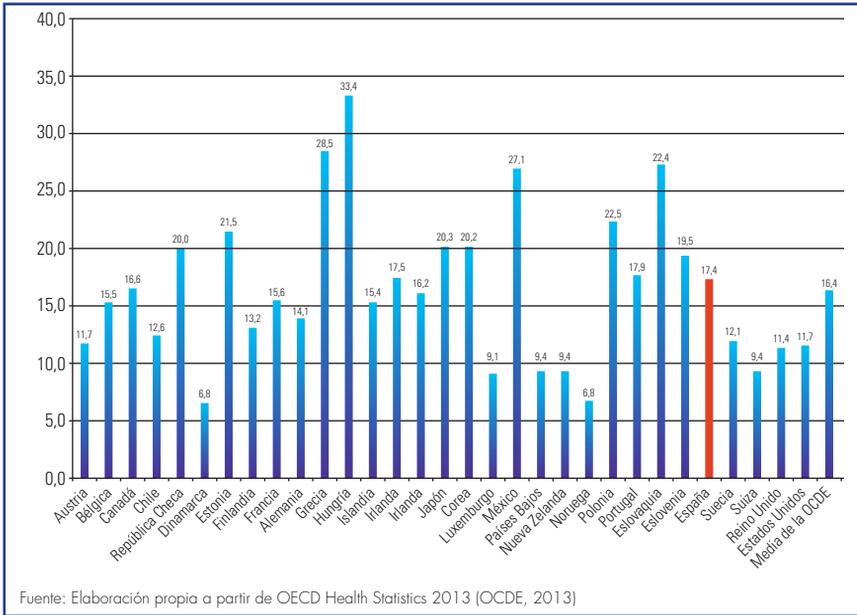


Figura 2. El gasto farmacéutico en porcentaje del gasto sanitario total en los diferentes países de la OCDE.

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

Una de las aplicaciones de la economía que ha tenido mayor aplicación práctica ha sido, sin duda, la evaluación económica de las tecnologías sanitarias (TT SS). En primer lugar, comenzaremos por definir qué es una tecnología médica y qué significa

su evaluación económica. Una tecnología sanitaria es el conjunto de medicamentos, dispositivos y procedimientos médicos o quirúrgicos usados en la atención sanitaria, así como los sistemas organizativos y de soporte dentro de los cuales se propicia dicha atención¹.

La evaluación económica de las TT SS sería entonces el procedimiento cuyo fin es examinar las consecuencias que tiene a corto y largo plazo la utilización de una tecnología sanitaria en los individuos y en la sociedad en su conjunto². Por tanto, es necesario tener en cuenta la seguridad, la efectividad experimental y pragmática de una tecnología, su coste y su relación coste/efecto. Cuando la tecnología evaluada es un medicamento, utilizamos la palabra farmacoeconomía como sinónimo de evaluación económica de medicamentos.

Hay que señalar que la realización de una evaluación económica requiere que previamente se tengan que realizar otras evaluaciones que analicen la eficacia y la efectividad de la tecnología y que evalúen las barreras de carácter administrativo que su implantación pueda suponer³. En este sentido, no hay que olvidar que el fin que persigue la evaluación de las TT SS es introducir racionalidad en la entrada en el mercado de las innovaciones tecnológicas, motivo por el que hay que priorizar la evaluación de las TT SS en términos de seguridad, eficacia, efectividad y eficiencia. Los organismos que se encargan de ello suelen ser las agencias de evaluación de las TT SS, que suelen obedecer mandatos del Gobierno y/o entidades académicas e investigadoras con experiencia en el tema.

En este sentido la evaluación económica trata de generar información dirigida a decisores que deben resolver la tensión existente entre incorporar novedades terapéuticas –generalmente más efectivas o más seguras y, por tanto, con un valor añadido o promesa de mejora de la salud y el bienestar de las personas que las reciban– y un mayor esfuerzo por parte del presupuesto sanitario y, por ende, de los recursos de la sociedad. Ello supone incorporar un criterio, bien de manera explícita, bien de manera implícita, sobre cuánto es razonable pagar más a cambio de una ganancia en salud⁴.

Por este motivo, en una evaluación económica es importante distinguir entre si el análisis se realiza desde una óptica individual o desde una social. En este último caso, Badía y Rovira⁵ definen la evaluación económica como un conjunto de procedimientos o técnicas de análisis dirigidos a evaluar el impacto de opciones o cursos de acción alternativos sobre el bienestar social. Su fin último sería servir como instrumento en la toma de decisiones. En este caso, la utilización eficiente de los recursos se produce cuando se obtiene de ellos el mayor beneficio social neto posible.

Por esta causa, el objetivo de la evaluación económica es maximizar los beneficios netos que se obtienen al adoptar una decisión más que la mera reducción de costes⁶.

Por ello, la economía de la salud y la farmacoeconomía no tienen como objetivo la contención o la reducción del gasto, sino obtener los máximos resultados de salud en la población dado un presupuesto fijo. Así, David Cutler, economista de la salud de la Universidad de Harvard y uno de los asesores del presidente estadounidense Barack Obama en materia sanitaria, señala lo siguiente: "No vamos a gastar menos, pero conseguir cómo obtener más valor para nuestro gasto sanitario será la gran cuestión del futuro". Por ello, la economía es sinónimo de eficiencia y, por tanto, de bienestar. El despilfarro de recursos es siempre una ineficiencia reprobable en cualquier ámbito social, pero especialmente en materia sanitaria. Por ello, la evaluación económica se está convirtiendo en una herramienta imprescindible en la toma de decisiones.

De esta forma, autores como Culyer o Williams^{7,8}, defienden que la evaluación económica debe ser considerada como una herramienta en la toma de decisiones, pero no como un conjunto de normas completas que determinen la elección social. La cuestión de fondo es que alcanzar objetivos de eficiencia económica no es suficiente desde la perspectiva social al ser evidente la existencia de una preocupación por cuestiones de eficiencia distributiva, puesto que las desigualdades en salud son, en la práctica, menos aceptadas y toleradas que, por ejemplo, las desigualdades en los ingresos monetarios⁹

Por todo estos motivos, desde hace un par de décadas en los países de la OCDE se comenzó a utilizar la evaluación económica de tecnologías sanitarias como una herramienta para ayudar a los decisores a priorizar entre estas. De esta forma, la evaluación económica ha ayudado a tomar decisiones sobre precio y reembolso de las nuevas tecnologías sanitarias que se incorporaban a los sistemas nacionales de salud y a un uso más racional de las mismas.

Entidades y organismos evaluadores

Las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AAETS) están teniendo una actividad cada día más importante tanto en los países de nuestro entorno como en España. En este sentido, el Real Decreto-ley 16/2012 otorga un claro papel a la evaluación económica (EE) en el marco de las decisiones sobre la financiación pública y la fijación del precio de los nuevos medicamentos. Ello hace que exista un interés creciente por conocer qué efectos han tenido en otros países las evaluaciones realizadas por agencias de este tipo sobre la práctica clínica y el gasto sanitario.

En este sentido, las AAETS deben desempeñar un papel de racionalización del gasto sanitario y favorecedor de la difusión de tecnologías que, además de ser efectivas, deben demostrar ser eficientes. Por este motivo, la incorporación de la EE debe estar orientada a racionalizar los recursos, más que a frenar el acceso a nuevas tecnologías. Ahora bien, la racionalización del gasto y el acceso al mercado de tecnologías eficientes solo

son posibles si las recomendaciones o evaluaciones de las AAETS se implementan en la práctica clínica y son impulsadas por los políticos y los decisores públicos.

Aspectos como los umbrales de eficiencia o la disponibilidad a pagar de la sociedad por las nuevas tecnologías son aspectos cruciales a la hora de introducir nuevos medicamentos, especialmente los oncológicos, ya que en función de dónde se fijen dichos umbrales los pacientes podrán tener un acceso más o menos restringido a nuevos medicamentos. Por este motivo, la transparencia y un grado elevado de consenso social son imprescindibles a la hora de poder implementar las evaluaciones de las AAETS en decisiones prácticas que van a suponer la priorización de determinados tratamientos frente a otros.

No hay que olvidar que si las evaluaciones de este tipo de agencias no tienen influencia práctica, estos organismos se convertirían en fuente de ineficiencias, ya que los recursos que se dedican a su financiación, puesta en marcha y funcionamiento no se verían compensados con los ahorros generados por la racionalización del gasto. Por ello, vamos a estudiar qué efecto están teniendo sus evaluaciones en la práctica clínica y en el gasto sanitario pasando revista a los casos de varios países seleccionados por la tradición y el rigor en el uso de la EE: Canadá, Inglaterra y Gales, Escocia, Australia y Suecia.

Efecto de las evaluaciones en la práctica clínica y en el gasto sanitario en varios países seleccionados

Canadá

En Canadá en el año 2003 se instauró en el seno de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) un procedimiento centralizado para la evaluación de medicamentos conocido como Common Drug Review (CDR), que culmina en una decisión emitida por el Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC)¹⁰. Hasta la fecha el CEDAC, compuesto por clínicos, farmacéuticos, economistas, otros expertos y ciudadanos, ha emitido 259 recomendaciones, lo que implica un promedio anual muy superior al que realizan otras agencias como el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), de Inglaterra y Gales. Esta gran dinamismo se debe tanto a la naturaleza no selectiva de las tecnologías objeto de evaluación (todas las nuevas entidades químicas y nuevas combinaciones de medicamentos que soliciten su inclusión en los programas de cobertura son evaluadas) como a la menor duración del proceso de revisión y ulterior decisión por el CEDAC (20-26 semanas)¹¹.

El CEDAC puede emitir tres tipos de recomendaciones: favorables a la inclusión, favorables con restricciones y no favorables. Hay que precisar que cuando los medicamentos evaluados son comparables a productos ya listados con anterioridad, el CEDAC recomienda que sean incluidos en la lista "de manera similar a otras medicinas en la misma clase". En una

revisión de las recomendaciones del CEDAC se constata el elevado porcentaje de rechazos que se evidencia en el sistema centralizado de revisión canadiense (35,3 % sobre el total de solicitudes; 52,6 % sobre el total de recomendaciones formuladas)¹¹.

En cuanto a su influencia en el establecimiento de prioridades, diversos estudios han puesto de manifiesto que la evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) es solo uno de los muchos factores que influyen en las decisiones¹². En este sentido, y a pesar que en Canadá los políticos utilizan a menudo frases como "un eficiente sistema de salud" y "el acceso equitativo a los servicios", no hay mecanismos reales ni consensos suficientes para implementar de forma decidida las recomendaciones de los informes de ETS, ya que en muchos casos en las decisiones finales se suelen imponer los imperativos políticos. Por otro lado, una de las limitaciones que más se manifiesta en las críticas a la ETS en Canadá es la del concepto de nicho presupuestario a la hora de establecer la perspectiva del análisis. Ello se debe a que las decisiones se adoptan habitualmente por responsables que tienen a su cargo una pequeña porción de la asistencia sanitaria, lo que implica que tecnologías que pueden ser eficientes en un ámbito global de la asistencia pueden resultar altamente ineficientes en una parcela aislada de la misma. Este hecho implica que tecnologías que serían consideradas eficientes desde una perspectiva social adquieran el grado de ineficientes debido a un enfoque reduccionista centrado en la perspectiva parcial empleada.

Inglaterra y Gales

El National Institute of Health and Care Excellence (NICE) solo evalúa aquellas tecnologías seleccionadas por el Ministerio de Sanidad y el Gobierno de la Asamblea de Gales. Este hecho implica que en sus primeros años recibiera numerosas críticas por parte de diferentes sectores, ya que consideraban que su elección estaba demasiado sesgada hacia "tratamientos caros emplazados en los márgenes de la asistencia sanitaria, cuando de hecho deberían considerarse aquellos tratamientos que procuran el mayor beneficio al conjunto de la población"¹³. Asimismo, la duración mínima del proceso de evaluación desarrollado por el NICE es sustancialmente superior al de otras agencias (54 semanas).

Por otro lado, en sus inicios (NICE fue creado en 1999), el efecto que tenían sus recomendaciones sobre las decisiones de los profesionales sanitarios era bastante modesto, tanto cuando las evaluaciones eran favorables y ello conllevaba un mayor gasto del Servicio Nacional de Salud (NHS) en las tecnologías recomendadas por el NICE, por considerarlas eficientes, como cuando restringía su uso a un grupo de pacientes y, por tanto, estimaba un ahorro por la reducción de su utilización. Por ejemplo, en el caso del taxol, un medicamento para tratar el cáncer de mama y ovario, el NICE consideró que era eficiente al presentar un ratio coste efectividad favorable, lo que hizo que se recomendase su uso y se estableciese un objetivo de gasto superior al que venía realizando el NHS en este medicamento. Tal

como se recoge en la Figura 3, los datos pusieron en evidencia que el objetivo de uso y, por tanto, de gasto previsto no se alcanzó.

Este ejemplo no fue un hecho aislado, tal como pone de evidencia el informe de la Cámara de los Comunes, ya que antes del año 2002, al evaluar el aumento del gasto estimado para las recomendaciones positivas del NICE se encontró una diferencia de 61 millones de libras entre lo que el NICE había marcado como objetivo de aumento del gasto (93 millones de libras) y lo que en realidad se incrementó (32 millones)¹³.

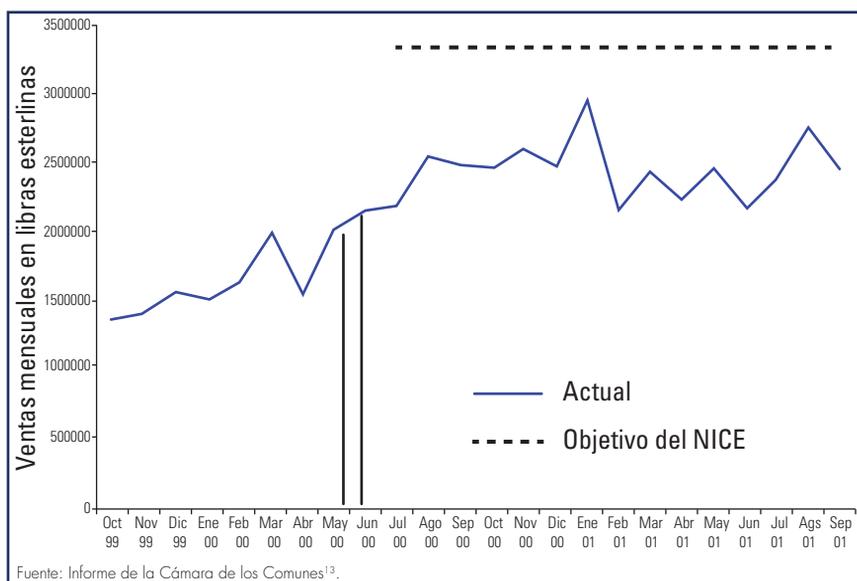


Figura 3. Evolución de las ventas mensuales del taxol en Inglaterra y Gales.

Si las recomendaciones favorables del NICE no conseguían los objetivos de incremento de recursos empleados en las recomendaciones favorables, en el caso de las recomendaciones desfavorables sus efectos eran todavía menores. Como puede apreciarse en la Figura 4, tras una recomendación con restricciones de los inhibidores de la bomba de protones, el NICE estimó un objetivo de gasto muy inferior al que tenía en este tipo de medicamentos en el ámbito del NHS. En concreto, el NICE marcó un objetivo de ahorro de 40 millones de libras, mientras que se produjo un aumento del gasto real en este tipo de medicamentos de 34 millones de libras.

Conscientes de esta situación, desde 2002 las recomendaciones del NICE pasaron a ser obligatorias para los nuevos medicamentos, además de obligar a los Primary Care Trust (PCT, Órganos de Administración de la Atención Primaria) a financiar en el plazo de tres meses los medicamentos recomendados¹⁴. Desde ese momento, la adherencia de los profesionales sanitarios a las recomendaciones del NICE se ha incrementado de forma considerable.

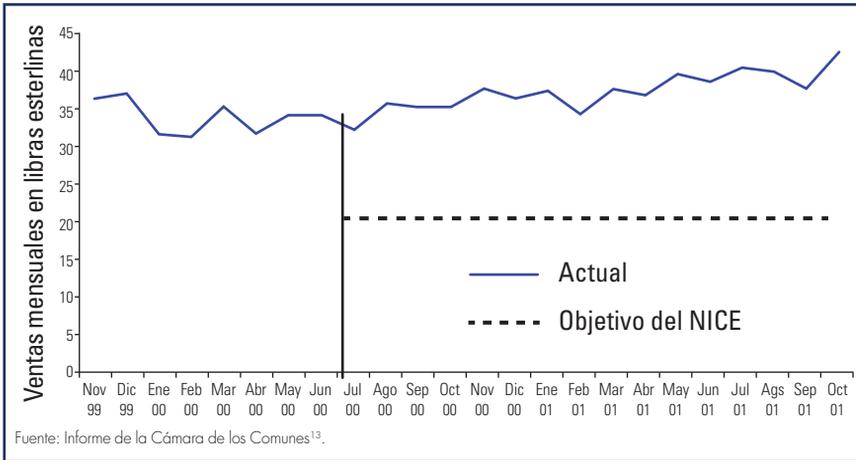


Figura 4. Evolución de las ventas mensuales de los inhibidores de la bomba de protones en Inglaterra y Gales.

En un trabajo posterior se revisaron las evaluaciones realizadas por el NICE entre 1995 y 2005. Algunas de las evaluaciones revisadas incluían más de una tecnología y otras podían utilizarse en diferentes grupos de pacientes. Se agruparon las recomendaciones emitidas por el NICE en cuatro grupos: positiva, positiva con restricciones menores, positiva con restricciones importantes y negativa. En el trabajo también se tuvo en cuenta el ratio coste efectividad incremental por AVAC asociado a cada recomendación y los resultados de las apelaciones. De las 86 evaluaciones que se estudiaron, 22 eran negativas (19 %); 27 recibieron una respuesta positiva (23 %); 38, una respuesta positiva con restricciones importantes (32 %); y 30, una positiva con restricciones menores (26 %). Casi dos tercios de las recomendaciones negativas se basaban en la falta de evidencia o en la existencia de un ratio coste efectividad muy elevado.

En términos generales, las recomendaciones que permitían la utilización con restricciones importantes generalmente imponían criterios para mejorar el ratio coste efectividad

incremental. Por su parte, las recomendaciones con restricciones menores normalmente introducían criterios para mejorar la práctica clínica (necesidad de monitorización, utilización por parte de un especialista, etc.), pero a veces también recomendaban la utilización de una tecnología equivalente de menor coste¹⁵.

Otros trabajos han puesto de manifiesto que las evaluaciones del NICE sobre fármacos con mayor número de ensayos clínicos o con un ratio coste efectividad reducido tenían más probabilidad de recibir una recomendación positiva¹⁶. Por otra parte, los estudios que han analizado los umbrales de rentabilidad por lo general han apoyado el punto de corte en 30.000 libras esterlinas por AVAC para que el NICE emitiera una recomendación favorable, si bien no hay que interpretar este umbral como algo fijo, sino como un elemento asociado a contar con una mayor probabilidad de recibir una resolución favorable^{15,16}.

Aunque el NICE, oficialmente, no prioriza intervenciones que salven vidas sobre aquellas que mejoran la calidad de vida, la forma como se abordan ciertos temas sugiere que es más flexible en el caso de terapias que prolongan la supervivencia¹⁵.

De hecho, recientemente el NICE¹⁷ ha decidido, para el cáncer y otras enfermedades terminales, un criterio diferente al que utiliza habitualmente con otras patologías y ha incluido varios criterios para clasificar una intervención como *life-extending, end-of-life treatment*:

- El tratamiento ha de estar indicado para pacientes con una reducida esperanza de vida, normalmente inferior a 24 meses;
- Debe existir suficiente evidencia para indicar que el tratamiento aporta un extensión de la esperanza de vida, normalmente de al menos tres meses adicionales, con respecto al manejo actual en el NHS;
- No debe disponerse de una alternativa con beneficios comparables en el NHS;
- El tratamiento debe estar indicado para tratar patologías de muy baja incidencia.

De esta forma, el ratio coste efectividad incremental por AVAC y los umbrales generalmente admitidos por el NICE se relajan en tratamientos oncológicos que cumplan estas cuatro condiciones. Por tanto, el NICE cuenta con una vía alternativa para recomendar aquellas intervenciones que benefician a pacientes terminales para los que no existen terapias, aunque su coste por AVAC sea muy elevado.

Escocia

El organismo encargado de formular recomendaciones acerca de todas las medicinas comercializadas en Escocia desde enero de 2002 es el Scottish Medicines Consortium (SMC). Al contrario que el NICE, el SMC evalúa todos los nuevos medicamentos comer-

cializados en Escocia. Por este motivo, las evaluaciones del SMC se realizan poco después de su lanzamiento. Además, al igual que en los tres casos siguientes, el SMC se base exclusivamente en la información económica proporcionada por los laboratorios¹¹. Este enfoque, tanto en plazos como en metodología, difiere sustancialmente del empleado por el NICE. Esta circunstancia ha hecho que diversos autores analizaran las recomendaciones llevadas a cabo por ambos organismos. En un principio, las diferentes normas y formas de funcionamiento podrían favorecer la existencia de diferencias también significativas en cuanto al tipo de recomendaciones formuladas por una y otra institución. Sin embargo, cuando se comparan las recomendaciones efectuadas por los dos organismos respecto a 21 medicamentos comunes, solo en una ocasión existe una divergencia, mientras que en las 20 restantes el sentido de la recomendación es idéntico. Las diferencias entre ambos se aprecian de manera más precisa en las restricciones sugeridas en la utilización de los medicamentos (en cinco casos, la orientación proporcionada por el SMC es potencialmente menos restrictiva que la del NICE y en un caso es la inversa)¹⁸.

Un reciente trabajo ha evaluado el impacto de las recomendaciones del SMC sobre el uso de los medicamentos en Escocia¹⁹. Se analizaron retrospectivamente las evaluaciones del SMC realizadas entre enero de 2002 y diciembre 2005. El criterio de inclusión fueron los medicamentos que recibieron una recomendación negativa y que no tuvieran indicaciones múltiples. De las 207 evaluaciones realizadas por el SMC en dicho periodo, 57 fueron negativas y 20 cumplieron los requisitos de inclusión.

Para cuantificar el efecto que la evaluación del SMC tuvo sobre cada uno de esos medicamentos se eligió el coste por principio activo de cada uno de ellos. Antes de la evaluación del SMC, los 20 medicamentos eran utilizados en Escocia. Después de la recomendación negativa, el patrón de utilización fue muy variable, ya que en unos casos el consumo se incrementó, mientras que en otros se redujo¹⁹.

Este estudio demuestra la compleja relación entre la evaluación de una AETS y su potencial para la práctica clínica. Los factores que pueden explicar las diferencias apreciadas entre los patrones de uso de los medicamentos pueden atribuirse a un retraso entre el momento de la evaluación por parte del SMC y el lanzamiento del medicamento, a la publicación de recomendaciones contradictorias de los diferentes organismos nacionales y a la falta de participación de los expertos clínicos en los momentos iniciales de la revisión llevada a cabo por el SMC. De igual forma, existen lagunas importantes a la hora de disponer de datos sobre la prescripción en el ámbito del NHS^{19,20}.

Australia

Australia es uno de los países pioneros en el uso de la evaluación económica en la toma de decisiones sobre reembolso público de medicamentos. Las recomendaciones son

realizadas por el Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), establecido en 1993. En comparación con el resto de agencias, el estudio de sus evaluaciones es algo más complejo, ya que el PBAC publica todos sus resultados únicamente desde junio de 2003. Hasta esa fecha solo hacía públicas las decisiones positivas. El segundo motivo que dificulta el análisis es que no se ofrece una desagregación previa entre *minor* y *major submissions*. Esto implica que en la totalidad de las recomendaciones favorables a la inclusión en la lista positiva de nuevos medicamentos no se puede diferenciar entre solicitudes que no requirieron de la presentación de evidencia farmacoeconómica de aquellas otras que sí lo requirieron. La revisión de las recomendaciones favorables pone de manifiesto una vez más que, de igual manera que en Canadá y Reino Unido, es frecuente que una gran proporción de los medicamentos recomendados para su incorporación a la lista positiva lo sean con restricciones, en algunos casos severas (requiriéndose la supervisión de comisiones específicas), en otros casos menores. Del mismo modo, si cuantificamos el volumen de rechazos en relación con el total de recomendaciones formuladas, se manifiesta una tasa de decisiones negativas (24 %) claramente superior a la evidenciada por el NICE, pero también claramente inferior a la mostrada por el CDR canadiense (aproximadamente la mitad)¹¹.

Los datos ponen de manifiesto que la influencia que tiene en Australia la AETS es importante a la hora de priorizar las tecnologías que llegan a sus ciudadanos. De hecho, cuando las recomendaciones positivas generan un impacto presupuestario de más de 10 millones de dólares para el sistema de salud australiano, su introducción en el sistema está condicionada a una autorización previa por parte del Gabinete²¹.

Suecia

En octubre del año 2002 se creó el Instituto Läkemedelsförmånsnämnden (LFN, Comité de Beneficios Farmacéuticos), un comité encargado de dictaminar sobre las evaluaciones de los nuevos medicamentos en Suecia. Más tarde, amplió sus competencias y cambió su nombre por el TLV (Agencia de Beneficios Dentales y Farmacéuticos). Los principios rectores por los cuales se rige esta agencia son los de dignidad humana, necesidad y solidaridad, eficiencia (explícitamente se menciona el concepto coste-efectividad) y beneficio marginal²². En una revisión llevada a cabo en 2005 se analizaron 107 decisiones sobre reembolso público llevadas a cabo por el LFN²³. En 82 casos los reembolsos se produjeron sin limitaciones, la mayoría de ellos medicamentos con un buen ratio coste efectividad y medicamentos huérfanos que no se pueden medir por patrones de eficiencia de manera rígida. En otros 13 casos hubo una denegación directa del reembolso debido a decisiones sobre el grado de prioridad de los problemas de salud que trataban los fármacos (disfunción eréctil) o a la mala relación entre el coste y la efectividad marginales al precio solicitado. En el resto de casos, el LFN adoptó decisiones de reembolso condicionado, en el que las dos partes acordaban un contrato de riesgo compartido con el

fin de ampliar la información de efectividad sobre pacientes reales, y en caso de demostrarse esta, la disposición a pagar un mayor precio por las innovaciones terapéuticas.

En el caso de Suecia, a diferencia del NICE, no hay un umbral aceptado o revelado de coste por AVAC, además de incluir de forma habitual los acuerdos de riesgo compartido, aceptando financiar un medicamento a un precio elevado con la condición de que en caso de no quedar demostrada la mayor efectividad del producto en la práctica clínica habitual, la empresa comercializadora acepte devolver una parte de la facturación realizada. Otra diferencia reside en que, al igual que en el caso de Escocia, la industria farmacéutica es la encargada de llevar a cabo la evaluación económica según las directrices de la TLV, motivo por el que, a diferencia del NICE, debe cumplir con la directiva de la Unión Europea sobre transparencia y dictar sus resoluciones en un plazo de 180 días²². Por último, se debe señalar que, a pesar de tratarse de una agencia centralizada, se realiza un control a un segundo nivel por comités regionales y locales bastante más restrictivos que la agencia nacional sobre el uso adecuado de los medicamentos financiados públicamente²⁴.

Falta de evaluación del impacto de las evaluaciones de las AAETS

El primer aspecto a subrayar es la escasa atención que en términos generales se ha prestado al efecto que han tenido las evaluaciones de las AAETS sobre el uso de recursos sanitarios y sobre la calidad asistencial²⁵. En este sentido, a priori cabría esperar que un proceso tan trascendente para todos los agentes del sistema sanitario –políticos, decisores, gestores, pacientes, profesionales, pagadores, industria farmacéutica y de tecnologías sanitarias– como la EE de tecnologías sanitarias centrarse más el interés de los investigadores por evaluar los resultados que su trabajo ha tenido sobre la eficiencia de los sistemas sanitarios. De hecho, parece que en la década de los noventa y principios de la década anterior la investigación sobre la ETS estaba centrada sobre todo en cómo construir los procesos de evaluación, en cómo generar información útil para los decisores, en cómo diseñar las evaluaciones y en cómo establecer las competencias entre diferentes agencias, mientras que en la actualidad, ya con un número elevado de evaluaciones realizadas, se está empezando a incidir más sobre los resultados que las AAETS producen, especialmente sobre el gasto sanitario y la práctica clínica²⁶.

No es de extrañar que la gran mayoría de la investigación sobre la ETS se haya centrado en la puesta en marcha de cada uno de los sistemas respectivos y en el proceso de evaluación adoptado en cada caso²⁷, así como en identificar los aspectos que conducen a una recomendación positiva por parte de un determinada agencia²⁸. Por ejemplo, en un trabajo llevado a cabo a mediados de la década pasada se intentó explicar mediante técnicas cuantitativas la existencia de variables que permitieran explicar las decisiones del NICE (“sí”, “no”, “sí, pero”). Sus resultados señalaron algunos de los factores que

condicionan el sentido de las resoluciones (favorables o no) del NICE. Así, el impacto presupuestario esperado no parece ser un factor significativo a la hora de explicar el sentido de una resolución, si bien existe un hecho diferencial entre las intervenciones recomendadas para su utilización con restricciones y las que son recomendadas para su uso sin cortapisas. Las primeras tuvieron un impacto presupuestario mayor que las segundas, lo que podría significar que el impacto presupuestario sí que se tiene en cuenta para discriminar entre una aprobación sin condiciones y una aprobación con restricciones, aunque de un modo implícito, no declarado abiertamente en los documentos publicados por el NICE¹¹. Las variables que son identificadas como significativas a la hora de adoptar una decisión favorable sin restricciones por parte del NICE son el número de ensayos clínicos que avalan la solicitud del fabricante y la presentación de unos ratios coste efectividad incrementales más bajos²⁸.

Más allá de las dificultades metodológicas, existentes sin duda, el escaso interés por los resultados que las evaluaciones de las AAETS generan en sus respectivos sistemas nacionales de salud debe apuntar a la ausencia de voluntad real por parte de los políticos de evaluar su actividad, más preocupados en la puesta en marcha de las agencias y en no transmitir a la opinión pública que las evaluaciones de las AAETS podrían ser una coartada, más o menos refinada desde el punto de vista metodológico, para el racionamiento de la atención sanitaria²⁵.

Otro hecho relevante es que aunque existen pocos trabajos que investiguen los resultados de las AAETS, la inmensa mayoría se centra en el NICE^{15,29,32}. Ello no debe sorprender, puesto que el NICE es una de las organizaciones más transparentes y con mayor visibilidad de todas las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Sin embargo, a lo largo de los últimos años comienzan a aparecer evaluaciones de resultados de otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias^{10,19,33-41}. Además de la experiencia de países que los expertos en este campo tienen en mente como referentes y acabamos de referir –Canadá, Inglaterra y Gales, Escocia, Australia o Suecia–, merece la pena detenerse a contemplar las enseñanzas de otros países mucho menos referidos en la literatura sobre el tema, pero que han adoptado la EE de tecnologías a la hora de priorizar medicamentos y tecnologías sanitarias: Austria y Polonia.

La ETS se implementó en Austria en la década de 1990 y, desde entonces, ha adquirido una importancia considerable. Las dos instituciones encargadas de llevar a cabo los informes de ETS que se han producido en Austria son el Institute for Technology Assessment (ITA) y el Ludwig Boltzmann Institute for HTA (LBI-HTA), ambos con un considerable impacto en la toma de decisiones en el cuidado de la salud de Austria⁴². Un reciente trabajo seleccionó todos los informes que fueron destinados a apoyar tanto el reembolso o la inversión en una tecnología como los destinados a evaluar decisiones de desinversión. Se revisaron once informes completos de ETS y 58 evaluaciones rápidas. De todos ellos, solo en dos informes completos no se observó impacto alguno en la toma de decisiones.

Sin embargo, aunque el resto sí tuvo alguna influencia, su impacto sobre la utilización de recursos sanitarios fue reducido, si bien hay que señalar que el impacto fue mayor en las tecnologías que se utilizan en los hospitales. La ETS ha permitido reducir el exceso de oferta existente al disminuir el volumen de tecnologías utilizadas en los hospitales austriacos, lo que se ha traducido en una reasignación de recursos y en una reducción de gasto hospitalario. Además, la ETS se ha incluido cada vez más en la planificación prospectiva y en las decisiones de reembolso, lo que favorece una redistribución de recursos hacia tecnologías más eficientes. Ahora bien, los impactos hubieran sido mucho mayores de haberse realizado una incorporación sistemática de la ETS en el proceso de toma de decisiones en Austria³³.

En Polonia la AETS encargada de llevar a cabo las recomendaciones sobre reembolso de medicamentos es la Polish Health Technology Assessment (AHTAPol). Un reciente trabajo ha revisado de forma crítica las evaluaciones de fármacos realizada por la citada agencia con el fin de comprobar hasta qué punto las conclusiones de los informes de ETS emitidos entre 2007 y 2009 se han incorporado en las decisiones nacionales de reembolso de medicamentos. Las recomendaciones positivas se clasificaron en tres categorías: recomendaciones con restricciones importantes, recomendaciones con restricciones menores y recomendaciones sin restricciones. En los tres años estudiados se emitieron 63 recomendaciones negativas y 83 positivas. El factor clave en las recomendaciones negativas fueron los argumentos clínicos, mientras que en las recomendaciones positivas el impacto presupuestario condicionó las recomendaciones positivas con restricciones importantes. En términos de impacto de la ETS, los resultados revelaron que 30 fármacos con recomendaciones positivas y cuatro con un informe negativo fueron incluidos en el reembolso. Es evidente que el hecho de tener una recomendación positiva influye en la inclusión en el reembolso público por parte de las autoridades polacas. El estudio reveló espacio para mejorar aún más el impacto de la ETS trabajando en la coherencia, la credibilidad y el pragmatismo de los informes y metodología empleados por la AHTAPol³⁶.

A la vista de los ejemplos comentados y pese a las limitaciones señaladas, se puede confirmar la existencia de información que apunta que las diferencias entre las distintas agencias en cuanto a su estructura, funciones, tipos de decisiones a informar y metodología empleada implican un alcance muy diferente de sus evaluaciones y una influencia mayor en la práctica clínica y la asignación de los recursos sanitarios. Los resultados de los trabajos más recientes^{16,43-46} muestran que si bien existe influencia de la ETS en el establecimiento de prioridades en algunos sistemas sanitarios, en términos generales, su influencia ha sido en el mejor de los casos modesta. La ETS ha tenido dificultades en incorporar los valores políticos y sociales en su enfoque, lo que ha constituido una barrera a la hora de poder influir de una manera más activa en el establecimiento de prioridades. En esta misma línea, el enfoque de la ETS centrado más en el nivel asistencial que en el de salud ha sido otra barrera para que sus recomendaciones sirviesen para el establecimiento de prioridades.

Elementos metodológicos

Guías metodológicas¹

Un elemento necesario para la utilización de estas herramientas es que los agentes que realizan las evaluaciones económicas cuenten con unas reglas mínimas del juego. Dado que la EEIS (Evaluación Económica de Intervenciones Sanitarias) es un área pluridisciplinar donde se reúnen conocimientos procedentes de varias disciplinas y dado el interés en la promoción de la misma, en los últimos años han ido apareciendo continuamente nuevos conceptos de interés ligados a la misma y se han producido notables avances metodológicos, exportables a otras áreas de la economía y de la investigación en servicios de salud. No obstante, más allá de la investigación teórica, la EEIS tiene una finalidad clara: facilitar una toma de decisiones informada. Por ello, habrá elementos de carácter normativo que se fijan de manera exógena al propio proceso investigador y que responden a los intereses de los agentes que demandan la información generada por este tipo de estudios. Por tanto, no solo es conveniente, sino incluso necesario, una estandarización en los métodos empleados, siempre que se quiera contar con una cierta homogeneidad en la realización de estos análisis, en la interpretación de los mismos, en su grado de comparabilidad y en la utilidad que aporten a los decisores sanitarios.

Existe un notable número de países que cuenta con una guía o conjunto de recomendaciones para la realización de estudios de evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. Tanto en forma como en contenido, las guías guardan notables diferencias derivadas de quién editó la guía y con qué propósito. Los grandes temas tratados en estas recomendaciones o guías son comunes y versan sobre los contenidos metodológicos que han de respectarse en una EEIS. No obstante, las cuestiones metodológicas de carácter normativo pueden diferir sensiblemente, dependiendo de la visión o el mandato recibido por los agentes implicados en su elaboración.

Tomando como marco de referencia la *Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias* española más reciente^{47,48}, este documento se articula en 17 puntos o encabezamientos esenciales: (1) Alcance y objetivos de un análisis económico; (2) Perspectiva; (3) Opciones a comparar; (4) Tipos de evaluación; (5) Datos de eficacia/efectividad; (6) Medida y evaluación de recursos; (7) Utilización de recursos y costes; (8) Horizonte temporal de los costes y beneficios; (9) Modelización; (10) Descuentos para costes y beneficios; (11) Variabilidad e incertidumbre; (12) Equidad; (13) Transferibilidad de resultados; (14) Presentación de resultados; (15) Limitaciones del estudio; (16) Conclusiones; y (17) Conflicto de intereses.

¹ Quiero agradecer a Juan Oliva la elaboración de este apartado titulado "Guías metodológicas" y su cesión para este capítulo.

No obstante, para comparar las pautas metodológicas propuestas en España con las aplicadas en otros países, vamos a aplicar la misma identificación de rasgos esenciales propuesta por la International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Los países con los que compararemos las recomendaciones propuestas en España son Australia, Canadá, Alemania, Suecia, Holanda e Inglaterra y Gales⁴⁹⁻⁵⁴. Estos países han sido elegidos tanto por la calidad de sus guías como por la relevancia de estos países y sus instituciones en el ámbito de la EEIS.

En primer lugar, la **afiliación de los autores** aporta una señal inequívoca sobre la naturaleza de las guías metodológicas y la **finalidad** para la cual se realizan. Así, en el caso español, aun cuando el documento contaba con el apoyo de un proyecto coordinado y financiado por agentes públicos (agencias de evaluación de tecnologías y Ministerio de Sanidad y Consumo), los autores eran un conjunto de investigadores pertenecientes al ámbito universitario y de los servicios sanitarios y el objetivo de su documento sería proporcionar directrices metodológicas para realizar evaluaciones de intervenciones sanitarias. Los principales destinatarios de este documento eran las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, las empresas comercializadoras de tecnologías sanitarias, los responsables sanitarios a nivel de macrogestión (Ministerio de Sanidad y Consumo, Consejerías de Salud de las Comunidades Autónomas), mesogestión (gerentes de área, de hospital, centros de información de medicamentos y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, etc.) y microgestión (comisiones de farmacia hospitalaria y terapéutica de los hospitales, equipos de atención primaria, etc.) y responsables de empresas aseguradoras privadas, entre otros. Salvo en el caso holandés, en el resto de países considerados, son agencias oficiales las que deciden los estándares metodológicos que han de seguirse en los trabajos presentados ante ellas. Así, en Australia, la agencia que publica la guía metodológica es el Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), y su objeto es proporcionar a los proveedores (laboratorios farmacéuticos) orientación para preparar los datos clínicos y económicos para la presentación al PBAC de informes de evaluación económica, que son tenidos en cuenta a la hora de decidir sobre la financiación pública de los fármacos. En el caso de Canadá, la agencia encargada de realizar y dar a conocer la guía metodológica es la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). El objeto de la guía es orientar el diseño de los estudios de evaluación económica de una manera homogénea y establecer un modelo de presentación para los informes finales. En Suecia, el Tandvårds-och läkemedelsförhållningsverket (TLV, anteriormente LFN) estableció una lista de criterios que deben cumplirse para la evaluación de los medicamentos y la toma de decisión sobre su financiación pública o no por parte de las autoridades suecas. En el ámbito de Inglaterra y Gales, el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) es la entidad encargada de desarrollar una guía metodológica que proporciona una visión general de los principios y métodos de evaluación de tecnologías sanitarias y la evaluación en el contexto del proceso de evaluación del NICE. En esta guía se describen los principios fundamentales de la metodología de evaluación y deben emplearla las empresas comercializadoras de

medicamentos y otras tecnologías sanitarias que estén considerando la presentación de informes de evaluación económica, así como los grupos de expertos a los que el NICE encarga la realización de trabajos de este tipo. En el caso alemán, la entidad encargada de elaborar las pautas metodológicas es el Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Este instituto ha sido comisionado por el Gobierno federal para evaluar beneficios, efectividad y consecuencias económicas de las tecnologías sanitarias presentadas con el fin de orientar al Gemeinsamer Bundesausschuss en la toma de decisiones sobre la conveniencia de financiación pública de las tecnologías evaluadas. Por último, en Holanda se encargó la realización de su guía metodológica al College voor Zorgverzekeringen para proporcionar orientación metodológica con el fin de mejorar la calidad de los estudios de evaluación económica que se realizan para apoyar decisiones sobre reembolso público.

Por tanto, la pauta común de las orientaciones metodológicas que tratan de proporcionar estas guías es la mejora de la calidad, la credibilidad y la comparabilidad de los estudios de evaluación económica. En aquellos países donde la evaluación económica es empleada en las decisiones sobre financiación pública de prestaciones suele ser la propia agencia que realiza las recomendaciones o toma estas decisiones la principal impulsora de unas reglas metodológicas a cumplir por parte de los agentes que presentan los estudios de evaluación económica, llegando en algunos casos a proponer incluso un **formato estándar de informe** a presentar (casos de Inglaterra y Gales, Holanda, Canadá y Australia).

La **perspectiva** desde la cual se puede realizar el análisis es un elemento clave en una evaluación económica, puesto que debe reflejar el punto de vista más relevante desde el que debe plantearse la evaluación, y ello condiciona el tipo de costes y resultados a considerar. Asimismo, y probablemente como consecuencia de las entidades que diseñan las guías metodológicas y sus fines, no existe un consenso en las guías de distintos países sobre cuál es la perspectiva más apropiada en el análisis. Así, en el caso de la guía española, se recomienda emplear como perspectiva preferente la de la sociedad. Los autores consideran que esta sería la perspectiva más general y la que mayor información aporta sobre la importancia relativa y absoluta de una enfermedad. Por ello, debería ser la de mayor ayuda para la correcta priorización de los recursos sanitarios y sociales. No obstante, también reconocen la relevancia del punto de vista del financiador y por ello recomiendan que su perspectiva también se refleje en el análisis y se sugiere que los resultados se presenten de manera gradual, esto es, que ambas perspectivas –la social y la del financiador– se recojan de forma separada y diferenciada. En las guías de Holanda, Australia y Canadá, la decisión adoptada es similar: perspectiva social, diferenciando los resultados alcanzados desde la perspectiva del financiador sanitario. En el caso de Suecia, la perspectiva recomendada es la social sin matices. En Inglaterra y Gales, la perspectiva señalada es la sanitaria, si bien se reconoce que en ciertos casos especiales pueden ser recogidos otros aspectos relevantes (cuidadores). Finalmente, en

el caso de Alemania, la perspectiva principal debe ser la del sistema de salud, aunque opcionalmente otros puntos de vista como los de la seguridad social o la perspectiva social pueden incorporarse al análisis.

Las evaluaciones económicas son ejercicios comparativos. Es decir, generalmente no podemos decir que una intervención no es eficiente o es ineficiente por sí misma, sino frente a otras(s) intervención(es) alternativa(s). O sea, no se evalúa la bondad de una tecnología o intervención sanitaria per se, sino en comparación con otra tecnología o curso de acción alternativo. La **elección de los comparadores** es un punto crucial para el análisis y uno de los determinantes clave de la razón coste efectividad incremental obtenida. Por ello, la relevancia del estudio para los destinatarios del mismo depende en buena medida de los comparadores seleccionados. En la guía española se indica que, como norma habitual, la alternativa de comparación deberá ser la utilizada en la práctica habitual, esto es, la más comúnmente empleada en el mayor número de pacientes. En todo caso, se aclara que la comparación con la práctica habitual puede no ser la única posibilidad. De hecho, se puede usar la opción "no hacer nada-no intervención" como alternativa posible, siempre que exista una justificación clara para ello. Idealmente, la intervención o tecnología de referencia en el análisis debería evaluarse en comparación con todas las alternativas disponibles. No obstante, a efectos prácticos ello puede suponer un trabajo ingente y complicar enormemente la evaluación en términos de recursos y de tiempo empleado. La guía australiana y la sueca también se decantan por señalar como comparador de referencia aquel empleado con más frecuencia en la práctica clínica habitual. En el caso de Holanda, se introduce el interesante matiz de que el comparador debiera ser escogido como aquel recomendado en las guías de práctica clínica y cuando no existiera esta información, por el tratamiento más frecuente. En Inglaterra y Gales se señala que la práctica clínica habitual debería ser el comparador relevante, si bien se aclara que dicho comparador deberían ser las terapias consideradas como mejores prácticas cuando estas difieran de las prácticas habituales. En Canadá, se indica que el comparador puede ser el indicado por la práctica clínica habitual, la alternativa terapéutica de menor coste o la alternativa no hacer nada. Finalmente, la guía alemana es la más exigente (o ambigua) dado que señala que el análisis debe realizarse utilizando todas las alternativas terapéuticas relevantes como comparadores.

En cuanto a la **elección de la población objeto de estudio**, esta debe estar bien definida y sería aquella que se va a beneficiar de la adopción de una tecnología o programa. En España se recomienda que la evaluación económica se efectúe de modo general y se defina de forma clara y precisa la población objeto de estudio. A continuación, si los datos lo permiten, habría que comprobar si las diferencias de la población en cuanto a edad, sexo o género, grado de severidad y niveles de riesgo conllevan diferencias relevantes en la efectividad o en los costes. Estos dos criterios (definición clara de la población para la cual se indica un tratamiento o intervención y recomendación del análisis por subgrupos) es prácticamente común al resto de guías revisadas.

El **horizonte temporal** es aquel periodo de tiempo adecuado para captar los efectos de una intervención frente al comparador elegido. En la guía española, se considera que el horizonte a emplear debe ser lo suficientemente largo como para poder captar todas las diferencias significativas en los costes y en los resultados entre el tratamiento y las alternativas. En este sentido, la historia natural de la enfermedad y el cómo puede ser modificada mediante los tratamientos evaluados son elementos a tener muy en cuenta, lo cual implica que en el caso de estados crónicos se recomienda considerar toda la duración de la vida del paciente como posible horizonte de análisis. En la mayor parte de las guías analizadas se establecen recomendaciones similares. Así, en Inglaterra y Gales, Holanda, Suecia y Canadá, se indica que el horizonte a considerar debe estar claramente establecido y ser adecuado a la enfermedad y el tratamiento estudiados y, por ello, debe ser lo suficientemente largo para capturar todas las diferencias significativas en los costes y los resultados entre las intervenciones evaluadas. En Australia, se indica que el horizonte depende de la historia natural de la enfermedad y del propósito del estudio. Por último, la guía alemana, si bien indica por una parte que el horizonte a emplear debe reflejar el curso natural de la enfermedad y ser lo suficientemente largo como para poder captar todas las diferencias significativas en los costes y en los resultados entre el tratamiento y las alternativas, sin embargo apunta a que el escenario principal de la evaluación económica considere la duración de los ensayos clínicos de los que proceda la información primaria y como escenario secundario, se extienda el horizonte al periodo de tiempo considerado relevante para el decisor.

En cuanto al **tipo de análisis** requerido, la guía española señala que cualquiera de los cuatro métodos de análisis (minimización de costes, coste-efectividad, coste-utilidad y coste-beneficio) son técnicas aceptables de cara a una ETS. No obstante, se debe justificar claramente el tipo de evaluación elegido en relación con la cuestión planteada. Así, se recomienda aplicar el análisis de minimización de costes (AMC) cuando haya evidencia de que los efectos sobre la salud y sobre el bienestar entre las tecnologías examinadas son idénticos. Se recomienda realizar un análisis coste-efectividad (ACE) cuando exista una medida de efectividad clínicamente relevante (mejora de la salud y del bienestar) y no se disponga de información suficiente para realizar un análisis coste-utilidad. Se recomienda que el análisis coste-utilidad (ACU) sea la modalidad adoptada si la prolongación o mejora de la esperanza de vida ajustada por calidad de las intervenciones (fruto de una mejora en la esperanza, en la calidad de vida relacionada con la salud o en ambas) es el resultado más relevante para el decisor. Pese a su menor empleo en el campo sanitario, el análisis coste-beneficio (ACB) es una modalidad de estudio válida. En esta modalidad se requiere una valoración monetaria de los efectos sobre la salud de las tecnologías evaluadas. Las distintas formas de medición de los efectos sobre la salud y, por lo tanto, los tipos de análisis no deben considerarse como opciones excluyentes, sino como formas complementarias de presentar los resultados de un mismo estudio. Australia y Canadá tampoco aconsejan un tipo concreto de análisis, y la elección del tipo apropiado de la evaluación (AMC, ACE, ACU o ACB) depende de la pregunta de

investigación, la condición de interés y la disponibilidad de datos sobre los resultados. En cambio, Holanda y Suecia se decantan preferiblemente por el ACE o el ACU. Inglaterra y Gales, preferiblemente por el ACU. Finalmente, Alemania recomienda un método de eficiencia de frontera sobre la base de ACE, si bien también es posible el ACU.

Los **costes** que deben ser incluidos en el análisis derivan de la perspectiva recomendada en cada guía. Así, en el caso de la guía española, dado que la perspectiva del análisis es la social, se recomienda incluir no solo los costes sanitarios, sino también otros costes no sanitarios, como serían los cuidados formales e informales asociados a situaciones de dependencia, así como las pérdidas laborales. Asimismo, se aconseja separar las unidades físicas de los recursos empleados (cantidades) de los precios o costes unitarios de los mismos. Los costes unitarios podrán provenir preferentemente de publicaciones oficiales, de la contabilidad analítica de los centros, de precios de mercado y, en último término, de las tarifas aplicadas a los contratos de prestaciones de servicios del SNS, debiéndose justificar adecuadamente la fuente de los datos. En el resto de guías, las recomendaciones guardan consonancia con la perspectiva adoptada. Solo a modo de ejemplo, en Suecia se recomienda la inclusión de todos los costes relevantes desde la perspectiva social; en Australia, se recomienda la inclusión tanto de los costes médicos como de los derivados de servicios sociales y los costes indirectos (con matices); y en Inglaterra y Gales, en principio se deben incluir los costes sanitarios que incumben al National Health Services y los costes de los servicios sociales. Otro elemento a resaltar es que algunos países como Australia, Inglaterra y Gales, Holanda o Canadá disponen de una lista de referencia sobre costes unitarios y precios oficiales para su utilización en los análisis.

Por lo que respecta a las **medidas de resultado en salud**, los resultados pueden obtenerse en condiciones ideales (eficacia) o en condiciones reales (efectividad). En la mayoría de las guías revisadas se muestra una mayor preferencia por disponer de datos de efectividad en los análisis frente a los datos de eficacia, si bien se es consciente de la dificultad de su obtención. Asimismo, en la totalidad de las guías se recomienda partir de una **revisión sistemática de la literatura**. En la guía española, se aconseja que se acepten en principio tanto las fuentes de eficacia como las de efectividad y, en caso de ser posible, que se utilizasen ambas, puesto que la información que aportan es complementaria. En cualquier caso, si los resultados se basan en un estudio de eficacia, se recomienda que se expongan con un alto grado de precisión los detalles del diseño y los resultados de ese estudio (selección de población del estudio, criterios de inclusión/exclusión, método de asignación en el grupo de estudio y control, si se analiza por intención de tratar o cohorte evaluable, tamaño del efecto con intervalos de confianza, etc.). Si los resultados se basan en varios estudios de eficacia, se recomienda que se exponga con un alto grado de precisión el método de síntesis o el metaanálisis de ensayos clínicos de evidencia (estrategias de búsquedas, criterios para la inclusión/exclusión de estudios, etc.). Por otra parte, cuando no se disponga de datos de efectividad, se sugiere emplear técnicas de

modelización adecuadas y se recomienda que se exponga con alto grado de precisión la construcción del modelo, las variables y valores utilizados y las asunciones necesarias. Todas las hipótesis empleadas en estas extrapolaciones deben ser explícitamente formuladas y minuciosamente verificadas mediante el análisis de sensibilidad. En el caso de que existan estudios de posimplantación en los que se expresen los resultados de la práctica clínica habitual y con pacientes reales (efectividad), se recomienda subrayar las diferencias encontradas entre los resultados basados en datos de efectividad y los de eficacia. Por último, cuando existieran indicios suficientes o se hubiera comprobado en la práctica habitual la existencia de una brecha significativa entre los resultados basados en datos de efectividad y los de eficacia, se recomienda repetir el análisis con los datos más actualizados disponibles.

Asimismo se recomienda que los resultados estén vinculados al objetivo primario del estudio o ensayo clínico y utilizar medidas de resultados clínicamente relevantes y, en caso de emplear variables intermedias, se debe justificar que existe una relación probada con medidas de resultado final. En el análisis coste-utilidad, la medida de resultados a emplear es el año de vida justado por calidad (AVAC). Se aconseja que las escalas sociales de valoración hayan sido validadas a partir de muestras representativas de la población general, mientras que si se opta por un análisis coste-beneficio, se recomienda emplear la disposición a pagar (DAP). Por último, se recomienda que los analistas detallen el proceso de medición de preferencias. Se sugiere a los analistas el empleo de instrumentos de medición indirecta, puesto que son más fáciles de obtener, comparar e interpretar. No obstante, ello no impediría el desarrollo de experimentos de medición directa, siempre que se justificara la oportunidad y validez científica del experimento realizado.

Con más o menos matices, estas ideas son compartidas en las guías revisadas. Así, entre estos matices cabe destacar que la guía de Inglaterra y Gales se decanta claramente por el AVAC como medida preferente de resultado, si bien esta preferencia es también clara en guías como la canadiense, la sueca o la holandesa. Asimismo, en la guía sueca se indica que los valores a aplicar en los indicadores de calidad de vida deben ser obtenidos de las personas que padecen problemas de salud específicos, mientras que en la guía de Inglaterra y Gales se opta por la aplicación de tarifas sociales obtenidas de la población general. Por último, cabe mencionar que los métodos de revelación de preferencias más citados en las guías son el juego estándar, el método de equivalencia temporal, el método de la escala visual analógica para los ACU y la disposición a pagar para los ACB.

En todas las guías revisadas existe consenso sobre la aplicación de una **tasa de descuento**, tanto a los costes como los resultados en salud, para actualizarlos cuando se producen en momentos que van más allá del año natural del momento en el que se considera como partida del análisis. En el caso de la guía española, al igual que en la sueca, se recomienda la adopción de una tasa de descuento anual del 3 % para los

resultados básicos y la utilización del 0 % y 5 % en el análisis de sensibilidad para permitir la comparación con otros estudios. En la guía de Inglaterra y Gales, se aplica una tasa del 3,5 % sobre costes y resultados en salud utilizándose el arco del 0 % al 6 % para el análisis de sensibilidad. En Australia, se recomienda aplicar una tasa de descuento del 5 % en costes y del 5 % o del 0 % en resultados en salud. En Canadá, un 5 % en costes y resultados y se recomienda emplear las tasas del 0 % y del 3 % en análisis de sensibilidad. En Alemania, se recomienda emplear una tasa del 3 % como caso base en costes y resultados y se aconseja emplear las tasas del 0 %, 5 %, 7 % y 10 % en los análisis de sensibilidad. Finalmente, Holanda es el único país que recomienda emplear tasas diferentes para costes y resultados en salud: un 4 % y un 1,5 %, respectivamente.

Los **modelos** se construyen para sintetizar la evidencia a la hora de estimar los costes y los resultados en salud de las nuevas tecnologías, así como para extrapolar a medio y largo plazo los costes y los efectos observados en horizontes temporales cortos (caso típico de los ensayos clínicos aleatorizados). El modelo debe configurarse para el objetivo del estudio, debe representar la evolución natural de la enfermedad o problema estudiado, ha de ser útil para informar a los decisores a los que deben asistir y tienen que ser fácilmente comprensible. La elección del modelo más adecuado (modelo de árboles de decisiones, modelos de Markov, modelos epidemiológicos, métodos de regresión, métodos bayesianos, modelos de simulación de eventos discretos...) depende del problema a estudiar y de la disponibilidad de buenos datos sobre eficacia/efectividad y utilización de recursos. En la guía española, se recomienda aplicar técnicas de modelaje en situaciones diferentes para: (i) modelización o extrapolación de la progresión de los resultados clínicos (por ejemplo, supervivencia) más allá de lo que se observa en un ensayo (por ejemplo, modelar la progresión de la enfermedad en pacientes con sida asintomáticos); (ii) modelización o transformación de resultados finales a partir de medidas intermedias (por ejemplo, modelización de la supervivencia y sucesos CHD a partir de los niveles de colesterol); (iii) modelización de datos a partir de varias fuentes para ensamblar los parámetros necesarios para un análisis de decisión; (iv) modelización de la evidencia observada a partir de los ensayos o revisiones sistemáticas de ensayos para reflejar cuáles pueden ser las circunstancias en una situación clínica o una población estudiada diferentes. Asimismo, se recomienda justificar la elección del modelo y los parámetros clave. Todas las guías revisadas comparten la necesidad de aplicar técnicas de modelaje a las evaluaciones económicas cuando el objetivo del estudio o las características del problema de salud y las intervenciones evaluadas así lo precisen.

Asimismo, todas las guías coinciden en la necesidad de realizar un **análisis de sensibilidad** para tratar la incertidumbre inherente a los resultados de cualquier estudio. En España, se recomienda justificar las modificaciones introducidas en el análisis de sensibilidad respecto al caso base. Asimismo, se recomienda dar detalles del método empleado (como análisis multivariante, univariante, umbral) y justificar la elección de variables para el análisis de sensibilidad y el intervalo en el cual se varían. Siempre que sea posible,

se aconseja la realización de un análisis de sensibilidad probabilístico. Por último, se recomienda la mayor transparencia en la distribución estadística de las variables analizadas y presentar las pruebas estadísticas realizadas y los intervalos de confianza en torno a las principales variables analizadas. Las guías de los países considerados plantean diferentes posibilidades de análisis de sensibilidad, siendo flexibles con las diferentes posibilidades de análisis (*one-way*, *two-way*, *multi-way*, mejor y peor escenario, análisis probabilístico). En el caso de Inglaterra y Gales, se indica expresamente la realización curvas de aceptabilidad coste efectividad (utilidad) y de análisis probabilístico.

La consideración de la **equidad** es un tema no resuelto en las discusiones metodológicas concernientes a la evaluación económica de intervenciones sanitarias. Mientras una opción es interpretar estas evaluaciones como análisis de eficiencia y, por tanto, dejar la consideración de aspectos normativos que atañen a la equidad como un elemento posterior de análisis, otros expertos consideran que las cuestiones relacionadas con la equidad están presentes en este tipo de análisis, bien de manera explícita, bien de manera implícita. En el caso de la guía española, se considera que el caso de referencia debe ser el de igualdad en la valoración de los resultados, es decir, aquel en el cual la norma de equidad implícita en el análisis reside en que un AVAC adicional debe de recibir el mismo peso que cualquier otro AVAC sin entrar a considerar las características de los individuos que reciben el beneficio de salud ("un AVAC es un AVAC"). No obstante, en caso de que fuera requerido por el decisor, puede presentarse otro tipo de análisis en el que se plasmen otros criterios de equidad o justicia distributiva. Para evitar la confusión el análisis distributivo ha de presentarse de manera transparente, separada e independiente del análisis de evaluación económica tomado como base. En el caso de la guía de Inglaterra y Gales, la recomendación es similar. En los casos de Suecia y Holanda, sus guías no recogen ningún apartado ni referencia dedicada a este tema. En Alemania, se indica que se tendrán en cuenta cuestiones referentes a la equidad, pero no se es más específico. En el caso de Canadá, se indica que deben ser reseñadas las asunciones sobre equidad realizadas en la evaluación. En la guía de Australia, se apunta que cualquier asunción realizada sobre cuestiones de equidad que afecten particularmente a la consideración de los resultados debe ser descrita y tratada en el análisis de sensibilidad.

Otro aspecto esencial de un estudio de evaluación económica reside en la **presentación de los resultados principales del análisis**. Así, y dado que las evaluaciones económicas son ejercicios comparativos, en todas las guías se aboga por la necesidad de que los resultados se presenten en forma de análisis incremental (coste incremental por unidad incremental de resultados en salud de la intervención de referencia frente a la intervención de control). En la guía española se indica que el principal énfasis en la descripción de los resultados del estudio debe ponerse en la transparencia, en línea con muchas de las recomendaciones realizadas en la guía. Por ello, se recomienda mostrar los resultados separando las perspectivas del análisis en caso de haber utilizado la perspectiva social y la del financiador y, asimismo, se recomienda presentar los principales resultados (costes

y efectos sobre la salud) tanto de manera agregada como desagregada. También, si se realiza un análisis probabilístico, se recomienda incluir como parte de los resultados un análisis de dispersión (plano coste-efectividad) y la curva de aceptabilidad. Y, por último, se aconseja presentar los datos y supuestos empleados en los análisis con la mayor transparencia posible con el fin de que cualquier analista pueda reproducir el estudio.

Aunque muchos autores consideran que no forma parte de los análisis de evaluación económica en sentido estricto, en varios países se recomienda que la evaluación económica vaya acompañada de un **estudio de impacto presupuestario**, entendiéndose por este aquel estudio de la variación que supondría en el presupuesto del financiador o financiadores la introducción de una nueva tecnología en los años siguientes a su adopción. En la guía española no se hace referencia a este tipo de estudio, quedando su inclusión o no determinada por las preferencias y demandas de los usuarios finales de la información generada. En el caso de las guías de otros países, en Australia, Alemania, Holanda e Inglaterra y Gales se recomienda la presentación de un informe de impacto presupuestario junto con la evaluación económica. En Suecia no se hace recomendación expresa, mientras que en Canadá no se considera como parte esencial de una evaluación económica, pero sí se indica que puede ser de interés para las partes afectadas por las decisiones que se deriven de la consideración de los resultados y conclusiones de la evaluación económica.

El último punto a reseñar es aquel que hace referencia a la **transferibilidad o generalización de los resultados** de los estudios de evaluación económica. Estaríamos hablando de propiedades que facilitan el empleo de los conocimientos adquiridos en los estudios de evaluación económica de tecnologías sanitarias en otros contextos diferentes. Las formas de definir la transferibilidad varían según los autores, pero una de las más completas es la que se expone seguidamente: los datos, métodos y resultados de un estudio dado son transferibles si (a) los usuarios potenciales pueden evaluar su aplicabilidad en el contexto de su propio interés particular y (b) si son aplicables a ese contexto. Por otra parte, por el concepto de generalización, empleado con frecuencia como sinónimo del anterior, se entiende el grado en que los resultados de un estudio son válidos para otros contextos diferentes del usado como referencia. En la guía española se indica que la transparencia en los informes es imprescindible para poder juzgar la validez de los análisis y puede ayudar a los agentes sanitarios a generalizar o transferir los diferentes elementos de una evaluación económica a otro contexto distinto del original en el que fueron desarrollados. De esta forma, lo que se propone es que cuando se elaboren los estudios se tenga presente que alguien más podría utilizarlos para adoptar decisiones en otro contexto y que conviene facilitar la presentación de la información para que con mínimas adaptaciones de los estudios originales se disponga de una medida de la eficiencia en ese otro contexto. Todas las guías revisadas convienen en señalar la transferibilidad/generalización de resultados como un aspecto clave en la evaluación económica de intervenciones sanitarias.

Además de las guías ya mencionadas, existen otras agencias que también tienen buenas guías metodológicas, como la austriaca y la polaca. Las dos instituciones encargadas de llevar a cabo los informes de ETS que se han producido en Austria son el Institute for Technology Assessment (ITA) y el Ludwig Boltzmann Institute for HTA (LBI-HTA), ambos con un considerable impacto en la toma de decisiones en el cuidado de la salud de Austria⁴². En Polonia la AETS encargada de llevar a cabo las recomendaciones sobre reembolso de medicamentos es la Polish Health Technology Assessment (AHTAPol) y sus recomendaciones metodológicas han sido analizadas en profundidad³⁶.

Por último, cabe señalar una iniciativa muy reciente en nuestro país. El Servei Català de la Salut (CatSalut) acaba de publicar una guía y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario de medicamentos en el ámbito del CatSalut⁵⁵. El objetivo general de la guía consiste en presentar una propuesta de recomendaciones que deberían seguir las evaluaciones económicas (EE) y los análisis de impacto presupuestario (AIP) de medicamentos del Servei Català de la Salut. Los objetivos específicos de la guía consisten en la elaboración de los siguientes materiales ligados a las recomendaciones sobre las EE y los AIP: definición de un caso base o de referencia, guía de uso y recomendaciones a seguir y lista de verificación para los autores de estudios de EE y AIP.

Lectura crítica: ¿cómo se interpreta un estudio farmacoeconómico?

En este epígrafe describiremos distintas herramientas que posibilitan realizar un análisis crítico de los trabajos de evaluación económica. Sin embargo, antes conviene hacer algunas reflexiones sobre la utilidad o no de la existencia de una guía estandarizada para la realización de estudios de evaluación económica.

Tal como hemos visto, los artículos de evaluación económica están teniendo cada día más peso en la literatura médica. Por otra parte, las agencias de evaluación desempeñan un papel cada vez más relevante a la hora de orientar la toma de decisiones sobre la financiación pública de una tecnología sanitaria, la negociación de su precio o su uso racional en la práctica clínica. De hecho, se habla de la "cuarta garantía" para identificar la eficiencia como variable clave para el acceso al mercado por parte de una nueva tecnología sanitaria. En este sentido, hay que señalar que, en el momento de escribir estas líneas, en España no son obligatorios los estudios de evaluación económica y tampoco existe una guía adoptada por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad para elaborar estudios de evaluación económica por parte de la industria farmacéutica. Sin embargo, todo parece indicar que en breve se constituirá el Comité Asesor de la Prestación Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud y que se exigirán criterios de coste-efectividad y de impacto presupuestario a los nuevos medicamentos para acceder al mercado⁵⁶.

Ello hace que, hasta que se articulen las novedades en lo relativo a la evaluación económica de nuevos medicamentos, propuestas en el Real Decreto-ley 16/2012, no exista una guía metodológica oficial, tal y como ocurre en otros países. Este aspecto es esencial, ya que de existir dicha guía, la lectura crítica se limitaría a identificar si la evaluación económica se ajusta o no a los criterios establecidos por el regulador, limitando de esta forma la arbitrariedad y las interpretaciones más o menos subjetivas de las guías internacionales. Por otra parte, la existencia de la misma supondría una política de transparencia por parte del regulador y permitiría establecer un diálogo constructivo entre los diferentes actores para consensuar los elementos fundamentales desde un punto de vista metodológico en los análisis de evaluación económica.

Un elemento necesario para la aplicación de las herramientas descritas en esta obra es que los agentes que realizan las evaluaciones económicas cuenten con unas reglas mínimas del juego. Dado que la evaluación económica de intervenciones sanitarias es un área pluridisciplinar incipiente de conocimiento científico, en los últimos años han ido apareciendo continuamente nuevos conceptos de interés ligados a la misma y se han producido notables avances metodológicos, exportables a otras áreas de la economía y de la investigación en servicios de salud. Ello no impide que sea necesaria una estandarización en los métodos empleados si se quiere contar con una cierta homogeneidad en la realización de estos análisis, en la interpretación de los mismos y en la utilidad que aporten a los decisores sanitarios. Para ello existen diferentes alternativas. La primera es revisar las guías internacionales o las distintas propuestas realizadas en el medio español. Tanto por ser la más actual como por las circunstancias de su realización⁴⁸, destacaremos la propuesta realizada en España por López-Bastida y Oliva (coord.)⁴⁸. Para esta tarea, además de los coordinadores del trabajo, formaron parte del comité de redacción de la misma cinco personas expertas en el campo de la evaluación económica y la política sanitaria, y se consultó a otros óó destacados profesionales. La motivación y detalles del trabajo, así como su resultado, pueden verse en sus dos formatos de informe⁴⁸ y artículo⁴⁷.

En la Tabla 1 se recoge la propuesta de *check lists* o listados de revisión que estos autores estiman como adecuados para determinar la calidad de los estudios de evaluación económica. Asimismo, hay otra serie de herramientas disponibles para la valoración crítica de los análisis de evaluación económica^{57, 58, 59}.

Conjuntamente con el trabajo de López-Bastida y Oliva (coord.), para describir los elementos esenciales de un análisis crítico nos vamos a ayudar del cuestionario de la Universidad de McMaster, recogido en la Tabla 2. Las dos primeras preguntas del cues-

⁴⁸ En este sentido se debe señalar que si bien la propuesta de López-Bastida y Oliva (coord.) no es un documento oficial avalado directamente por ningún ministerio u otra instancia oficial, sí es un trabajo encargado en el marco del Plan de Calidad del SNS a las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Por tanto, es un encargo a entidades públicas financiado con fondos del Ministerio de Sanidad.

Tabla 1

Propuesta de *check-lists* para la lectura crítica de las evaluaciones económicas

Pregunta de investigación y objetivos del estudio			
1. ¿El estudio establece claramente su objetivo y la pregunta de investigación?	Sí	No	NP
2. ¿La evaluación económica se efectúa de modo general y posteriormente, si los datos lo permiten, en subgrupos de la población (edad, sexo, grado de severidad, niveles de riesgo) en el caso de que haya diferencias relevantes en la efectividad o en los costes entre ellos?	Sí	No	NP
Perspectiva			
3. ¿La evaluación económica incluye tanto la perspectiva social como la del financiador (Sistema Nacional de Salud)?	Sí	No	NP
4. ¿Se presentan ambas perspectivas de forma separada y diferenciada?	Sí	No	NP
Opciones a comparar			
5. ¿Se compara la tecnología como mínimo con la práctica clínica habitual?	Sí	No	NP
6. ¿Se justifica claramente la elección de la opción a comparar?	Sí	No	NP
Tipos de evaluación			
7. ¿Se justifica de forma razonable el tipo de análisis elegido en relación con la cuestión planteada?	Sí	No	NP
Datos de eficacia/efectividad			
8. ¿Se detalla con precisión la fuente utilizada para la obtención de datos de eficacia y/o efectividad?	Sí	No	NP
9. ¿Se detalla con precisión el diseño y métodos utilizados?	Sí	No	NP
Medida de resultados			
10. ¿Las medidas de resultados seleccionadas son clínicamente relevantes (medida de eficacia/efectividad final)?	Sí	No	NP
11. ¿Las escalas sociales de valoración de la calidad de vida relacionada con la salud han sido validadas a partir de una muestra representativa de la población general?	Sí	No	NP
Utilización de recursos y costes			
12. ¿Se ajustan los costes recogidos a la perspectiva de análisis seleccionada?	Sí	No	NP
13. ¿Se han separado y se detallan de forma adecuada las unidades físicas de los costes y los datos de costes?	Sí	No	NP
Horizonte temporal de los costes y beneficios			
14. ¿Es el horizonte temporal considerado el más adecuado para captar todos los efectos diferenciales de las tecnologías evaluadas sobre la salud y los recursos empleados?	Sí	No	NP

Continúa en la página siguiente

Tabla 1 (Continuación)

Propuesta de *check-lists* para la lectura crítica de las evaluaciones económicas

Modelización			
15. En caso de aplicar técnicas de modelaje, ¿se justifica y es transparente la elección del modelo utilizado, así como los parámetros y supuestos clave del mismo?	Sí	No	NP
Descuentos para costes y beneficios			
16. ¿Se descuentan los costes y resultados que se producen en el futuro empleando la misma tasa?	Sí	No	NP
Variabilidad e incertidumbre			
17. ¿Se realizó un análisis de sensibilidad?	Sí	No	NP
18. ¿Se justificaron los parámetros claves del estudio y la distribución estadística de las variables analizadas en el análisis de sensibilidad?	Sí	No	NP
Equidad			
19. En caso de incorporar argumentos de justicia social en la evaluación (análisis de equidad), ¿se presenta este análisis de forma desgregada del caso principal y son transparentes los argumentos empleados?	Sí	No	NP
Transferibilidad de resultados			
20. ¿Permite el informe extraer conclusiones sobre la transferibilidad o extrapolación de sus resultados a otros contextos?	Sí	No	NP
Presentación de resultados			
21. ¿Se presentan los resultados mediante un análisis incremental (ICER) y a su vez de forma desagregada (costes y resultados de las alternativas)?	Sí	No	NP
Limitaciones del trabajo			
22. ¿Se presentan de manera crítica y transparente las limitaciones o puntos débiles del análisis?	Sí	No	NP
Conclusiones			
23. ¿Las conclusiones del estudio responden a la pregunta de investigación y se desprenden claramente de los resultados obtenidos?	Sí	No	NP
Conflicto de intereses			
24. ¿Se describe quién encarga, apoya o financia el estudio?	Sí	No	NP
25. ¿Se informa sobre la posible existencia de conflicto de intereses?	Sí	No	NP

Fuente: López-Bastida *et al.*⁴⁸

Tabla 2
Cuestionario universitario de McMaster

Preguntas del cuestionario de McMaster	
1.	¿Hay una pregunta expresada y definida de forma adecuada?
1.1	¿Examina el estudio tanto los costes como los efectos del servicio, programa o tratamiento?
1.2	¿Incluye el estudio una comparación de alternativas?
1.3	¿Se han hecho explícitos los juicios de valor utilizados en el análisis? ¿Se situó en un contexto concreto de toma de decisiones?
2.	¿Se proporciona una descripción exhaustiva de las alternativas?
2.1	¿Se ha omitido alguna alternativa importante?
2.2	¿Se ha considerado o debería considerarse la alternativa de no hacer nada?
3.	¿Hay pruebas de que se ha demostrado la efectividad de los servicios, programas o tratamientos?
3.1	¿Se ha realizado un ensayo clínico controlado y aleatorio? ¿Qué valor tienen las pruebas que se aportan sobre su eficacia?
4.	¿Están identificados claramente todos los costes y beneficios relevantes de cada una de las alternativas?
4.1	¿Se han considerado con la amplitud suficiente para la pregunta en cuestión?
4.2	¿Se cubren todos los puntos de vista relevantes?
4.3	¿Se han incluido los costes de capital y los costes operativos?
5.	¿Se han medido los costes y beneficios en las unidades apropiadas?
5.1	¿Se ha omitido la medida de alguno de los elementos previamente identificados? Si así fuera, ¿significa esto que no tiene valor en el análisis subsiguiente?
5.2	¿Se produjeron circunstancias especiales que hicieran difícil la medida? ¿Se manejaron apropiadamente dichas circunstancias?
6.	¿Es aceptable la valoración de costes y beneficios?
6.1	¿Se han identificado claramente las fuentes de todos los valores, valores de mercado, preferencias, juicios de profesionales, etc.?
6.2	¿Se han utilizado los precios de mercado para valorar los ahorros o la utilización de recursos?
6.3	En ausencia de los precios de mercado, ¿se han realizado los ajustes pertinentes para aproximarse a ellos?
6.4	¿Es adecuada la valoración de los beneficios para el tipo de pregunta planteada? (¿Es apropiado el tipo de análisis económico aplicado?)
7.	¿Se han realizado los ajustes temporales oportunos de costes y beneficios?
7.1	¿Se descontaron los costes y beneficios a los valores actuales?
7.2	¿Se justificó de alguna forma la tasa de descuento aplicada?

Continúa en la página siguiente

Tabla 2 (Continuación)
Cuestionario universitario de McMaster

8. ¿Se realizó un análisis marginal de los costes y beneficios respecto de las alternativas?
8.1 ¿Se compararon los costes marginales generados por una alternativa respecto a la otra con los efectos adicionales, beneficios o utilidades producidas?
9. ¿Se realizó un análisis de sensibilidad?
9.1 ¿Se justificó la amplitud de los valores de los parámetros claves del estudio empleados en el análisis de sensibilidad?
9.2 ¿Fueron sensibles los resultados del estudio a las modificaciones de los valores?
10. ¿Incluyen la presentación y la discusión del estudio todos los elementos de interés para los usuarios?
10.1 ¿Se basaron las conclusiones del análisis en algún índice o proporción global de costes respecto de consecuencias? Si es así, ¿se interpretó de forma inteligente el índice o se hizo de una forma mecanicista?
10.2 ¿Se compararon los resultados obtenidos con los de otros estudios que hayan investigado el mismo tema?
10.3 ¿Discute el análisis la generalización de los resultados a otras situaciones o grupos de usuarios?
10.4 ¿Alude o tiene en cuenta otros factores importantes en la decisión que se está considerando (por ejemplo, aspectos distributivos o éticos)?
10.5 ¿Se discuten las cuestiones de puesta en funcionamiento, como la viabilidad de adoptar el programa elegido considerando las condiciones financieras y de otro tipo, y si cualquiera de los resultados liberados podría ser reconducido a otros programas útiles?

Fuente: adaptado de la Universidad de McMaster⁵⁷.

tionario se ocupan de la validez general del estudio, ya que lo primero que debemos cuestionar es si el estudio cumple o no los requisitos mínimos para ser considerado un análisis de evaluación económica. De ahí que debemos plantearnos si existe una pregunta expresada y definida de forma adecuada, en concreto, si se estudian tanto costes como resultados, si existe más de una alternativa —ya que de lo contrario no estaríamos ante un estudio de evaluación económica completo— y si se hacen explícitos los juicios de valor utilizados y la óptica del análisis. Una vez contestada afirmativamente la primera pregunta, debemos interrogarnos sobre si la descripción de las alternativas es la correcta.

Las Preguntas 3 a 6 plantean el método de medición de resultados y costes plasmado en el estudio. En primer lugar, debemos analizar de forma detallada la fuente de las medidas de efectividad, si son fruto de un ensayo clínico o aleatorio o si vienen recogidas de una revisión de la literatura o de otro tipo de fuentes para poder identificar el grado de robustez del estudio en cuanto a los datos de impacto de la tecnología sobre la salud. Posteriormente, debemos evaluar si están identificados claramente todos los costes y beneficios relevantes de cada una de las alternativas y si se han considerado con una

amplitud suficiente. En este sentido, la omisión de un coste o de un resultado puede ser crucial a la hora de interpretar las conclusiones alcanzadas en la evaluación económica. El punto de vista del análisis es esencial, ya que en función de la óptica del mismo se deberán tener en cuenta una serie de costes y beneficios y no otros. En cualquier caso, el posicionamiento debe ser explícito desde el principio de la evaluación.

Una vez identificados todos los costes y beneficios relevantes, el siguiente paso es estudiar si se han medido los costes y beneficios en las unidades apropiadas, si se han omitido algunos de los elementos identificados previamente y, de hacerlo, si se ha explicado el motivo. Este último caso puede deberse a dificultades de medida generadas por falta de datos. Sin embargo, la omisión debe estar justificada adecuadamente y tiene que ser explícita para poder evaluar su efecto en los resultados finales del trabajo.

Otro aspecto esencial es el de la valoración de los costes y beneficios. Esto es especialmente importante en el caso de los costes, ya que al ser la sanidad un sector en el que la provisión de los servicios es mayoritariamente pública en España, hace que en muchos casos no exista mercado y la valoración debe ser realizada a precios básicos, es decir, a coste de los factores. De igual forma, al estar regulado el precio de los medicamentos, el mismo es un elemento clave en muchos estudios de evaluación económica, motivo por el que será necesario analizar detalladamente qué valor se ha elegido para realizar las comparaciones entre las distintas alternativas.

Un elemento prácticamente común en los estudios de evaluación económica es que los efectos de las tecnologías evaluadas suelen prolongarse más allá de un año, motivo por el que se deben realizar ajustes temporales. Por ello, es esencial comprobar cómo se han realizados dichos ajustes. De la misma forma, en los estudios de evaluación económica los costes y los beneficios pueden variar de forma sustancial al tratar un determinado número de pacientes o al realizar un determinado número de veces un test diagnóstico para eliminar falsos positivos o negativos. Por ello, es esencial realizar un análisis marginal o incremental de los costes y los beneficios. Por otro lado, siempre se debe estudiar si los resultados del modelo son robustos o si por el contrario están muy determinados por los valores que toman los principales parámetros incluidos en el estudio. De ahí que siempre sea necesario que los estudios de evaluación económica incluyan un estudio de sensibilidad. Por último, será necesario preguntarnos sobre si el análisis incluye la presentación y la discusión de todos los elementos de interés para los usuarios, si se han realizado comparaciones con otros trabajos y si los resultados se pueden generalizar.

Conclusiones del capítulo

La evaluación económica de medicamentos está teniendo efectos sobre el acceso al mercado de nuevos medicamentos y sobre la utilización de los recursos sanitarios. Sin

embargo, la magnitud de los efectos varía de un país a otro y está condicionada por la forma en el que la AETS está concebida y por la manera en la que se articula el proceso de evaluación y se imbrica en el proceso de toma de decisiones.

Otro aspecto que llama la atención es la relativa escasa importancia que se ha prestado hasta recientes fechas a la investigación sobre los resultados que los informes de evaluación de las diferentes agencias han tenido sobre la priorización de la asistencia sanitaria. En este sentido, todo parece indicar que en los próximos años uno de los focos de la investigación será precisamente la evaluación del impacto que este tipo de agencias ha tenido en los sistemas nacionales de salud de los países que los han implantado.

Un reciente trabajo identificaba cuáles serían las prioridades de los servicios relacionados con la ETS en los próximos años, clasificando la actividad de las AETS en seis áreas temáticas: ampliación de los análisis de ETS incluyendo aspectos económicos, organizativos y sociales; los nuevos tipos de productos necesarios para satisfacer las necesidades de los decisores y políticos; el manejo del ciclo de vida de las tecnologías con relación a su evaluación; ampliación de la evaluación a las áreas de salud pública y la evaluación de las propias organizaciones sanitarias; la investigación sobre los nuevos programas de ETS y su influencia; y los vínculos entre la política y la ETS. Los resultados del trabajo⁶⁰ ponen de manifiesto que las tres áreas más prioritarias en el futuro de las AAETS serán la relación entre la ETS y la formulación de políticas (71 %), el impacto de la ETS sobre la práctica clínica y los recursos (62 %) y la incorporación de aspectos relacionados con los pacientes en la ETS (50 %). En este último campo ya se están publicando trabajos que abordan cómo incorporar a los pacientes a los procesos de ETS⁶¹. Por su parte, los decisores y responsables políticos destacaron como su prioridad principal todo aquello que relaciona los procesos de ETS con la innovación (42%).

En suma, parece que las prioridades marcadas para el futuro próximo son claras: el tratamiento de la desinversión, el desarrollo de pruebas y procesos evaluativos para nuevas tecnologías, la evaluación de los efectos más amplios de uso de la tecnología y la investigación sobre cómo influye la ETS en la toma de decisiones. Asimismo, la eficacia relativa y la evaluación de los tratamientos individualizados son temas de creciente interés.

Estas prioridades de investigación son básicas para poder prestar a los ciudadanos europeos una asistencia sanitaria de calidad y eficiente. En este sentido, la gestión de cómo los sistemas nacionales de salud introducen, usan y eliminan gradualmente las tecnologías es un desafío para los servicios de salud en toda Europa. El éxito en estos procesos permitirá afrontar el diseño y gestión de políticas de salud y la organización de los sistemas sanitarios de una manera solvente, ya que el proceso de envejecimiento poblacional que afectará a toda Europa en las próximas décadas, unido al cambio tecnológico y social, requerirá grandes esfuerzos e inteligencia para garantizar un uso eficaz y bien organizado de los recursos humanos y tecnológicos orientados a la protección

de la salud. Adicionalmente, si Europa quiere seguir siendo competitiva en el mercado de las tecnologías sanitarias, debe centrarse en la innovación, aspecto que está íntimamente relacionado con el uso que se realiza de las tecnologías, y en la investigación realizada en este campo.

En España, la publicación del Real Decreto-ley 16/2012 regula el establecimiento de un Comité Asesor de la Prestación Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud como el órgano colegiado, de carácter científico-técnico, adscrito a la unidad ministerial con competencia en materia de prestación farmacéutica del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, encargado de proporcionar asesoramiento, evaluación y consulta sobre la pertinencia, mejora y seguimiento de la evaluación económica necesaria para sustentar las decisiones de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. Por tanto, en el futuro deberemos decidir cómo vamos a articular este proceso y cómo se va instaurar en España la evaluación económica de medicamentos, aprendiendo de las experiencias de otros países para decantarnos por modelos como el escocés o el australiano, o bien avanzar hacia la creación de un NICE español.

Bibliografía

1. US Congress, Office of Technology Assessment: *Assessing the efficacy and safety of medical technologies*. Washington D.C.: Publication N.º OTA-75, US Government Printing Office, 1978.
2. Auray, J. P.; Béresniak, A.; Claveranne, J. P.; Duru, G. y Murillo, C.: *Diccionario comentado de economía de la salud*. Barcelona, Masson, 1998.
3. Antoñanzas, F.: "Evaluación económica aplicada a los medicamentos: características y metodología". En Sacristán, J. A.; Badía, X. y Rovira, J. eds.: *Farmacoeconomía: Evaluación económica de medicamentos*. Madrid, Editores Médicos, 1995.
4. Hidalgo, A.: "Guías de evaluación económica de medicamentos y entidades u organismos evaluadores", *Cuadernos de Evaluación Sanitaria*, 2012, 3, pp. 42-65.
5. Badía, X. y Rovira, J.: *Evaluación económica de medicamentos. Un instrumento para la toma de decisiones en la práctica clínica y la política sanitaria*, Madrid, Luzán, 1994.
6. Rovira, J.: "Temas controvertidos en la evaluación económica de tecnologías sanitarias". En Sacristán, J. A.; Badía, X. y Rovira, J. eds.: *Farmacoeconomía: Evaluación económica de medicamentos*. Madrid, Editores Médicos, 1995.
7. Culyer, A. J.: "The normative economics of health care finance and provision". En Mcguire, A.; Fenn, P. y Mayhew, K. eds.: *Providing Health Care*, Oxford: Oxford University Press, 1991.
8. Williams, A.: "Cost-benefit analysis: applied welfare economics or general decision aid". En Williams, A. y Giardina, E. eds.: *Efficiency in the Public Sector*, Londres, Edward Elgar, 1993.
9. Hidalgo, A.; Corugedo, I. y Del Llano, J.: *Economía de la salud*. Madrid, Ediciones Pirámide, 2000.
10. Menon, D. y Stafinski, T.: "Health technology assessment in Canada: 20 years strong?", *Value Health*, Jun 2009, 12, Suppl. 2, pp. S14-19.
11. Del Llano, J.; Pinto, J. L. y Abellán, J. M.: *Eficiencia y medicamentos: revisión de las guías de evaluación económica. La cuarta garantía*. Madrid, Sanofi-Aventis, 2008.
12. Menon, D.; Stafinski, T. y Martin, D.: "Priority-setting for healthcare: who, how, and is it fair?", *Health Policy*, Dec 2007, 84(2-3), pp. 220-233.
13. *Inquiry into the National Institute for Clinical Excellence*. London, House of Commons Health Select Committee, 2002.

14. Newdick, C.: *Who should we treat? Rights, rationing, and the resources in the NHS*. 2ª ed., Oxford, Oxford University Press, 2005: <http://dx.doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199264186.001.0001>.
15. Raftery, J.: "Review of NICE's recommendations, 1999-2005", *Bmj.*, May 27, 2006, 332(7552), pp. 1.266-1.268.
16. Klein, R.; Day, P. y Redmayne, S.: *Managing scarcity: priority setting and rationing in the NHS*. 1996, viii, 161 pp.
17. Raftery, J.: "NICE and the challenge of cancer drugs", *Bmj.*, 2009, 338, b67.
18. Cairns, J.: "Providing guidance to the NHS: The Scottish Medicines Consortium and the National Institute for Clinical Excellence compared", *Health Policy*, Apr 2006, 76(2), pp. 134-143.
19. Bennie, M.; Dear, J.; Hems, S.; Black, C.; McIver, L. y Webb, D. J.: "An investigation into the effect of advice from the Scottish Medicines Consortium on the use of medicines in Scotland's Health Service", *Br J Clin Pharmacol*, Feb 2011, 71(2), pp. 283-288.
20. Barbieri, M.; Hawkins, N. y Sculpher, M.: "Who does the numbers? The role of third-party technology assessment to inform health systems "decision-making about the funding of health technologies", *Value In Health: The Journal Of The International Society For Pharmacoeconomics And Outcomes Research*, 2009, 12(2), pp. 193-201.
21. Bulfone, L.; Younie, S. y Carter, R.: "Health technology assessment: reflections from the Antipodes", *Value Health*, Jun 2009, 12, Suppl 2, pp. S28-38.
22. Oliva, J.; Antoñanzas, F. y Rivero-Arias, O.: "Economic evaluation and decision-making in health. The role of economic evaluation in the adoption and spread of health technologies. 2008 SESPAS Report", *Gac. Sanit.*, Apr 2008, 22, Suppl 1, pp. 137-142.
23. Anell, A. y Persson, U.: "Reimbursement and clinical guidance for pharmaceuticals in Sweden: do health-economic evaluations support decision making?", *Eur J Health Econ.*, Sep 2005, 6(3), pp. 274-279.
24. Jansson, S. y Anell, A.: "The impact of decentralised drug-budgets in Sweden. A survey of physicians "attitudes towards costs and cost-effectiveness", *Health Policy*, May 2006, 76(3), pp. 299-311.
25. O'Donnell, J. C.; Pham, S. V.; Pashos, C. L.; Miller, D. W. y Smith, M. D.: "Health technology assessment: lessons learned from around the world - An overview", *Value Health*, Jun 2009, 12 Suppl. 2, pp. S1-5.
26. Straus, S. E. y Jones, G.: "What has evidence based medicine done for us?", *Bmj.*, Oct 30, 2004, 329(7473), pp. 987-988.
27. Healy, P. y Pugatch, M.: *Theory versus Practice: Discussing the Governance of Health Technology Assessment Systems*. Stockholm, Stockholm Network, 2009.
28. Dakin, H. A.; Devlin, N. J. y Odeyemi, I. A.: "'Yes', 'No' or 'Yes, but'? Multinomial modelling of NICE decision-making", *Health Policy*, Aug 2006, 77(3), pp. 352-367.
29. Raftery, J.; Hanney, S.; Green, C. y Buxton, M.: "Assessing the impact of England's National Health Service R&D Health Technology Assessment program using the 'payback' approach", *Int J Technol Assess Health Care*, 2009, 25(1), pp. 1-5.
30. Jarosławskii, S. y Toumi, M.: "Design of patient access schemes in the UK: influence of health technology assessment by the National Institute for Health and Clinical Excellence", *Applied Health Economics And Health Policy*, 2011, 9(4), pp. 209-215.
31. Hanney, S.; Buxton, M.; Green, C.; Coulson, D. y Raftery, J.: "An assessment of the impact of the NHS Health Technology Assessment Programme", *Health Technol Assess.*, Dec 2007, 11(53), iii-iv, ix-xi, pp. 1-180.
32. Mason, J.: University of York. Centre for Health Economics, University of York. NHS Centre for Reviews & Dissemination, York Health Economics Consortium., University of York. Centre for Health Economics: *NICEly does it: economic analysis within evidence-based clinical practice guidelines*. York: Centre for Health Economics, University of York, 1998.
33. Zechmeister, I. y Schumacher I.: "The impact of health technology assessment reports on decision making in Austria", *Int J Technol Assess Health Care*, 2012, 28(1), pp. 77-84.
34. Streat, S. y Munn, S.: "Health economics and health technology assessment: perspectives from Australia and New Zealand", *Critical Care Clinics*, 2012, 28(1), pág. 125.
35. Xie, F.; Bowen, J. M.; Sutherland, S. C. et ál.: "Using health technology assessment to support evidence-based decision-making in Canada: an academic perspective", *Expert Review Of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 2011, 11(5), pp. 513-521.

36. Kolasa, K.; Schubert, S.; Manca, A. y Hermanowski, T.: "A review of Health Technology Assessment (HTA) recommendations for drug therapies issued between 2007 and 2009 and their impact on policymaking processes in Poland", *Health Policy* (Amsterdam, Netherlands), 2011, 102(2-3), pp. 145-151.
37. Husereau, D.; Boucher, M. y Noorani, H.: "Priority setting for health technology assessment at CADTH", *Int J Technol Assess Health Care*, 2010, 26(3), pp. 341-347.
38. Sullivan, S. D.; Watkins, J.; Sweet, B. y Ramsey, S. D.: "Health technology assessment in health-care decisions in the United States", *Value Health*, Jun 2009, 12, Suppl. 2, pp. S39-44.
39. Sampietro-Colom, L.; Asua, J.; Briones, E. y Gol, J.: "History of health technology assessment: Spain", *Int J Technol Assess Health Care*, 2009, 25, Suppl. 1, pp. 163-173.
40. Fricke, F. U. y Dauben, H. P.: "Health technology assessment: a perspective from Germany", *Value Health*, Jun 2009, 12, Suppl. 2, pp. S20-27.
41. Oortwijn, W. J.; Hanney, S. R.; Ligtvoet, A. et al.: "Assessing the impact of health technology assessment in The Netherlands", *Int J Technol Assess Health Care*, Summer 2008, 24(3), pp. 259-269.
42. Schumacher, I. y Zechmeister, I.: "How can the impact of Health Technology Assessment (HTA) in the Austrian healthcare system be assessed? Design of a conceptual framework", *Gesundheitswesen* 2012, 74(4), pp. 257-265.
43. Henshall, C.; Oortwijn, W.; Stevens, A.; Granados, A. y Banta, D.: "Priority setting for health technology assessment. Theoretical considerations and practical approaches. Priority setting Subgroup of the EUR-AS-SESS Project", *Int J Technol Assess Health Care*, Spring 1997, 13(2), pp. 144-185.
44. Oliver, A.; Mossialos, E. y Robinson, R.: "Health technology assessment and its influence on health-care priority setting", *Int J Technol Assess Health Care*, Winter 2004, 20(1), pp. 1-10.
45. Ham, C. y Robert, G.: *Reasonable rationing: international experience of priority setting in health care*. 2003, Buckingham Open University Press.
46. Henshall, C.; Mardhani-Bayne, L.; Fronsdal, K. B. y Klemp, M.: "Interactions between health technology assessment, coverage, and regulatory processes: emerging issues, goals, and opportunities", *Int J Technol Assess Health Care*, Jul 2011, 27(3), pp. 253-260.
47. López Bastida, J.; Oliva, J.; Antónanzas, F. et al.: "Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias", *Gaceta Sanitaria*, 2010, 24, pp. 154-170.
48. López-Bastida, J. y Oliva, J. (coord.): *Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias*. Sta. Cruz de Tenerife, Ministerio de Sanidad y Consumo y Servicio Canario de Salud, 2009.
49. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada* [3rd Edition], Ottawa, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2006.
50. *College voor zorgverzekeringen (CVZ). Guidelines for Pharmacoeconomic Research in the Netherlands*, College voor zorgverzekeringen, 2006.
51. Department of Health and Ageing.: *Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* (versión 4.3), Canberra, Australian Government, 2008.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): *General Methods for the Assessment of the Relation of Benefits to Costs* (version 1.0 dated 19/11/2009), IQWiG, 2009.
53. LFN/TLV: *General guidelines for economic evaluations from the Pharmaceutical Benefits Board*. Sweden: LFN/TLV, 2003.
54. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): *Guide to the Methods of Technology Appraisals*. London, NICE, 2013.
55. Puig-Junoy, J.; Oliva Moreno, J.; Trapero Beltrán, M.; Abellán Perpinán, J. M. y Brosa Riestra, M.: *Guía y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario de medicamentos en el ámbito del CatSalut*. Barcelona, Servei Català de la Salut (CatSalut), 2014.
56. BOE. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. Real Decreto-ley 16/2012, Madrid, 2012.
57. Torrance, G. W.; Blaker, D.; Detsky, A. et al.: "Canadian guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals. Canadian Collaborative Workshop for Pharmacoeconomics", *Pharmacoeconomics*, Jun 1996, 9(6), pp. 535-559.

58. Sacristán, J. A.; Soto, J. y Galende, I.: "Evaluation of pharmacoeconomic studies: utilization of a checklist", *Ann Pharmacother*, Sep 1993, 27(9), pp. 1.126-1.133.
59. Soto, J.: "Inclusión de análisis farmacoeconómicos en ensayos clínicos: principios y prácticas", *Medicina clínica*, 2003, 120(6), pp. 227-235.
60. Nielsen, C.P; Funch, T.M y Kristensen, F.B: "Health technology assessment: research trends and future priorities in Europe", *Journal Of Health Services Research & Policy*, 2011, 16, Suppl. 2, pp. 6-15.
61. Gagnon, M. P.; Gagnon, J.; St-Pierre, M. *et ál.*: "Involving patients in HTA activities at local level: a study protocol based on the collaboration between researchers and knowledge users", *BMC Health Serv Res.*, 2012, 12, pág.14.



Capítulo 5

LA EVALUACIÓN ECONÓMICA DE MEDICAMENTOS EN HEMATOLOGÍA EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO

Asunción Albert¹, Carmela Borrell¹, José Luis Poveda²
Servicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic.

La Fe. Valencia. España.

¹Farmacéuticas Especialistas.

²Director del Área del Medicamento



Necesidad de posicionamiento farmacoterapéutico: escenario actual

El gasto global en medicamentos en el ámbito hospitalario ha experimentado un crecimiento sostenido en los últimos años, y la estimación es que continúe estabilizado hasta 2017, pese a las medidas de contención de gasto implantadas. Esta situación se debe especialmente al capítulo correspondiente a terapias dirigidas contra dianas moleculares en oncohematología, terapias biológicas en enfermedades autoinmunes, y a los nuevos tratamientos en enfermedades infecciosas (VIH y hepatitis C), que concentran el 47 % del gasto de la farmacoterapia en los hospitales¹. Este hecho, unido a la situación actual de crisis económica, demanda implantar estrategias consensuadas entre todos los estamentos implicados, dirigidas a obtener los resultados en salud deseados a un coste que garanticen la calidad, sostenibilidad, la equidad y cobertura de la atención sanitaria pública, especialmente en los paciente más vulnerables^{2,3}. En los países con sistemas sanitarios con financiación privada, esta situación puede resultar en el endeudamiento de los propios pacientes o en el abandono del tratamiento comprometiendo los resultados clínicos, tal y como han denunciado algunos grupos de expertos⁴.

Distintos factores han contribuido al aumento del gasto en medicamentos, entre los que destacan, en primer lugar, el coste elevado de los nuevos fármacos que acceden al mercado, especialmente la terapia antineoplásica, con un coste final que habitualmente supera los 100.000 dólares al año, en algunos casos con precios desproporcionados en relación con los resultados en salud que aportan en el manejo de la enfermedad^{5,6}. A esta situación contribuye una proliferación de investigación en nuevos fármacos anti-neoplásicos. Así, en la cartera de productos en desarrollo de la industria se encuentran alrededor de 140 medicamentos en el ámbito de la hematología (ensayos fase 2 y fase 3), con previsión de nuevos lanzamientos a partir del 2015, lo que unido a una estimación de aumento de los casos de cáncer del 45 % para las próximas décadas, pronostica que el incremento del gasto en hematología y oncología supere a cualquier otra área de la medicina en los próximos años^{5,7,8}.

En segundo lugar, en nuestro sistema sanitario la fijación de precio y modalidad de financiación se realiza después de la autorización de un fármaco tras demostrar balance beneficio-riesgo favorable⁹, sin considerar el valor terapéutico añadido al manejo de la enfermedad ni realizar ninguna evaluación económica comparativa respecto a otras alternativas disponibles para una situación clínica específica, es decir, sin aplicar criterios de eficiencia. Este hecho, unido a la cronificación de algunas enfermedades previamente de elevada mortalidad o supervivencia limitada –por ejemplo, la leucemia mieloide crónica (LMC)– y al mayor envejecimiento de la población por los avances en salud en prevención, diagnóstico y tratamiento, se traduce en un aumento en el consumo de medicamentos y tecnologías sanitarias. Además, la baja implantación de algunas políticas de contención de costes, como potenciar la utilización de medicamentos genéricos o biosimilares, la disponibilidad de guías de sociedades científicas sin considerar aspectos económicos en las recomenda-

ciones terapéuticas y la formación y liderazgo en investigación patrocinada por la industria farmacéutica, entre otras, contribuyen a esta situación¹⁰.

En este escenario, el análisis farmacoeconómico al evaluar estos nuevos fármacos en relación con el resto de alternativas ya disponibles en el mercado, en términos de resultados clínicos en salud (eficacia y seguridad) y consecuencias económicas de la asistencia sanitaria, constituye una herramienta fundamental para seleccionar las opciones más eficientes y ayudar a la toma de decisiones, así como implantar estrategias, tanto a nivel clínico como económico, para actuar directamente sobre los factores endógenos de la utilización de medicamentos y modificar adecuadamente los agentes exógenos con el objetivo de conseguir un uso racional de los medicamentos¹¹.

Desde la perspectiva de los sistemas sanitarios públicos, el manejo eficiente de los recursos requiere realizar elecciones entre los fármacos disponibles para la misma indicación. El posicionamiento terapéutico consiste en decidir cuál es el lugar de un medicamento en los algoritmos de tratamiento, guías y protocolos clínicos según la evidencia científica y criterios de eficiencia¹². La evaluación del balance coste-efectividad entre diferentes alternativas terapéuticas y su posicionamiento terapéutico es necesaria para invertir o priorizar en aquellas estrategias eficientes y desinvertir en las que no aportan calidad al cuidado del paciente, que generan gasto innecesario (subgrupos que no van a beneficiarse de tratamiento) o no están soportadas por la evidencia disponible, como por ejemplo, la utilización de fármacos en indicaciones no autorizadas (*off-label*). El posicionamiento terapéutico se considera una herramienta de soporte en la toma de decisiones, pero no sustituye al juicio clínico en el paciente individual.

Para posicionar a un fármaco desde la perspectiva de aumentar la eficiencia del sistema es necesario establecer un umbral definido de coste-efectividad, o coste-utilidad especialmente si la iatrogenia de un tratamiento es importante o en tratamientos paliativos, para guiar en la toma de decisiones, como han establecido el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y otros organismos que evalúan tecnologías sanitarias^{13,14}, tema abordado en algunos capítulos de este libro. Establecer límites de coste-efectividad, aunque genera debate en el ámbito sanitario dada la dificultad de seleccionar un valor umbral capaz de representar lo que la sociedad está dispuesta a pagar por año de vida ganado ajustado en calidad (AVAC), indistintamente del contexto y asunciones del modelo, es útil para organizar la evidencia disponible y asegurar la equidad y transparencia en la toma de decisiones¹⁵. En España no hay un límite oficial, pero se acepta habitualmente 30.000 euros/AVAC, y entre 30.000-45.000 podría ser un ámbito razonable, en determinadas situaciones. No obstante, sería deseable alcanzar un consenso desde la perspectiva de la sociedad para el establecimiento de este umbral¹⁶.

La evaluación de las nuevas alternativas terapéuticas que se realiza tras revisión de la evidencia científica, realizada desde hace años en la Comisión de Farmacia y Terapéuti-

ca (CFT) de forma sistemática aplicando la metodología interdisciplinar e interprofesional de evaluación y selección de medicamentos, se ha trasladado al ámbito autonómico y nacional con la creación de un Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico (GCPT) en el seno de la Comisión Permanente de Farmacia de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), cuyas decisiones actualmente no son vinculantes para los profesionales sanitarios. Sin embargo, los informes de posicionamiento terapéutico (IPT) del GCPT no realizan un análisis crítico de la evidencia ni incorporan el análisis farmacoeconómico en sus decisiones, pero en un futuro se plantea su inclusión para comparar entre las distintas opciones terapéuticas y considerar el impacto presupuestario o incluso servir como punto de referencia para fijar el precio final aprobado y las condiciones de financiación en el Sistema Nacional de Salud. La decisión de incorporar el coste a la IPT genera polémica, pero experiencias en otros países ha demostrado que es útil para conseguir reducciones de precio de medicamentos. Los fármacos en el ámbito de la hematología representan el 25 % (3/12) de los IPT públicos disponibles en la AEMPS¹⁷.

Además, como ya se ha comentado en anteriores capítulos, la evaluación económica debe considerar todos los costes relevantes, siendo el coste directo en medicamentos solamente una parte de los costes globales del manejo de una enfermedad, especialmente en el caso de enfermedades crónicas, al que debe añadirse el coste asociado a la prevención y tratamiento de los efectos adversos, por ejemplo, profilaxis primaria de neutropenia febril o premedicación asociada, plan de tratamiento previsto (número ciclos previstos o duración prevista, periodicidad, administración en hospitalización o ambulatoria, requerimientos de preparación) e idealmente los costes indirectos e intangibles¹⁸.

Sin embargo, aplicar criterios de eficacia, seguridad y coste no garantiza la obtención de los resultados esperados en el paciente individual, ya que estos dependen en gran medida del proceso de utilización de medicamentos, desde la prescripción hasta la administración y monitorización del paciente, en las que intervienen todos los profesionales que proveen cuidado al paciente. Así, los fallos en las fases de la cadena terapéutica, como errores de medicación (EM) o problemas relacionados con la medicación (PRM), en el caso del paciente ambulatorio, especialmente la falta de adherencia al tratamiento, comprometen los resultados clínicos de los pacientes y contribuyen a aumentar los costes, evitables en un alto porcentaje, de la atención sanitaria¹⁹.

Este posicionamiento terapéutico es dinámico en el tiempo. Así, ante nuevas indicaciones o si las condiciones o asunciones en las que se basan las variables que influyen en la relación coste-efectividad incremental se modifican, el modelo debería ser reevaluado y los protocolos o guías de práctica clínica, modificados, si procede.

En el último apartado de este capítulo, se revisan diversas estrategias propuestas desde la gestión clínica tanto a nivel macro como microeconómico, entre las que destacan como priori-

tarias investigar y evaluar los resultados en salud obteniendo datos sobre efectividad y calidad de vida en la práctica clínica asistencial, por ejemplo, mediante estudios observacionales posautorización, cuyo objetivo es reducir las incertidumbres asociadas a los resultados clínicos de la utilización de medicamentos y sus costes. Sin embargo, con algunas excepciones, los sistemas de información disponibles no están diseñados para obtener de forma rápida y fácil los datos o variables necesarios para evaluar los resultados en salud. En este contexto se enmarcan los programas de riesgo compartido, en los que tanto por parte del financiador (hospital o consejería de sanidad) como por parte del proveedor de tecnologías (laboratorio farmacéutico) se comparten riesgos derivados de la información incompleta acerca de los efectos y los costes de la utilización de los fármacos. Otra estrategia básica consiste en optimizar el uso de la farmacoterapia –por ejemplo, identificando variables farmacocinéticas, farmacodinámicas o farmacogenómicas que permitan seleccionar las dosis o tratamientos de forma individualizada–, excluir pacientes que no van a beneficiarse del tratamiento o que hasta pueden presentar efectos adversos y mejorar la adherencia y persistencia a los tratamientos ambulatorios, que, entre otras actuaciones, han demostrado que permiten reducir los costes en salud sin sacrificar la calidad de la farmacoterapia²⁰. Un informe reciente indica que la terapia personalizada y el ahorro derivado por el uso racional de los medicamentos pueden representar ahorros de un 20 % del gasto mundial.

Además, se han planteado diferentes estrategias de reducción de costes o gestión económica, tanto a nivel hospitalario como regional o incluso nacional, con el fin de incrementar la eficiencia del sistema sanitario. La renegociación de precios, las ofertas económicas públicas mediante compras centralizadas a distintos niveles, las políticas de techo de gasto máximo o políticas de medicamentos genéricos o biosimilares, las controversias generadas sobre la calidad de estos fármacos no basadas o soportadas por la evidencia solamente constituyen una barrera hacia la consecución de la eficiencia.

En resumen, para garantizar la toma de decisiones basadas en criterios de eficiencia se requiere posicionar a los medicamentos en el esquema terapéutico y la evaluación continua de los resultados en salud en población real, es decir, de la eficacia a la efectividad, y optimizar la farmacoterapia, así como del resto de las variables que pueden condicionar la modificación de esta ecuación. La transparencia y objetividad en las decisiones acordadas representan un nuevo reto para las comisiones interprofesionales y multidisciplinarias en los distintos ámbitos y niveles asistenciales, que deberían incorporar evaluaciones económicas y el punto de vista de la sociedad al proceso de toma de decisiones.

La selección y evaluación de medicamentos en las instituciones sanitarias: La Comisión de Farmacia y Terapéutica

Generalmente tras la autorización de un nuevo fármaco por las agencias reguladoras, European Medicines Agency (EMA) o AEMPS, y el establecimiento del precio y condiciones de

dispensación y financiación, la selección de medicamentos es una actividad que se realiza en los niveles de atención sanitaria más cercanos al paciente. Esta selección de medicamentos para un mismo problema de salud está justificada en los hospitales tanto por las diferencias en el perfil de seguridad entre las diferentes opciones terapéuticas y las poblaciones incluidas en los ensayos clínicos como por incrementar la calidad de la farmacoterapia (disminuir la variabilidad terapéutica, promover el conocimiento sobre medicamentos y desarrollo e implantación de políticas de uso racional), así como para facilitar la gestión logística de los medicamentos y la eficiencia²¹. En los hospitales españoles se estima que solamente están presentes entre el 7 y el 10 % de todos los medicamentos autorizados en nuestro país.

La evaluación y selección de medicamentos en los hospitales o instituciones sanitarias se han realizado tradicionalmente de forma interprofesional e interdisciplinar en el marco de la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT), que es el órgano encargado de llevar a cabo la valoración científica de los medicamentos y su empleo tanto en atención especializada como en atención primaria. La CFT se considera el foro donde se definen y se implementan las políticas de medicamentos y donde todos los profesionales relevantes en la toma de decisiones pueden trabajar conjuntamente con el objetivo común de mejorar los resultados en salud. En estos últimos años esta situación está evolucionando hacia la evaluación, e incluso la aprobación o financiación selectiva, de forma centralizada, realizada por comités técnicos a nivel autonómico o nacional, con el objetivo de garantizar la equidad y sostenibilidad de la atención sanitaria pública.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la selección de medicamentos como un proceso continuo, multidisciplinar y participativo, que pretende asegurar el acceso a los fármacos necesarios en un determinado nivel del sistema sanitario, teniendo en cuenta criterios de eficacia, seguridad, calidad y coste, con el objetivo de promover el uso racional de los medicamentos. En el proceso de evaluación de medicamentos en la CFT, aunque el coste en la mayoría de métodos propuestos se considera como un criterio con menor peso o secundario en la toma de decisiones, al igual que la conveniencia, frente a la eficacia y seguridad^{21,22}, siempre ha sido una variable incluida en los informes realizados por la CFT con influencia en la decisión final. Desde 2006, este análisis económico, basado en el cálculo del coste eficacia incremental (CEI) respecto a las alternativas disponibles y del impacto económico presupuestario para el hospital, está normalizado en más del 87 % de las CFT, siguiendo la herramienta metodológica para la elaboración de informes desarrollada por el **Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GÉNESIS)** de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), que se detalla en apartados posteriores de este capítulo²³. Esta metodología también ha sido adoptada como referente por comisiones técnicas de evaluación de medicamentos de algunas Comunidades Autónomas²³.

La CFT habitualmente está formada por profesionales médicos, farmacéuticos, de enfermería y representantes de la dirección del hospital, generalmente sin más especificaciones, por lo

que existe variabilidad entre los servicios clínicos participantes. El servicio de hematología y/o de oncología está representado en la composición de la CFT en todos los hospitales con más de 100 camas²⁴. También pueden eventualmente colaborar los servicios clínicos no representados en la CFT para medicamentos concretos, y todos los servicios participan en el proceso de revisión global anual o bianual previa a la edición de la Guía Farmacoterapéutica (GFT)²⁵. El carácter transversal y continuo en el cuidado del paciente requiere coordinación en los criterios farmacoterapéuticos entre distintos niveles asistenciales en la misma área o departamento sanitario por su impacto tanto en los resultados en salud como económicos (costes directos sanitarios). Así, los profesionales de atención primaria o sociosanitaria se han integrado en la CFT, o bien se han creado otras comisiones interdepartamentales; por ejemplo, CFT de área o Comisión de Uso racional. Se ha propuesto incluir a otros profesionales, como los economistas de la salud, epidemiólogos o bioestadísticos, además de incorporar a representantes que defiendan la perspectiva de la sociedad o de los pacientes²⁶. La incorporación de estos profesionales permite añadir objetividad al proceso y herramientas de la farmacoepidemiología y farmacoeconomía en el proceso de evaluación y toma de decisiones.

La CFT debe disponer de un manual de procedimientos normalizado de trabajo donde se especifique la periodicidad de sus reuniones, funciones y responsabilidades, procedimiento de solicitud de inclusión y modelo de informe de evaluación, entre otros aspectos. Además, debe organizarse y funcionar de forma que se asegure la objetividad y la credibilidad de sus recomendaciones o decisiones, por lo que requiere establecer una política de conflictos de intereses²⁷. En algunos hospitales existen subcomisiones o subcomités interrelacionados con la CFT, que evalúan terapias de alto impacto sanitario o económico, como terapias oncohematológicas, terapias biológicas o infecciosas, entre otras.

Las decisiones y acuerdos la CFT son de carácter asesor, en contraste con otras de ámbito macroeconómico o las realizadas por otras agencias evaluadoras como el NICE, pero refrendadas por la dirección, con impacto en la toma de decisiones del equipo que atiende al paciente mediante recomendaciones basadas en la evaluación crítica de la evidencia científica disponible, rigor metodológico y transparencia.

La inclusión de un medicamento en el hospital no solo implica su disponibilidad para la prescripción. Así, en más del 67 % de los fármacos evaluados las decisiones de la CFT resultan en inclusión en la GFT, pero con criterios o recomendaciones de utilización consensuados según la mejor evidencia disponible, es decir, se posicionan entre las diferentes alternativas con criterios de eficiencia para una situación clínica determinada²⁴, y un tercio se incluyen en protocolos o guías de tratamiento²⁸.

Sin embargo, pese a seguir la mayoría de hospitales la misma metodología, un estudio reciente indica que el 19 % de los informes de evaluación de medicamentos elaborados por distintas CFT diferían en su conclusión final, lo cual refleja la adaptación a los criterios de utilización locales o idiosincrasia propia de cada hospital²⁹.

Las funciones de la CFT no se limitan a decidir la inclusión, con o sin criterios de utilización, o no inclusión de un fármaco, sino que entre sus funciones destacan las que se resumen en la Tabla 1, que se concretan en tareas evaluativas, educativas y formación en el proceso de utilización de medicamentos para los profesionales de su ámbito, y soporte o consultoría para promover la gestión farmacoterapéutica integrada para alcanzar un uso racional de los medicamentos^{21,27,31}. En este último aspecto, en el 70-84 % de los hospitales se han desarrollado programas de intercambio terapéutico consensuado con los servicios clínicos responsables²⁴.

Desde las CFT los farmacéuticos de hospital han generado una cultura entre el resto de profesionales sanitarios que ha introducido la necesidad de evaluar de forma crítica la evidencia disponible y escoger, teniendo en cuenta criterios explícitos (eficacia, seguridad y eficiencia), de entre las diferentes alternativas farmacoterapéuticas aquellas que crea idóneas para la población que atiende. Este proceso se considera un proceso continuo y multidisciplinar, que favorece el trabajo cooperativo activo en la búsqueda de la información, ejercita en la lectura crítica de la literatura biomédica, fomenta el consenso, reduce el grado de incertidumbre en la práctica habitual y proporciona a los prescriptores un instrumento fundamental para optimizar la gestión de la prescripción²¹.

Tabla 1
Funciones de la Comisión de Farmacia y Terapéutica

Asesorar sobre medicamentos al personal sanitario y órganos de dirección
Evaluar y seleccionar los medicamentos con criterios de efectividad, seguridad y coste
Desarrollar, adaptar o adoptar protocolos, guías clínicas en el hospital
Desarrollar un sistema de GFT para la institución y su actualización permanente
Desarrollar e impulsar programas consensuados de intercambio terapéutico
Establecer programas y procedimientos para contribuir al uso seguro y eficiente de los medicamentos
Planificar y desarrollar programas educativos para los profesionales sanitarios en el uso de medicamentos
Participar en actividades de garantía de calidad en la distribución, administración y uso de los medicamentos
Iniciar o dirigir programas de evaluación del uso de medicamentos, analizar los resultados y recomendar las actuaciones destinadas a mejorarlos
Monitorizar e implantar estrategias para prevenir los EM o PRM

La guía farmacoterapéutica (GFT) es el documento que recoge las decisiones, los medicamentos incluidos e información relacionada y la directrices para el uso racional, expresado todo ello en protocolos y criterios explícitos de utilización, resultado del proceso continuo de selección y evaluación de medicamentos realizado en la CFT²⁵. La GFT ha evolucionado con el tiempo desde la selección de medicamentos como un problema logístico y de gestión económica hacia un sistema continuo, dinámico y cooperativo de evaluación y selección con el objetivo de conseguir un equilibrio entre los costes y los cuidados que reciben los pacientes y garantizar el uso seguro y adecuado de los medicamentos³¹, con la meta de una gestión farmacoterapéutica racional frente al control de costes con criterios restrictivos.

Disponer de los protocolos farmacoterapéuticos normalizados y de información relevante (dosis máximas, efectos adversos, interacciones clínicamente significativas, velocidad de administración...) para la práctica asistencial, evaluada y revisada por un grupo de expertos desde diferentes perspectivas, supone una estrategia de calidad para incrementar la seguridad en el proceso de utilización de medicamentos y una herramienta docente para la formación del personal sanitario en farmacoterapia.

La GFT, tradicionalmente en soporte escrito con formato de manual de bolsillo, se adapta a las nuevas tecnologías e incorpora su contenido a los sistemas de información del proceso de utilización de medicamentos, como soporte a la prescripción electrónica, y también asiste en los procesos de validación farmacéutica y administración. Así, la información de medicamentos validada y las recomendaciones consensuadas por el equipo –como individualización posológica por insuficiencias orgánicas o límites de dosis máximas– se incorporan a las alertas definidas por el usuario en los sistemas de información. Los protocolos farmacoterapéuticos normalizados son otra estrategia recomendada para reducir la variabilidad y mejorar la calidad y seguridad en el tratamiento que reciben los pacientes. El cambio de la GFT a soporte electrónico aumenta la rapidez, accesibilidad, difusión, versatilidad y actualización de la información.

La disponibilidad de decisiones a nivel macro, regional o nacional, sobre utilización de medicamentos no resta valor a las CFT, ya que siguen siendo el foro donde definir y consensuar la política de medicamentos del hospital, evaluar y seleccionar fármacos de menor impacto económico o sanitario, así como difundir y revisar los IPT, recomendaciones, directrices o guías autonómicas o nacionales y adaptarlos, si procede, al ámbito local. El reto consiste en evaluar resultados en salud (efectividad y seguridad) en la práctica asistencial real mediante la explotación de datos de los sistemas de información para resolver las incertidumbres y monitorizar la utilización real de los medicamentos e incorporar otros profesionales y la perspectiva de la sociedad a la selección de medicamentos.

El establecimiento de la CFT, la elaboración de guías o protocolos de utilización de medicamentos, el seguimiento y evaluación en la utilización de medicamentos (estudios

de utilización de medicamentos, estudios de farmacovigilancia e informes de gasto, etc.) y desarrollar y actualizar de forma permanente el sistema de guía farmacoterapéutica se enmarcan dentro de las estrategias clave propuestas por distintas organizaciones para optimizar la utilización de los medicamentos y la eficiencia de resultados en salud²⁰.

Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos (GÉNESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

La amplia oferta de medicamentos, muchas veces similares, que presenta el mercado farmacéutico, la elevada presión promocional de la industria farmacéutica y la rapidez con que se van incorporando nuevos fármacos en la terapéutica hacen necesario una selección basada en las evidencias y en los criterios de eficiencia con el fin de asegurar la disponibilidad de los fármacos necesarios en un determinado nivel del sistema sanitario. El proceso de evaluación y selección de medicamentos en los hospitales es clave y estratégico, a la vez que una tarea interdisciplinar y participativa en la que intervienen distintos profesionales, como ya se ha comentado previamente.

Las CFT evalúan críticamente la bibliografía disponible, y de forma dinámica y consensuada entre los agentes implicados se decide qué opción terapéutica se incorpora a la guía y si ello conlleva modificar un protocolo de utilización. La labor común de evaluación de medicamentos realizada por muchos farmacéuticos de hospital de toda España llevó a desarrollar de forma voluntaria una estrategia de colaboración. La presentación oficial del grupo GÉNESIS tuvo lugar en el congreso nacional de la SEFH en septiembre de 2005, definiéndose una metodología común de trabajo y la difusión abierta de los informes de evaluación de medicamentos elaborados por sus miembros. En 2014, integran el grupo más de 85 farmacéuticos especialistas que desarrollan su actividad profesional en hospitales de todo el Estado, y para su organización consta de un grupo coordinador formado por 15 farmacéuticos de hospital²³.

En la página web del grupo (<http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/>) se definen los principios básicos que GÉNESIS considera necesarios para disponer de credibilidad y prestigio entre los profesionales implicados en la evaluación:

“Calidad y rigor científico en el proceso, independencia del entorno promocional, transparencia en el procedimiento de evaluación y difusión de la metodología y de la información elaborada entre los profesionales que, dentro y fuera del hospital, participan en la toma de decisiones sobre el uso de los medicamentos”.

Entre los objetivos generales de este grupo, destacan el desarrollo de herramientas metodológicas y ofrecer la información disponible de forma oportuna en el tiempo con

el fin de facilitar la realización de evaluaciones de calidad como punto de partida para aplicarlos y adaptarlos a cada hospital. El cálculo del impacto presupuestario con datos propios puede ser de utilidad en el proceso de selección de los hospitales españoles. Mediante la colaboración entre diferentes servicios de farmacia se pretende aumentar la eficiencia, la calidad, la rapidez y la objetividad del proceso de selección de medicamentos en los hospitales.

Los instrumentos metodológicos, los modelos de evaluación y el resultado de este grupo de trabajo se ofertan y difunden en la medida en que puedan ser de utilidad para ser aplicados en los diferentes ámbitos en los que la evaluación de medicamentos es de interés. Las conclusiones resultantes de las evaluaciones ofrecen la metodología para que de forma micro, es decir, en cada hospital, o bien de forma macro, a nivel de los organismos responsables de financiación de las Comunidades Autónomas, apliquen su propio análisis farmacoeconómico en función de sus hábitos de utilización. La metodología específica desarrollada por el grupo para facilitar la realización de informes de evaluación mediante la aplicación de procedimientos normalizados ha sido validada por diferentes CFT, comprobando que se adecua a las necesidades de los diferentes tipos de fármacos a evaluar, que es reproducible y aplicable. El modelo de informe de evaluación de nuevos medicamentos desarrollado por GÉNESIS ha sido adoptado como la metodología preferente en el proceso de evaluación de medicamentos en algunas Comunidades Autónomas y servicios de salud (Aragón, Asturias, Cataluña, Baleares, Comunidad Valenciana, Andalucía y Murcia).

Como objetivos de investigación, GÉNESIS se planteó analizar la situación del proceso de evaluación y selección de medicamentos en los hospitales españoles (algunos resultados han sido publicados en distintos artículos)^{24,31-33} y el desarrollo de dos proyectos FIS elaborados siguiendo el método RAND-UCLA³⁴, que combina la mejor evidencia disponible con la participación de expertos e investigadores procedentes de diferentes ámbitos y hospitales: programa MADRE (**M**étodo de **A**yuda para la toma de **D**ecisiones y la **R**ealización de **E**valuaciones de medicamentos) y la nueva herramienta metodológica para la redacción de Guías de Intercambio Farmacoterapéutico. La información detallada está disponible en la siguiente dirección: <http://gruposdetrabaja.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/metprogramaintercambio/index.html>.

Desde el grupo de trabajo GÉNESIS se estudian y proponen a la SEFH gestiones para impulsar la cooperación con los profesionales e instituciones que participan en la autorización y puesta en el mercado de un nuevo medicamento (Agencia Europea de Medicamentos, Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, Servicios de Salud de Comunidades Autónomas) y con las sociedades científicas de otras especialidades, que elaboran y difunden recomendaciones sobre medicamentos (guías de práctica clínica y consensos sobre uso de fármacos), para establecer colaboraciones sobre temas de interés común, así como realizar recomendaciones conjuntas en la elaboración de

documentos y en la toma de decisiones relacionadas con la evaluación y selección de medicamentos, en lo que puede aportar conocimiento específico y criterios independientes del entorno promocional.

Los centros de información y documentación de las Comunidades Autónomas (CADIME, CAVIME, CEVIME, CANM...) también publican informes de evaluación de medicamentos, los clasifican según el grado de innovación terapéutica y realizan recomendaciones de uso, de gran valor por su calidad e objetividad. En los últimos años se han puesto en marcha programas de coordinación entre los diferentes centros desarrollando metodología y criterios comunes para la evaluación de los nuevos fármacos. La creciente implicación entre atención primaria y especializada, junto con el papel del hospital en áreas integradas de salud, abre la expectativa de colaboración. El grupo GÉNESIS se plantea colaborar con dichos centros para el desarrollo de metodología y los modelos de evaluación coordinada de los nuevos fármacos, así como aportar criterios y conocimientos específicos desde la perspectiva del hospital.

Los informes de las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, fundamentados en la aplicación de la medicina basada en la evidencia (MBE), son buenos modelos en cuanto a sistemas de documentación y de metodología para la evaluación de tecnologías. Sus informes se dirigen preferentemente a extraer y recopilar evidencias de tecnologías de las que existe amplia experiencia y bibliografía. En el campo de los nuevos medicamentos, su aportación es menor, pero la colaboración con las mismas ha producido informes de calidad³⁵, y su experiencia puede ser de gran utilidad, por lo que pueden plantearse líneas de colaboración conjunta para el desarrollo de los objetivos del grupo GÉNESIS.

Existen diferentes grupos de farmacéuticos de hospital trabajando en áreas específicas dentro de la SEFH, como el Grupo de Farmacia Pediátrica, el Grupo de VIH, el Grupo Español de Desarrollo de Farmacia Oncológica (GEDEFO) y el Grupo Español de Medicamentos Hemoderivados (GEMEH). Los componentes de estos grupos, por su carácter de expertos en áreas terapéuticas definidas, pueden aportar su experiencia y criterios en el campo de la evaluación. GÉNESIS contacta con dichos grupos para colaborar y compartir el trabajo en este campo.

La exposición pública de los informes GÉNESIS en su web garantiza la transparencia y permite que colectivos profesionales, asociaciones de pacientes o la industria farmacéutica revisen los documentos y formulen las alegaciones que estimen oportunas, que se incorporan al informe junto con la respuesta de los evaluadores, lo que añade credibilidad al proceso de evaluación.

En el año 2010, con el objetivo de avanzar en la cooperación transversal, el grupo GÉNESIS se planteó la redacción de informes de referencia mediante un sistema cola-

borativo. En la página web del grupo de trabajo GÉNESIS de la SEFH se publican informes elaborados por los hospitales que desean compartir su trabajo, siguiendo la metodología del Informe GÉNESIS, así como los que se realizan de forma colaborativa directamente por el propio grupo, que pueden ser empleados como fuente de información de referencia. En 2013 se publicaron aproximadamente unos 50 nuevos informes, diez de los cuales fueron redactados por el procedimiento colaborativo. En esta página se encuentran disponibles más de 1.000 informes de evaluación de medicamentos, de los que al menos un 10 % corresponde a fármacos indicados en procesos hematológicos o en tratamientos de soporte. La Tabla 2 resume los fármacos evaluados y publicados con informes de interés en el área de hematología.

Tabla 2
Fármacos evaluados con metodología GÉNESIS por indicación con utilidad en el ámbito de la hematología con informe público

Principio activo	Indicación
Anagrelida	Trombocitopenia esencial, mielofibrosis y policitemia vera
Aprepitant	Antiemesis postquimioterapia
Anidulafungina	Candidiasis invasiva
Azacitidina	Síndrome mielodisplásico
Bendamustina	LLC
Bendamustina	LNH
	LLC, LNH
	LLC, LNH, MM
Bendamustina+Rituximab	1ª línea tto. LNH indolente (uso FFT)
Bortezomib	Mieloma múltiple 3ª línea
	Mieloma múltiple resistente o refractario
	Mieloma múltiple 1ª línea
	Inducción en pacientes con MM candidatos a auto-TPH
Bortezomib subcutáneo	Mieloma múltiple
Bosutinib y Ponatinib	Leucemia mieloide crónica
Brentuximab Vedotin	LH CD30+ en recaída o refractario y Linfoma anaplásico de células grandes
Caspofungina	Infecciones fúngicas
Citarabina liposomal	Meningitis linfomatosas

Continúa en la página siguiente

Tabla 2 (Continuación)

Fármacos evaluados con metodología GÉNESIS por indicación con utilidad en el ámbito de la hematología con informe público

Principio activo	Indicación
Clofarabina	Leucemia aguda linfoblástica refractaria
Dasatinib	Tto. de primera línea en LMC
Dasatinib/Nilotinib	En primera línea en leucemia mieloide crónica
	LMC Ph+ resistente o intolerante a imatinib
Dasatinib, imatinib y nilotinib	Tto. de primera línea en LMC
Defibrotide	Enfermedad veno-oclusiva hepática grave en el TCPH
Eculizumab	Hemoglobinuria paroxística nocturna
Eltrombopag	Púrpura trombocitopénica idiopática
Eritropoyetina beta metoxipoli-etilenglicol	Anemia en IRC
Eritropoyetina theta	Anemia en IRC, reducción de transfusiones en anemia por QT
Eritropoyetina zeta	Anemia por QT
Factor VIIIr Eptacog	Hemorragia masiva
Filgrastim biosimilar	Profilaxis neutropenia febril por QT
Fosaprepitant	Prevención de náuseas y vómitos por QT altamente emetógena
Glucarpidasa	Intoxicación por metrotexate en insuficiencia renal
Hierro carboximaltosa	Déficit de hierro en intolerancia oral
Ibritumomab	LNH folicular de células B CD20+
Inmunoglobulina inespecífica 10 %	Varios
Inmunoglobulina vía sc	Varios
Lenalidomida	2ª línea en MM (pacientes no candidatos a trasplante)
	Mieloma múltiple en recaída o refractario
	S. Mielodisplásico
	S. Mielodisplásico 5q-
Micafungina	Candidiasis invasiva o profilaxis
	Candidiasis invasiva en el recién nacido y en pacientes pediátricos inmunodeprimidos

Continúa en la página siguiente

Tabla 2 (Continuación)

Fármacos evaluados con metodología GÉNESIS por indicación con utilidad en el ámbito de la hematología con informe público

Principio activo	Indicación
Nelarabina	Leucemia aguda linfoblástica refractaria
Nilotinib	LMC ph+ resistente o intolerante a imatinib
Palifermina	Mucositis
Palonasetron	Profilaxis náuseas y vómitos por quimioterapia
Pegfilgrastim	Neutropenia por quimioterapia
	Neutropenia por QT y NP febril en tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (excepto LMC y SMD)
Plerixafor	En movilización de progenitores hematopoyéticos
	Movilización de progenitores hematopoyéticos en < 18 años (FFT)
Pomalidomida	Mieloma múltiple
Posaconazol	Infección fúngica invasiva: profilaxis y tratamiento
	Profilaxis infección fúngica neutropénicos
Protrombina complejo	Déficit factores de coagulación Corrección rápida del déficit de factores de coagulación dependientes de la vitamina K
Rasburicasa	Síndrome de lisis tumoral Tratamiento y profilaxis de la hiperuricemia aguda
Rituximab	Linfoma folicular/mantenimiento
	LLC primera línea
Romiplostim	Púrpura trombocitopénica idiopática en menores de 18 años (FFT)
	Púrpura trombocitopénica idiopática refractaria a corticoides
Romiplostim y Eltrombopag	Púrpura trombocitopénica idiopática refractaria a corticoides
Tinzaparina	Profilaxis y tratamiento de enfermedad tromboembólica venosa
	Embarazo
Temsirolimus	Linfoma de células de manto
Warfarina	Anticoagulantes orales

Informes de evaluación de medicamentos: programa MADRE del grupo GÉNESIS³⁶

En el año 2005 se puso en marcha el programa MADRE (**M**étodo de **A**yuda para la toma de **D**ecisiones y la **R**realización de **E**valuaciones de medicamentos) con el objetivo de facilitar la **realización de informes de evaluación de una forma ordenada y sistemática**, definiendo para cada una de las fases de la evaluación la metodología más adecuada. Supuso un cambio profundo en la elaboración de informes por la CFT y el paso hacia la normalización y la adopción de las herramientas de la medicina basada en la evidencia para la toma de decisiones.

En su cuarta versión (MADRE 4.0), incorpora mejoras con base en la experiencia y la participación de expertos en metodología y evaluación. Consta básicamente de un modelo estructurado de informe de evaluación y de una aplicación informática con instrucciones y procedimientos que actualmente constituye el sistema de referencia empleado por una elevada proporción de los hospitales españoles y por centros de documentación y evaluación de medicamentos de servicios de salud y Comunidades Autónomas²³.

El programa MADRE asiste o guía en la elaboración de informes de evaluación y ofrece las herramientas metodológicas más adecuadas al área que se está analizando. Entre los criterios que se deben tener en cuenta para incorporar un nuevo fármaco figuran el valor terapéutico y el beneficio clínico incremental junto con el valor social y los criterios de coste-efectividad, siempre teniendo en cuenta si existe alternativa en el mercado y en las guías clínicas utilizadas, es decir, selección basada en la evidencia y en criterios de eficiencia²³.

El resumen del modelo de informe de evaluación base del programa MADRE 4.0 se recoge en la Tabla 3. El programa ofrece un modelo o formulario base del informe de evaluación con diferentes secciones y sus espacios en blanco y desarrolla cada uno de los apartados e instrucciones, con acceso mediante vínculos a algoritmos, fórmulas para cálculo, enlaces a fuentes externas de Internet, etc. Para cada uno de las secciones se dispone de instrucciones e información de ayuda. A la misma se accede por un hipervínculo del programa Word.

Los apartados "5. Evaluación de la eficacia" y "6. Evaluación de la seguridad" son los puntos clave para cuantificar la eficacia del fármaco y su relación beneficio/riesgo. En esta versión, el programa incorpora mejoras en el análisis de la evidencia mediante la inclusión de variables binarias tiempo-dependientes (análisis de supervivencia), programas de cálculo para la elaboración propia de comparaciones indirectas y obtención de NNT (número de pacientes que es necesario tratar) y la Guía de Alternativas Terapéuticas Equivalentes (Guía ATE).

¹ <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>.

Tabla 3

Áreas evaluadas en el informe normalizado modelo GÉNESIS y herramientas de la MBE

ENCABEZAMIENTO
1. IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME
2. SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN
3. ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y PROBLEMA DE SALUD
3.1 Área descriptiva del medicamento
3.2 Área descriptiva del problema de salud
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares
4. ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA
4.1 Mecanismo de acción
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación
4.3 Posología, forma de preparación y administración
4.4 Utilización en poblaciones especiales
4.5 Farmacocinética
5. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos
TABLA 1.1.a Variables binarias
TABLA 1.1.b Variables binarias. Análisis de no inferioridad
TABLA 1.2 Variables continuas
TABLA 2 Variables <i>time to event</i>
TABLA 2.1 Variables <i>time to event</i> . HR y RRR instantáneo
TABLA 2.2.a Variables <i>time to event</i> . RAR y NNT a un tiempo determinado
TABLA 2.2.b Variables <i>time to event</i> . Obtención de NNT/RAR a partir de HR
TABLA 2.3 Variables <i>time to event</i> . Media/na del tiempo de supervivencia
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Continúa en la página siguiente

Tabla 3 (Continuación)

Áreas evaluadas en el informe normalizado modelo GÉNESIS y herramientas de la MBE

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios
B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital
C. Relevancia clínica de los resultados
C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica
C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica
C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas
5.3.b Comparaciones indirectas (CI)
5.3.b.1 Comparaciones indirectas publicadas
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia
5.4 Evaluación de fuentes secundarias
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos
6.2 Ensayos clínicos comparativos
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales
7. ÁREA ECONÓMICA
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental
EJEMPLO: Tabla con costes asociados sacados de los datos del ensayo clínico
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI)
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de atención primaria
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

Continúa en la página siguiente

Tabla 3 (Continuación)

Áreas evaluadas en el informe normalizado modelo GÉNESIS y herramientas de la MBE

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA
8.1 Descripción de la conveniencia
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento
9. ÁREA DE CONCLUSIONES
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas
9.2 Decisión
9.3 Condiciones de uso (solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)
9.4 Plan de seguimiento
ANEXOS
ANEXO A Fuentes de información y búsqueda bibliográfica
ANEXO B Información complementaria
ANEXO B1. Bases para la evaluación de la eficacia
ANEXO B2. Validez interna de un ensayo clínico
ANEXO B3. Colaboración Cochrane
ANEXO B4. La equivalencia terapéutica. Concepto

La evaluación económica en el informe GÉNESIS se basa en estimar el coste eficacia incremental, es decir, cuántos recursos adicionales deberán aportarse por cada unidad adicional de eficacia¹². Deben considerarse tanto el coste global como el uso de recursos no farmacológicos importantes. Generalmente en el informe GÉNESIS publicado se emplea el precio venta laboratorio y posteriormente cada evaluador puede incorporar los precios ofertados para la toma de decisiones de la institución.

Para ilustrar el contenido del programa, en la Tabla 4 se muestra una lista correspondiente a la comparación de costes del tratamiento evaluado frente a una alternativa en la indicación objeto del estudio. Pueden existir costes directos asociados al tratamiento que no se incluyen en la evaluación.

El siguiente paso, una vez evaluados los costes de cada alternativa, consiste en calcular el coste eficacia incremental (CEI) basándose en los costes de adquisición y datos de eficacia de un ensayo clínico (NNT y sus IC 95 %). Se debe aplicar un análisis de sensibilidad y estimar qué límites son válidos o esperables según los cálculos realizados.

Tabla 4

Tabla correspondiente a la comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas disponibles

GÉNESIS-SEFH		Programa MADRE versión 4.0		
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental				
Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	Medicamento			
	Medicamento A Presentación	Medicamento B Presentación	Medicamento C Presentación	
Precio unitario (PVL + IVA) *				
Posología				
Coste día				
Coste tratamiento completo o tratamiento/año				
Costes directos asociados **				
Coste global *** o coste global tratamiento/año				
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia				
<p>* Se refiere al coste de la forma farmacéutica (vial, jeringa, comprimido...). Para informes de un hospital, valorar precio del medicamento según ofertas, precios de acuerdo marco, concurso centralizado, etc. En medicamentos de uso en el medio ambulatorio, prescripción habitual por receta, emplear el PVP+IVA.</p> <p>** Costes directos asociados: son costes que podemos considerar además del coste del medicamento estudiado. Por ejemplo, otros medicamentos adicionales requeridos, pruebas de monitorización y laboratorio, pruebas de cribado (farmacogenética, biomarcadores...), material de infusión o manejo de complicaciones. Se tendrán en cuenta cuando sean relevantes.</p> <p>*** Suma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados. En oncología, el coste global se calculará según la media del número de ciclos recibidos (mediana si media no disponible) hasta progresión con cada medicamento.</p> <p>**** Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado.</p>				

Para comparar el coste-efectividad incremental derivado de la aplicación de diferentes terapéuticas cuyos datos de eficacia se miden en variables también diferentes se tiene que usar una variable de resultados en salud que a la vez recoja todos los resultados en salud y que sea común a todos los campos de la salud. Dicha variable son los años de vida ajustados de calidad (**AVAC**, QALY en inglés). Cuando no se dispone de ella, se utilizan otras variables –por ejemplo, los **años de vida ganados**–, pero esta unidad tiene la desventaja de no incorporar un resultado en salud de los pacientes como es la calidad de vida. El resultado final de los estudios de coste-utilidad en que se comparan

dos opciones suele presentarse en forma de ganancias en AVAC, aumento en costes y valor resultante del CEI: euros/AVAC.

La Tabla 5 muestra la información correspondiente al coste eficacia incremental (CEI) según los estudios publicados. Igualmente se pueden utilizar *abstracts* o *posters* de congresos, no solamente artículos científicos.

En la Tabla 6 se muestra cómo se deben recoger los cálculos de CEI para variables continuas y variables binarias estratificados por subgrupos.

A continuación se calcula el impacto económico y los beneficios clínicos esperados, estimando el número de pacientes candidatos al tratamiento durante un periodo de tiempo determinado, por ejemplo, un año, según la estimación indicada en la solicitud de inclusión, junto con las indicaciones y condiciones de uso previstas. Así se obtienen el gasto adicional previsto en el centro a partir de la introducción de un nuevo fármaco y los beneficios esperados en salud durante ese mismo periodo.

La Tabla 7 presenta la estimación del número de pacientes por año candidatos al tratamiento en el centro, coste estimado anual y unidades de eficacia anual.

El último paso consiste ya en la elaboración de las conclusiones y el posicionamiento terapéutico considerando todas las evidencias y la información expuesta en los apartados anteriores del informe y plasmarlos en una decisión final o propuesta: incluir, incluir con condiciones de uso, no incluir, definirlo como equivalente terapéutico.

En el caso de inclusión, se pasa a establecer el lugar que ocupa en la terapéutica y definir condiciones de uso considerando los siguientes puntos:

- Identificar el lugar en la terapéutica.
- Ventajas que aporta el nuevo fármaco.
- Subgrupos en los que aporta ventajas.
- Contraindicaciones, interacciones, alergias.
- Falta de respuesta al fármaco de primera elección.
- Beneficio-riesgo por subgrupos.
- Comodidad para el paciente, posología que facilite la adherencia.
- Impacto económico de la incorporación del nuevo fármaco.

Informes de evaluación de medicamentos por organismos oficiales

La estructura descentralizada de prestación de servicios sanitarios en España motiva que, al ser los servicios de salud de las Comunidades Autónomas (CCAA) los organismos

Tabla 5

Tabla correspondiente a la eficacia incremental en base a estudios publicados

GENESIS-SEFH		Programa MADRE versión 4.0	
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados			
Se dispone de xx estudios farmacoeconómicos publicados, de los cuales xx comparan el fármaco evaluado con placebo y xx con el fármaco xx. De estos xx son estudios de coste-efectividad (ref ...) y xx estudios de otro tipo; especificar (ref ...) Utilizar una tabla para cada estudio.			
Referencia			
<ul style="list-style-type: none"> • Tipo de estudio • Fuente de datos: ensayo clínico, estudio observacional, modelo de Markov... • Perspectiva • Población del escenario base (datos clínicos del ensayo x) • Variables principales de resultado • Horizonte temporal • Costes incluidos en el estudio • Cálculo de costes (GRD, e-Salud...) • Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud • Valores de utilidad considerados • Análisis de sensibilidad • Conflicto de interés 			
Costes (1)	Fármaco A	Fármaco B	Incrementos (2)
Coste del fármaco (3)	xx €	xx €	Coste incremental del fármaco xx €
Coste total del paciente (4)	xx €	xx €	Coste incremental por paciente xx €
Efectos (1)	Fármaco A	Fármaco B	Incrementos (2)
AVG ganados	xx AVG	xx AVG	Incremento AVG por paciente xx AVG
AVAC ganados	xx AVAC	xx AVAC	Incremento AVAC por paciente xx AVAC
Utilidad calculada (5)	xx	xx	-
Ratio de coste efectividad incremental (1)			CEI
Caso base			€ / AVG o € / AVAC
Otros escenarios de interés			€ / AVG o € / AVAC
<p>(1) Presentar los datos expuestos en la publicación. Si en las publicaciones se dispone de otro tipo de resultados o evaluaciones, la tabla se adaptará a los mismos.</p> <p>(2) Diferencia entre fármaco A y fármaco B.</p> <p>(3) Coste del tratamiento con el fármaco de estudio y con el fármaco de referencia presentados en el estudio.</p> <p>(4) Coste global de los recursos de cada opción presentado en el estudio.</p> <p>(5) Relación AVAC/AVG.</p>			

Tabla 6
Tabla correspondiente al coste eficacia incremental (CEI)

GÉNESIS-SEFH				Programa MADRE versión 4.0			
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios							
Coste eficacia incremental (CEI). Variables continuas							
		Variable evaluada	Eficacia de A	Eficacia de B	Diferencia de eficacia (IC 95 %)	Coste incremental	CEI (IC 95 %)
Ref. x	Principal		Ef A unidades	Ef B unidades	$Ef A - Ef B = D$ (D inf-D sup)	A-B	$(A-B) / D$ $(A-B) / D inf$ $(A-B) / D sup$
	Subgrupo 1						
	Subgrupo 2						
Ref. y	Principal						
	Subgrupo 1						
	Subgrupo 2						
Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y las de coste incremental o diferencial, del apartado 7.1							
Interpretación: según los datos del estudio xx y el coste del tratamiento, por cada año de vida ganado (etc.) el coste adicional estimado es de xx €, aunque también es compatible con un CEI entre xx € y xx €.							
Coste eficacia incremental (CEI). Variables binarias							
Ref.	Tipo de resultado	Variable evaluada	Medicamento con que se compara		NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC 95 %)
Ref. x	Principal	xxxx	xxxx		N (Ninf-Nsup)	(A-B)	$(A-B) \times N$ $(A-B) \times N inf$ $(A-B) \times N sup$
	Subgrupo 1						
	Subgrupo 2						
Ref. y	Principal						
	Subgrupo 1						
	Subgrupo 2						
Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado en el apartado 5.2 y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1							

Tabla 7

Tabla de la estimación del número de pacientes por año candidatos al tratamiento en el centro, coste estimado anual y unidades de eficacia anual

GÉNESIS-SEFH		Programa MADRE versión 4.0		
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital				
En caso de variables binarias:				
Estimación del número de pacientes por año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
A	B	C	A x B	A / C
Nota: pueden añadirse más filas para expresar los resultados por subgrupos de pacientes o si se restringen las condiciones de uso. En este caso, serán diferentes el número anual de pacientes, el NNT y, por tanto, el impacto económico anual y las unidades de eficacia anuales.				
En caso de variables continuas:				
Estimación del número de pacientes por año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
A	B	D unidades	A x B	A x D
Nota: pueden añadirse más filas para expresar los resultados por subgrupos de pacientes o si se restringen las condiciones de uso. En este caso serán diferentes el número anual de pacientes, la diferencia de eficacia y, por tanto, el impacto económico anual y las unidades de eficacia anuales.				

mos que hacen frente al gasto farmacéutico, se encuentren altamente interesados en adoptar medidas orientadas a su contención, dado el creciente impacto que este tiene en los presupuestos sanitarios. Por ello, entre otras iniciativas, han estado interesados en establecer sistemas de selección de medicamentos de forma centralizada o sistemas de financiación selectiva en el ámbito de sus competencias³⁷.

En las CCAA ha habido una creciente regulación y creación de centros de documentación y de comisiones técnicas orientadas a la evaluación y selección de fármacos, aspecto que se ha intensificado durante los últimos años con la publicación de nuevas normativas. Sin embargo, el hecho de tener nula capacidad de decisión sobre la autorización y relativa sobre la financiación y condiciones de prescripción dificulta que las

CCAA puedan implantar de forma eficaz una política de medicamentos con criterios de racionalidad y eficiencia.

Las restricciones presupuestarias impuestas por la Unión Europea (UE) y los organismos financieros internacionales para reducir el déficit público limitan los presupuestos sanitarios de las CCAA. Las iniciativas llevadas a cabo desde las CCAA o instituciones sanitarias dirigidas a limitar la oferta mediante una selección de la prestación de servicios financiadas con fondos públicos mediante criterios de eficiencia han sido criticada con el argumento de que reducen la calidad de los servicios en detrimento de la salud; además, si estas decisiones no se adoptan de forma homogénea en el Estado español, pueden originar desigualdades territoriales y los consiguientes agravios comparativos. El Gobierno español, en sintonía con los países de su entorno económico y social, recogió en el Real Decreto-ley 16/2012 de 20 de abril³⁸ tanto la financiación selectiva de medicamentos como la vinculación de esta decisión de financiación a, entre otros factores, la evaluación económica ("análisis coste-efectividad y de impacto presupuestario")³⁹. En 2013 se creó un nuevo organismo de ámbito nacional, encargado de elaborar los denominados Informes de Posicionamiento Terapéutico, en el que participan representantes de las 17 CCAA, de la Agencia Española del Medicamento y del Ministerio de Sanidad⁴⁰. En el mismo colaboran un gran número de farmacéuticos de hospital aportando sus conocimientos metodológicos para la elaboración de informes de los nuevos medicamentos, de los cuales se espera que sean una referencia y un apoyo sustancial para las comisiones evaluadoras del resto de niveles asistenciales²³.

Para actuar de soporte a la toma de decisiones de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos se creó, en primer lugar, el Comité Asesor de la Prestación Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud y, posteriormente, se avanzó la creación de una Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (REAETS), formada por las ya existentes en las CCAA. El grupo GÉNESIS apoya al proceso actual encaminado a definir el posicionamiento terapéutico de los medicamentos de forma única centralizada en el Sistema Nacional de Salud mediante criterios objetivos, transparentes y basados en la evidencia.

Pero a juicio de GÉNESIS, actualmente los informes de posicionamiento terapéutico del Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad adolecen de algunas limitaciones que los separan de los grupos de informes "evaluativos":

- Falta de análisis crítico de la evidencia; además de describir los ensayos clínicos pivotaes, se requiere valoración crítica de la metodología de los resultados.
- Ausencia de evaluación económica, se ignora el coste-oportunidad de los nuevos fármacos y no se priorizan las intervenciones más eficientes. Si estos informes pueden ser de referencia para la fijación de precios, es relevante incluir estos aspectos.
- Transparencia, posibilidad de que desde distintos ámbitos pueden participar y opinar sobre la evaluación del medicamento.

El grupo **GÉNESIS** de la SEFH, cuyas actividades y metodología, basadas en la transparencia del proceso de elaboración de informes, se han difundido en su página web de acceso libre y han llevado a su divulgación entre otros colectivos y al reconocimiento de su valor, ha solicitado formalmente ser considerado junto a la REAETS como copartícipe en la evaluación de medicamentos⁴¹.

En este documento la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria desea expresar:

- Su firme apoyo tanto al desarrollo de estrategias de financiación selectiva como a las de fijación de precios que estén basadas en procedimientos transparentes y en criterios objetivos de evaluación, entre ellos, criterios de coste-efectividad.
- La necesidad de armonizar esta iniciativa con la actividad llevada a cabo en los hospitales por las Comisiones de Farmacia y Terapéutica y con las distintas iniciativas autonómicas.
- El ofrecimiento del colectivo de farmacéuticos de hospital como profesionales con capacitación específica y experiencia contrastada para participar en aquellos órganos técnicos que se determinen para el desarrollo de políticas de financiación selectiva en nuestro país, poniendo a disposición las herramientas metodológicas desarrolladas en los hospitales en los últimos años.

Para la SEFH un esquema lógico de este proceso debería arrancar con un informe de utilidad terapéutica elaborado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como puerta de entrada al mecanismo de evaluación. Posteriormente, a la hora de decidir la financiación o no de un medicamento y para fijar su precio, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, a través de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM), podría adoptar las decisiones relativas a estos aspectos con ayuda del informe GÉNESIS, de forma que se aúnen los esfuerzos de los distintos profesionales implicados en la evaluación de los nuevos medicamentos para mejorar así la eficiencia del proceso.

Estrategias para alcanzar la eficiencia en la utilización de medicamentos

Las estrategias para alcanzar la eficiencia en la utilización de medicamentos se dirigen a optimizar los resultados clínicos de la farmacoterapia o a reducir los costes asociados, es decir, a modificar los parámetros que influyen en la relación de coste-efectividad incremental. De entre estas, se considera que las orientadas a mejorar los resultados terapéuticos clínicos son las que tienen mayor impacto a largo plazo en aumentar la eficiencia en la atención sanitaria frente a las dirigidas al control de costes, aunque son más complejas de implantar al requerir formación en medicina basada en la evidencia, implantar una cultura de gestión clínica integrada mediante equipos multidisciplinares coordinados y medir los resultados en salud en la práctica asistencial, con las dificultades

ya comentadas. Sin embargo, algunas de estas últimas, como el copago, también tienen influencia en los resultados terapéuticos, como la adherencia al tratamiento.

Según un informe realizado por la OMS, **optimizar el tratamiento farmacológico de los pacientes** podría mejorar la atención sanitaria más que incorporar costosas innovaciones tecnológicas²⁰ por su impacto en mejorar los resultados en salud y reducir áreas de ineficiencias existentes, como el incumplimiento terapéutico o dosis no individualizadas a las características de los pacientes (por ejemplo, insuficiencia renal) o utilización fuera de indicación autorizada con escasa evidencia científica. Recientemente el IMS (Institute for Healthcare Informatics) ha identificado una oportunidad para ahorrar hasta el 8 % (200.000 millones de dólares) del gasto sanitario en Estados Unidos mediante el uso responsable de los medicamentos¹⁹. De entre todas las actuaciones analizadas en este informe, aumentar la adherencia puede representar una contribución al ahorro en costes sanitarios superior al 50 %. Además, se considera que es el factor modificable más importante que compromete los resultados en los tratamientos instaurados^{19,42}. Otras estrategias identificadas que contribuyen a la reducción del gasto en medicamentos son: promover el uso racional de la utilización de antibióticos, prevenir los errores de medicación, la conciliación de tratamientos en población geriátrica y no demorar en el tiempo la instauración de prácticas de tratamiento basadas en la evidencia (por ejemplo, anticoagulación en FA para prevención de ictus), y políticas de genéricos.

Un porcentaje en aumento de los nuevos antineoplásicos se administra vía oral y representa hasta el 30-50 % de los fármacos en investigación en las carteras de desarrollo de la industria¹. Estos medicamentos son prescritos desde atención especializada y dispensados en las unidades de atención de pacientes externos de los servicios de farmacia. Las variables farmacoterapéuticas que influyen en la adherencia (número de dosis por día, administración en relación con las comidas, entre otras) se enmarcan dentro de los criterios menores (adecuación o conveniencia) analizados en el proceso de evaluación y selección de medicamentos por la CFT. Las opciones terapéuticas que simplifiquen el plan de dosificación y las intervenciones educativas se encuentran entre las propuestas para mejorar la adherencia. La adherencia a los tratamientos requiere compromiso y responsabilidad del paciente o cuidador. Así, la falta de adherencia al fármaco resulta en menor porcentaje de respuestas completas y mayores costes globales sanitarios^{18,43}.

La monitorización farmacocinética de fármacos es otra herramienta para evaluar la adherencia al tratamiento, así como detectar posibles interacciones o necesidad de individualización posológica, que contribuye a garantizar la respuesta y la seguridad del tratamiento administrado al paciente. Algunos antineoplásicos orales presentan individualizaciones de dosis en función de los polimorfismos asociados a los enzimas metabolizadores, por lo que identificar metabolizadores lentos o ultralentos, previamente al inicio de la terapia, previene la exposición a dosis potencialmente tóxicas en el paciente.

Los errores de medicación, prevenibles por definición, y los problemas relacionados con los medicamentos representan otras áreas de ineficiencia que aumentan los costes asociados a la atención sanitaria (estimado en 20.000 millones en Estados Unidos) al comprometer la calidad del tratamiento y la seguridad de los pacientes, además de incrementar los costes en atención sanitaria. Por lo tanto, su prevención es una oportunidad para reducir los resultados económicos de la atención sanitaria¹⁹. La normalización de procesos, implantar tecnologías de la información y comunicación (TIC) –como la prescripción electrónica y códigos de barras– y centralizar la dispensación o elaboración de medicamentos, que permite optimizar la utilización de viales o reutilizar preparaciones aplicando criterios de calidad, son actuaciones recomendadas para minimizar el riesgo de fallos en el proceso de utilización de medicamentos e incrementar la seguridad y eficiencia en dicho proceso⁴⁴.

Si en el proceso de posicionamiento terapéutico los fármacos disponibles evaluados para un problema determinado de salud no presentan diferencias significativas en las variables de eficacia o en el perfil de efectos adversos, pueden considerarse como equivalentes terapéuticos, que también representan una oportunidad para conseguir resultados en salud de los tratamientos a menor coste.

Otra medida prioritaria consiste en **investigar y evaluar los resultados en salud** derivados de los tratamientos en la práctica asistencial. Además, también es una de las estrategias con mayor impacto para identificar áreas de ineficiencia o sobreutilización de los medicamentos y adoptar las medidas correctoras necesarias⁴⁵. Los resultados clínicos en salud de las distintas opciones farmacoterapéuticas se derivan de los ensayos clínicos publicados, evaluados, por tanto, en situaciones ideales y no en la práctica clínica habitual, por lo que en la mayoría de casos se extrapola la eficacia a la población real, que no siempre cumple los criterios de inclusión de los que se deriva el ensayo pivotal. Asimismo, los tiempos de seguimiento son limitados, por lo que la información disponible sobre utilización de prescripción real, efectividad y la seguridad, especialmente a largo plazo, es limitada en el momento de evaluar y seleccionar al fármaco.

En este escenario surgen los acuerdos de riesgo compartido por la necesidad de compartir riesgos y beneficios derivados de la incertidumbre en el impacto económico y los resultados clínicos en salud de los tratamientos en población real. Así, por una parte, el financiador público de la prestación sanitaria desea conocer la efectividad y patrones de utilización de los fármacos y pagar de forma selectiva a los pacientes que se benefician del fármaco, y, por otra, la industria desea garantizar el retorno de la inversión frente a la posibilidad de exclusión de la financiación o de la GFT. Por tanto, ambas partes consiguen beneficios y comparten riesgos. Estos acuerdos se formalizan en un convenio contractual entre ambas partes, bien a nivel macro o hospitalario, que debe ser transparente para todos los servicios implicados y riguroso, y sus resultados deben reevaluarse por un equipo independiente a corto plazo (idealmente, < 1 año)⁴⁶. Estos acuerdos basados en resultados clínicos son complejos, ya que requieren definir de forma explícita cómo

medir los resultados (efectividad, calidad de vida o económicos) durante el seguimiento del paciente, pero se sitúan entre las mejores opciones para hacer compatible la innovación y la sostenibilidad. Otros acuerdos de riesgo compartido basados en resultados financieros, como la modificación o reducción del precio en función de la consecución de objetivos acordados en volumen de ventas, son más simples de implantar en la práctica.

Otra línea de trabajo en investigación va dirigida a proponer estudios desde las instituciones académicas o grupos cooperativos para responder a las incertidumbres terapéuticas, por ejemplo, escasez de estudios comparativos directos entre opciones terapéuticas para el mismo problema de salud¹⁰, o bien identificar subgrupos de pacientes o biomarcadores predictivos de respuesta o pronósticos, o desarrollar aproximaciones para la individualización posológica del tratamiento que maximicen los beneficios clínicos de los tratamientos^{47,48}. Además, se han de investigar y evaluar resultados humanísticos, como calidad de vida, o económicos para la toma de decisiones. La mayoría de la investigación está dominada y financiada por la industria⁸, y el elevado precio de estas terapias y el número de pacientes necesarios para los estudios comparativos constituyen una barrera para la realización de estudios independientes al requerir inversiones económicas inasumibles para el promotor, estimados en 1.500 o 1.800 millones de dólares, por lo que una alternativa sería promover estudios o ensayos clínicos en colaboración conjunta con la industria¹⁰.

En nuestro país, los estudios publicados que incorporan evaluaciones farmacoeconómicas, a pesar de experimentar un aumento en los últimos años, todavía son escasos en la literatura biomédica. En su mayoría son estudios de coste-efectividad y no están exentos de sesgos o conflictos potenciales de intereses. Además, los resultados pueden ser contradictorios en función de la perspectiva del análisis (sociedad o hospital), inmadurez de la información o de los resultados en práctica real^{7,10}. Sin embargo, en más del 84 % de los trabajos evaluados se hacían recomendaciones orientadas a la toma de decisiones⁷.

Otra estrategia para alcanzar la eficiencia es la **gestión clínica integrada**, trabajar en equipos de forma conjunta y coordinada para desarrollar guías de práctica clínica con corresponsabilidad en las decisiones y en los resultados en salud. Esto demanda un cambio cultural y no impositivo para la toma de decisiones compartidas⁴⁶. En este sentido las gerencias de área integradas permiten alinear objetivos e implantar las políticas, guías y protocolos comunes en toda el área sanitaria.

Por último, son claves la **formación continuada y la educación de los profesionales y los pacientes** tanto en farmacoterapia y proceso de utilización de los medicamentos como en farmacoeconomía. Disponer de información económica comparada entre distintas alternativas se considera fundamental en los países con sanidad privada para incorporarla en la información que se provee al paciente al plantear las distintas opciones de tratamiento, ya que es el paciente el que financia hasta el 20 % del precio final del

fármaco antineoplásico, y esto se ha asociado con problemas de adherencia¹⁸. Además, se ha propuesto que los hospitales trabajen conjuntamente con la industria farmacéutica para la formación de los profesionales de salud.

Las medidas de contención del gasto en medicamentos tienen un papel limitado si no se acompañan de otras actuaciones coordinadas dirigidas a optimizar la calidad de la farmacoterapia, pero presentan resultados a corto plazo y pueden modificar el posicionamiento terapéutico o la propuesta final de un informe de evaluación, condicionada a posibles cambios si se modifica el precio y/o las condiciones de financiación.

Así, entre las distintas propuestas destacan tanto a nivel hospitalario como autonómico, o incluso nacional, las renegociaciones de precios, los contratos de riesgo compartido basados en resultados financieros, ya comentados, las compras de medicamentos centralizadas, las estrategias de techo máximo de gasto y las políticas de genéricos y biosimilares. Asimismo, sería deseable la revisión de precios de forma centralizada si las asunciones en las que se basa el cálculo del precio final se modifican y se ha superado el retorno de la inversión previsto⁴.

Las primeras medidas de ámbito de aplicación nacional de reducción de precios, exclusión de medicamentos de la financiación pública y la modificación en el sistema de **copago** o aportación que realiza el usuario han generado resultados económicos en la contención del gasto en medicamentos a corto plazo en la atención no especializada, pero se estima que su implantación en los hospitales presenta un impacto en la financiación del hospital inferior al 1 %, además de problemas de aplicabilidad al no presentar el sistema público estructuras de cobro para los pacientes⁴⁹. El principal riesgo asociado al copago es su impacto negativo en la adherencia a los tratamientos. De hecho, se ha estimado que entre el 50-70 % de los pacientes abandonan el tratamiento con antineoplásicos orales por motivos económicos⁵⁰. Además, en los países con financiación privada se considera un nuevo factor relevante en la toma de decisiones sobre el tratamiento por parte del paciente, especialmente importante en los antineoplásicos orales, ya que es quien asume parte del coste, por lo que se recomienda incluir estos aspectos económicos en la información que se proporciona al paciente, como ya se ha comentado.

La renegociación de precios es una estrategia de gestión económica utilizada por los hospitales para fijar acuerdos con los proveedores en condiciones exclusivas cuando existen distintas alternativas terapéuticas para la misma indicación. También las **compras centralizadas** a nivel autonómico logran mejoras en los precios a pagar por el sistema sanitario.

Otra medida de control de gasto consiste en establecer un **techo máximo de gasto** asumible para la institución, bien en volumen, pactando un número máximo de tratamientos previstos durante un periodo de tiempo, o bien en costes por medicamentos,

estableciendo un precio máximo para el medicamento para su inclusión en GFT o incluso su financiación por el sistema.

Las **políticas de genéricos y biosimilares** se basan en la premisa de igualdad de eficacia y seguridad poblacional de estos respecto a los fármacos originales o innovadores. Por tanto, en la evaluación económica el análisis que se aplica es el de minimización de costes al tener ambas alternativas resultados en salud sin diferencias clínicamente relevantes. Los genéricos representan un porcentaje que va en aumento del total de medicamentos utilizados y son una de las medidas identificadas con impacto para reducir los costes en medicamentos¹⁹. Los biosimilares son fármacos de biotecnología, que han demostrado en ensayos clínicos fase 3 tanto la eficacia como la seguridad respecto al medicamento biológico innovador de referencia tras la expiración de la patente. Sin embargo, no han estado exentos de controversia tanto por parte de las asociaciones científicas como por la industria farmacéutica, si bien es cierto que cabría diferenciar entre situaciones de tratamiento crónico *versus* las de tratamiento agudo, así como situaciones puntuales en pacientes individuales. La introducción en el mercado de otras moléculas biotecnológicas, como las eritropoyetinas alfa y beta, y posteriormente la darbepoetina supuso un intercambio entre ellas en la práctica clínica asistencial sin generar la polémica suscitada con los biosimilares.

Todas estas estrategias de contención de costes conllevan riesgos asociados, ya que se considera que pueden comprometer la investigación por parte de los laboratorios farmacéuticos al centrar sus actuaciones en medidas para asegurar beneficios económicos, como producir genéricos o fármacos *me too*, o para buscar nuevas indicaciones o nuevas vías de administración con el fin de mantener la exclusividad del mercado más que invertir en investigar en nuevos fármacos innovadores. En la actualidad, existen en investigación más de 50 inhibidores de tirosin kinasa, fármacos *me too* de terapias dirigidas¹⁰.

En resumen, para alcanzar la eficiencia en el sistema sanitario se requiere optimizar el uso de los medicamentos, la evaluación continua de resultados en salud en población real y patrones de utilización de medicamentos, así como favorecer la gestión clínica integrada conjuntamente con medidas económicas de contención de costes, además de aliarse con los proveedores de tecnologías para alinear beneficios mutuos y compartir objetivos de investigación y formación.

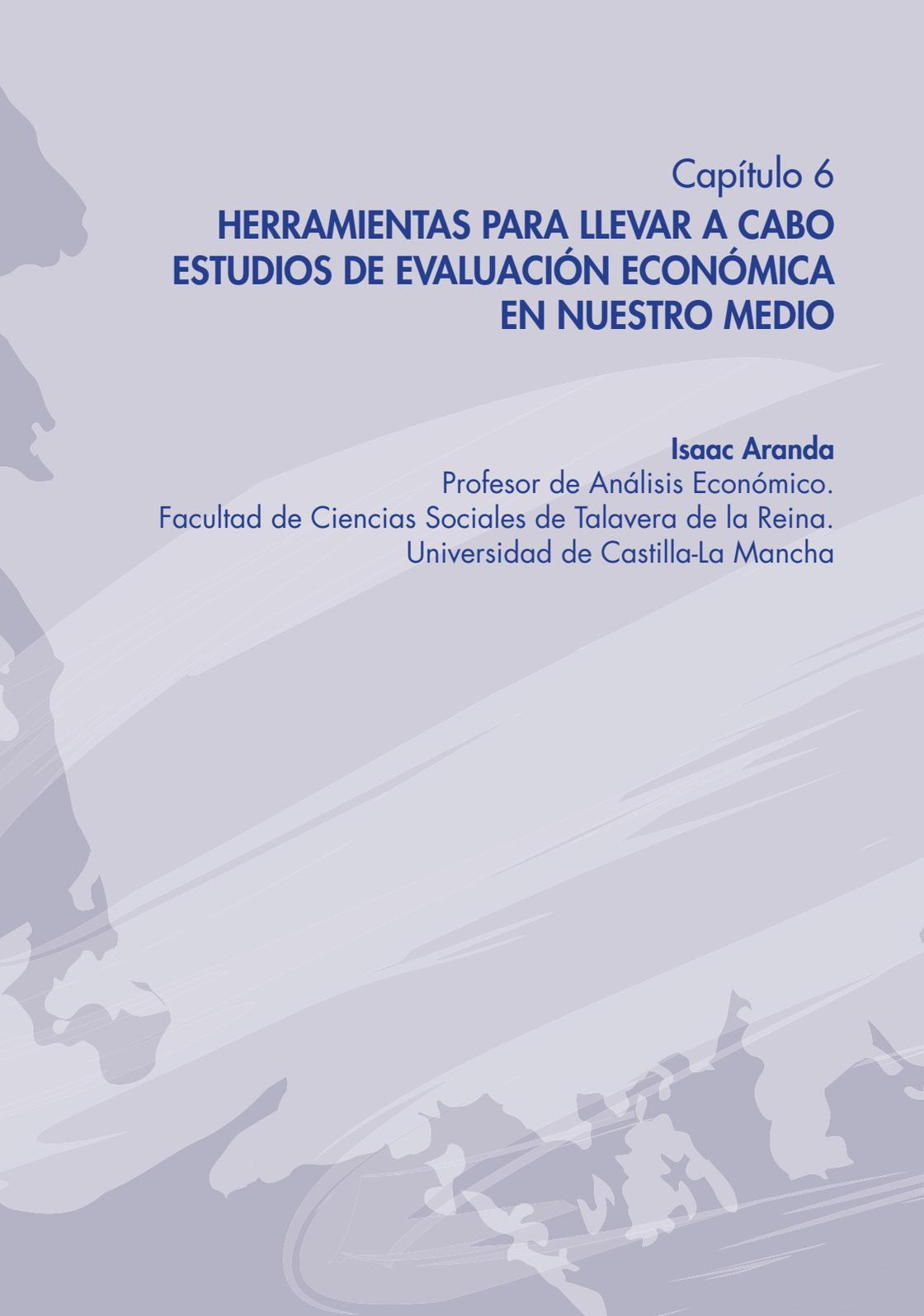
Bibliografía

1. IMS Institute for Healthcare Informatics: "Análisis del mercado hospitalario 2008-2012", 2013, http://www.pharmatalents.es/assets/files/mercado_hospital_12.pdf. Accessed 15/07/2014.
2. Hoverman, J. R.: "Getting from choosing wisely to spending wisely", *Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology*, May 2014, 10(3), pp. 223-225.
3. Legido-Quigley, H.; Urdaneta, E.; González, A. et ál.: "Erosion of universal health coverage in Spain", *Lancet*, Dec 14, 2013, 382(9909), pág. 1.977.

4. Experts in Chronic Myeloid L.: "The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts", *Blood*, May 30, 2013, 121(22), pp. 4.439-4.442.
5. IMS Institute for Healthcare Informatics: "Innovation in Cancer Care and Implications for Health Systems: Global Oncology Trend Report", 2014, http://www.pharmatalents.es/assets/files/mercado_hospital_12.pdf. Accessed 15/09/2014.
6. Fojo, T.; Mailankody, S.; Lo A.: "Unintended Consequences of Expensive Cancer Therapeutics-The Pursuit of Marginal Indications and a Me-Too Mentality That Stifles Innovation and Creativity: The John Conley Lecture", *JAMA otolaryngology - head & neck surgery*, Jul 28, 2014.
7. American Society of Clinical Oncology: "The state of cancer care in America, 2014: a report by the American Society of Clinical Oncology. *Journal of oncology practice*", Mar 2014, 10(2), pp. 119-142.
8. Catalá-López, F.; García-Altés, A.; Álvarez-Martín, E.; Gènova-Malerase, R.; Morant-Ginestar, C. y Arana, E.: "Evaluación económica de intervenciones en enfermedades oncológicas en España: revisión sistemática y análisis comparativo", *Farmacia Hospitalaria*, 2012, 36(3), pp. 141-147.
9. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use, 2004: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0034:0057:EN:PDF>. Accessed 15/07/2014.
10. Mailankody, S. y Prasad, V.: "Comparative effectiveness questions in oncology", *The New England journal of medicine*, Apr 17, 2014, 370(16), pp. 1.478-1.481.
11. Seoane, E.: "La farmacoeconomía en el hospital". En Sacristán, J. A.; Badía, X. y Rovira, J.: *Farmacoeconomía: Evaluación económica de medicamentos*, 1995.
12. Puigventós, F.; Ventayol, P.; Martínez López, I. y Requena, T.: "Proyecto GÉNESIS: aproximación a una metodología uniforme de evaluación de medicamentos". En López-Briz, E. y Poveda Andrés, J. L. eds.: *Asociación para la investigación deieffh, Evaluación y selección de medicamentos basada en la evidencia*, 2009, pp. 149-194.
13. NICE, Institute for Health and Care Excellence, 2014: <http://www.nice.org.uk/guidance/published?type=ta>. Accessed 20/07/2014.
14. The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) provides decision-makers with the evidence, analysis, advice, and recommendations they require to make informed decisions in health care, 2014: <http://www.cadth.ca/en/products/cdr/cdr-overview>. Accessed 20/07/2014.
15. Neumann, P. J.; Cohen, J. T. y Weinstein, M. C.: "Updating cost-effectiveness-the curious resilience of the \$50,000-per-QALY threshold", *The New England journal of medicine*, Aug 28, 2014, 371(9), pp. 796-797.
16. Sacristán, J. A.; Oliva, J.; Del Llano, J.; Prieto, L. y Pinto, J. L.: "What is an efficient health technology in Spain?", *Gaceta sanitaria, S.E.S.P.A.S.*, Jul-Aug 2002, 16(4), pp. 334-343.
17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informes de posicionamiento terapéutico, 2014: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>. Accessed 30/08/2014.
18. Khera, N.; Zeliadt, S. B. y Lee, S. J.: "Economics of hematopoietic cell transplantation", *Blood*, Aug 23, 2012, 120(8), pp. 1.545-1.551.
19. IMS Institute for Healthcare Informatics. Responsible Use of Medicines Report 2012, IMS, 2012: <http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth/menuitem>.
20. Laing, R.; Hogerzeil, H. y Ross-Degnan, D.: "Ten recommendations to improve use of medicines in developing countries", *Health policy and planning*, Mar 2001, 16(1), pp. 13-20.
21. López-Briz, E.; Poveda Andrés, J. L. y Ferrer Albiach, E.: "La selección de medicamentos en el ámbito de la atención especializada. Evaluación y selección de medicamentos basadas en la evidencia", *MSD*, 2009.
22. Jiménez, N. V.; Climente, M.; Juan, J. y Pérez, C.: "Metodologías para la selección de medicamentos en el hospital", *Farmacia Hospitalaria*, 2000, 24 (1), pp. 1-11.
23. Clopés, A.; Marín, R.; López-Briz, E. y Puigventós, F.: "La experiencia colaborativa en selección de medicamentos del grupo GÉNESIS de la SEFH al servicio de toda la sociedad", *O.F.I.L* 2014, 24 (2), pp. 61-66.

24. Puigventós, F.; Santos-Ramos, B.; Ortega, A. y Durán-García, E.: "Structure and procedures of the pharmacy and therapeutic committees in Spanish hospitals", *Pharmacy world & science: PWVS*, Dec 2010, 32(6), pp. 767-775.
25. Llopis, P.; Tortajada, J. J. y Jiménez, N. V.: "Sistema de guía farmacoterapéutica: criterios para su aplicación", *Farmacia Hospitalaria*, 1997, 21, pp. 123-126.
26. Hoffmann, M.: "The right drug, but from whose perspective? A framework for analysing the structure and activities of drug and therapeutics committees", *European journal of clinical pharmacology*, May 2013, 69, Suppl. 1, pp. 79-87.
27. American Society of Hospital Pharmacists: "ASHP statement on the pharmacy and therapeutics committee", *American journal of hospital pharmacy*, Aug 1992, 49(8), pp. 2.008-2.009.
28. Lozano-Blázquez, A.; Calvo-Pita, C.; Carbajales-Álvarez, M.; Suárez-Gil, P.; Martínez-Martínez, F. y Calleja-Hernández, M. A.: "Drug assessment by a Pharmacy and Therapeutics committee: from drug selection criteria to use in clinical practice", *Therapeutics and clinical risk management*, 2014, 10, pp. 527-535.
29. Puigventós, F.; Santos-Ramos, B.; Ortega, A. y Durán-García, M. E.: "Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Variabilidad en la actividad y los resultados de la evaluación de nuevos medicamentos por las comisiones de farmacia terapéutica de los hospitales en España", *Farmacia Hospitalaria*, 2011, 35 (6), pp. 305-314.
30. Tyler, L. S.; Cole, S. W.; May, J. R. et ál.: "ASHP guidelines on the pharmacy and therapeutics committee and the formulary system. American journal of health-system pharmacy", *AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, Jul 1, 2008, 65(13), pp. 1.272-1.283.
31. Ortega, A.; Puigventós, F.; Santos, B.; Calderón, B. y Vilanova, M.: "Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GÉNESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)", *Farmacia Hospitalaria*, May/June 2011, 35(3), pp. 140-147.
32. Durán-García, E.; Santos-Ramos, B.; Puigventós-Latorre, F. y Ortega, A.: "Literature review on the structure and operation of Pharmacy and Therapeutics Committees", *International journal of clinical pharmacy*, Jun 2011, 33(3), pp. 475-483.
33. Ortega, A.; Fraga, M. D.; Alegre, E. J. y Ventayol, P.: "Comparaciones indirectas", *Farmacia Hospitalaria*, Jul-Aug 2012, 36(4), pp. 173-175.
34. Fitch, K.; Bernstein, S. J.; Aguilar, M. D.; Burnand, B.; LaCalle, J. R.; Lázaro, P.; Van Het Loo, M.; McDonnell, J.; Vader, J. y Kahan, J. P.: *The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual*. http://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html.
35. Oliva, J.; Worbes, M.; López, J. y Serrano, P.: Impacto de la evaluación económica de tecnologías sanitarias en las decisiones sanitarias: Encuesta a Decisores. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Servicio Canario de Salud. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCO2010.
36. Marín, R.; Puigventós, F.; Fraga, M. D.; Ortega, A.; López-Briz, E.; Arocas, V. y Santos, B.: "Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE)". En SEFH, ed. Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GÉNESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). 4.0 ed. <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>, 2013.
37. Rovira, J.; Gómez, P.; Del Llano, J.; Recalde, J. M. y Elliot, K.: "Política farmacéutica española: ¿qué rol juega la evaluación económica?", *Monografías de Política y Gestión*, 2013, http://www.fgcasal.org/fgcasal/publicaciones/Monog_Evaluacion_Economica-1.pdf.
38. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones: www.boe.es/boe/dias/2012/04/24/pdfs/BOE-A-2012-5403.pdf.
39. López-Briz, E.; Fraga, M. D.; Puigventós, F.; Marín, R. y Clopés, A.: "La evaluación de medicamentos y los seis servidores de Kipling", *Economía y salud, boletín Informativo* 2013, <http://aes.es/Publicaciones/boletin76.pdf>.
40. Propuesta de colaboración para la elaboración de los informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia del SNS 21 de Mayo de 2013.

41. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria: "La Farmacia Hospitalaria ante los nuevos retos de la selección de medicamentos en España. La experiencia acumulada al servicio de toda la sociedad", 2012, http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/DOCUMENTO_MINISTERIO_21_05_2012.pdf.
42. OMS: "Adherence for long-term therapies. Evidence for Action". Accessed 10/08/2014.
43. Anderson, K. R.; Chambers, C. R.; Lam, N. et al.: "Medication adherence among adults prescribed imatinib, dasatinib, or nilotinib for the treatment of chronic myeloid leukemia", Journal of oncology pharmacy practice: official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners, Feb 6, 2014.
44. Bonnabry, P.; Cingria, L.; Ackermann, M.; Sadeghipour, F.; Bigler, L. y Mach, N.: "Use of a prospective risk analysis method to improve the safety of the cancer chemotherapy process", International journal for quality in health care: journal of the International Society for Quality in Health Care/ISQua, Feb 2006, 18(1), pp. 9-16.
45. Zhu, J.; Sharma, D. B.; Gray, S. W.; Chen, A. B.; Weeks, J. C. y Schrag, D.: "Carboplatin and paclitaxel with vs without bevacizumab in older patients with advanced non-small cell lung cancer", Jama, Apr 18, 2012, 307(15), pp. 1.593-1.601.
46. Universidad Internacional Menéndez Pelayo. Palacio de la Magdalena: "Gestión Hospitalaria y acuerdos de riesgo compartido en España", 2013, http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/Proveedores_professionals/medicaments_farmacia/Acords_Risc_Compartit/GestionHospitalariaYAcuerdosRiesgoCompartido_junio%202014_UIMP.pdf. Accessed 12/08/2014.
47. Noens, L.; Hensen, M.; Kucmin-Bemelmans, I.; Lofgren, C.; Gilloteau, I. y Vrijens, B.: "Measurement of adherence to BCR-ABL inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: current situation and future challenges", Haematologica, Mar 2014, 99(3), pp. 437-447.
48. Colomer, E. G.; Gómez, M. A.; Álvarez, A. G. et al.: "Development and application to clinical practice of a validated HPLC method for the analysis of beta-glucocerebrosidase in Gaucher disease", Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, Mar 2014, 91, pp. 123-130.
49. Lamas, M. J.; Delgado, O. y Poveda, J. L.: "Copago en la Farmacia de Hospital", Farmacia Hospitalaria, 2013, 37(5), pp. 345-347.
50. Kaisaeng, N.; Harpe, S. E. y Carroll, N. V.: "Out-of-pocket costs and oral cancer medication discontinuation in the elderly", Journal of managed care pharmacy: JMCP, Jul 2014, 20(7), pp. 669-675.
51. Calculadoras GÉNESIS: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Calculadoras.htm>.

The background features a stylized, light-colored illustration of a person's profile on the left side, looking towards the right. Below and to the right of the profile is a stylized globe or map of the world, rendered in a similar light color. The overall aesthetic is clean and modern, with a focus on the human element and global context.

Capítulo 6

HERRAMIENTAS PARA LLEVAR A CABO ESTUDIOS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA EN NUESTRO MEDIO

Isaac Aranda
Profesor de Análisis Económico.
Facultad de Ciencias Sociales de Talavera de la Reina.
Universidad de Castilla-La Mancha



Introducción

La incorporación de avances técnicos en la edición y publicación de artículos científicos ha supuesto una mejora de la diseminación de resultados. La posibilidad de poder consultar información producida en cualquier punto del Globo precisa que dispongamos de herramientas que nos permitan poder sintetizarla para obtener el conocimiento que buscamos. Por otro lado, la localización de ciertos datos también requiere de cierta pericia si no disponemos de una cohorte de sujetos sobre los que realizar una investigación, si realizar dicho trabajo puede suponer riesgos que nos impidan llevarlo a cabo por motivos éticos o si dicha información es propiedad de agentes sociales y solo ellos pueden facilitarla.

En este capítulo conoceremos algunas herramientas que tenemos a nuestro alcance para identificar trabajos de evaluación económica a través de la red Internet y sistemas de información que nos ofrecen ciertos datos claves para la realización de estudios de evaluación económica. Por lo tanto, el capítulo se ha dividido en dos partes según el tipo de información que obtengamos. En una primera parte, el lector encontrará recursos electrónicos con los que se pueden localizar trabajos realizados por otros investigadores dentro y fuera de nuestras fronteras¹. En la segunda parte, se describirán ciertos sistemas de información muy útiles para la obtención de datos primarios, que pueden servirnos de ayuda en el desarrollo de un estudio de evaluación económica.

Herramientas para la obtención de información de carácter secundario

- Centro de Revisiones y Difusión del Servicio Nacional de Salud británico, CRD NHS (Universidad de York): <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>.

En el sitio web de la Universidad de York (Reino Unido) se encuentra alojadas una de las bases de datos más completas donde poder identificar estudios de evaluación de tecnologías sanitarias. A través de un motor de búsqueda sencillo y ágil podemos lanzar una estrategia de búsqueda sobre distintas bases de datos. La base de datos DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects) reúne revisiones sistemáticas centradas en la evaluación de los efectos sobre la salud de tecnologías sanitarias y la prestación y organización de servicios sanitarios. Cada semana se lleva a cabo una actualización de dicha base de datos, que incluye la revisión de las referencias identificadas en un

¹ Los recursos que en este apartado aparecen han sido seleccionados entre un amplio número de referencias y sitios web disponibles en la fecha en la que se escribe este capítulo. Si lo desea, el lector puede recurrir al trabajo realizado por otros autores para la valoración de la calidad de estos y otros recursos: I. Domínguez-Castro, A. e Iñesta, A.: "Evaluación de la calidad de las webs de centros de farmacoeconomía y economía de la salud en Internet mediante un cuestionario validado", *Gac. Sanit.*, 2004, 18(4), pp. 295-304.

primer lugar por parte de dos investigadores independientes. Las revisiones incluidas en esta base de datos cumplen los criterios de calidad establecidos por el Instituto para la Investigación Sanitaria del Servicio Nacional de Salud británico, más revisiones sistemáticas y protocolos¹¹ de la Colaboración Cochrane.

Además de la base de datos DARE, en el mismo sitio web podremos consultar la Base de datos de Evaluaciones Económicas del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (National Health Service Economic Evaluation Database, NSH EED). En ella localizaremos evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias entre más de 11.000 registros, incluidos los propios trabajos del registro de estudios de coste-efectividad del Departamento de Salud inglés. Los registros que son incluidos en esta base de datos también disponen de cierta supervisión metodológica que es llevada a acabo de forma conjunta por la Universidad de York y el NHS. Localizaremos resúmenes con los elementos más relevantes del recurso: título, autores, resumen, objetivo, intervenciones evaluadas, financiación, país y entorno donde se lleva a cabo la evaluación (atención primaria, especializada), resultados, un *link* a la versión electrónica del trabajo y un breve comentario del trabajo llevado a cabo por el CRD. La mayoría de los registros incluirán todos los campos. No obstante, en algunas ocasiones los comentarios del CRD no estarán disponibles. Igualmente el sitio web no asegura los enlaces al recurso electrónico, en ocasiones porque el recurso esté alojado en un sitio web que ha modificado su ruta de acceso o por estar publicado en alguna revista científica que requiera de una suscripción o pago por acceso.

Una tercera base de datos alojada en este sitio web es la de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA Database). En este caso estaremos accediendo a informes llevados a cabo por las 52 agencias de evaluación de tecnologías sanitarias que conforman la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA) y 20 organizaciones más, que a pesar de no formar parte de la INAHTA tienen como objetivo la evaluación de tecnologías sanitarias. Esta base de datos es la única dentro del sitio web que no incorpora una selección de los registros. Es decir, aparecerán todos los estudios que publiquen las agencias finalizados o en curso. La frecuencia de actualización de esta base de datos es semestral y tendremos acceso a los campos: título, agencia que firma la evaluación, idioma, etc. No todos los informes de evaluación incluirán un resumen estructurado del trabajo llevado a cabo por las agencias, pero sí un enlace a la referencia en formato electrónico.

¹¹ Los protocolos de la Colaboración Cochrane indican cómo ha de llevarse a cabo una revisión sistemática de la literatura que grupos de trabajo de la institución han considerado de interés. Son las bases metodológicas de revisiones que se llevarán a cabo más adelante y que se hacen públicas para que la comunidad internacional discuta y advierta su relevancia.

Welcome to the CRD Database Sign In | Register

Any field OR

Title OR

Author

Record date to

Publication year to

DARE CRD assessed review (bibliographic)
 CRD assessed review (full abstract)
 Cochrane review
 Cochrane related review record

NHS EED CRD assessed economic evaluation (bibliographic)
 CRD assessed economic evaluation (full abstract)

HTA HTA in progress
 HTA published

News

From January 2015 no new records/commentaries will be added to DARE or NHS EED.

Existing content will continue to be accessible via the CRD site.

NIHR funding to produce DARE and NHS EED ceases at the end of March 2015.

From 1 April 2015 the NIHR's Dissemination Centre will make available new summaries of research which has been identified as important to clinicians, patients and managers. For some, commentaries and insights will be added, to make the findings more relevant to key people. The NIHR Dissemination Centre will make the most of existing clinical, patient and research networks and key contacts to get information to the right people at the right time. This is a new venture for the NIHR bringing research findings closer to patients and the public.

Most shared

Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis

Effects of the Finnish Alzheimer Disease Exercise Trial (FINALEX): a randomized controlled trial

A systematic review and meta-analysis of yoga for low back pain

A comparison of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for moderate to severe psoriasis

Radiation-induced cardiac toxicity after therapy for breast cancer: interaction between treatment era and follow-up duration

Efficacy of complementary and alternative medicine therapies in relieving cancer pain: a systematic review

Continuous passive motion following primary total knee

Figura 1. Acceso a las bases de datos alojadas en el Centro de Revisiones y Diseminación.

El motor de búsqueda que permite la localización de los recursos incluidos en las tres bases de datos ofrece la posibilidad de utilizar booleanos (AND, OR, NOT) y filtros para los campos: título, autor, revista, tipo de trabajo, fecha y financiador^{III}. También podremos seleccionar en cuál de las tres bases de datos deseamos lanzar nuestra estrategia de búsqueda para aumentar la sensibilidad. Gratuitamente podremos registrarnos en el sitio web y poder así guardar las búsquedas que realicemos en esta herramienta. Si utilizamos un gestor de referencias^{IV}, podemos exportar los registros que seleccionemos para incluirlos después fácilmente en nuestro gestor de referencias habitual.

^{III} La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Gallega ha elaborado un breve manual de uso en castellano de esta herramienta. 2. Sobrido, M.; Casal, B. y Ríos, M.: *Bases de datos de revisiones sistemáticas: guía de uso. hta, dare y nhs eed*. Axencia de avaliación de tecnoloxías sanitarias de Galicia, 2009.

^{IV} Los gestores de referencias son programas informáticos que facilitan la gestión de los recursos localizados en las bases de datos bibliográficas. Su integración en los editores de textos, como Word o Pages, facilita además la elaboración de bibliografías y la aplicación de las distintas normas, como Vancouver, Harvard o incluso las que exigen revistas científicas. Dentro del sitio web encontraremos los archivos de conexión que precisan los gestores de referencia. Esta funcionalidad está solo disponible para usuarios registrados y se encuentra en los detalles del perfil, dentro de la guía que facilita el CRD para utilizar el motor de búsqueda.

- Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE): <http://www.nice.org.uk/>.

La creación de esta institución supuso una revolución en la gestión de la sanidad pública, sobre todo en países en que siguen un modelo de atención de Sistema Nacional de Salud (SNS). En su sitio web disponemos de acceso a todas las guías de práctica clínica publicadas por esta institución. Su motor de búsqueda permite localizar cualquier tipo de trabajo publicado en la web del NICE de forma eficiente. Existe la posibilidad de poder registrarnos y así salvar las búsquedas. El buscador dispone de un apartado específico dedicado a proyectos en curso relacionados con el término de búsqueda y también recupera trabajos comisionados. Resulta de gran utilidad localizar cómo se llevan a cabo trabajos de forma comisionada en una institución como esta, y poder así contar con todos los aspectos relevantes en una evaluación comisionada por el NICE.

Dentro de las funcionalidades del sitio web, destaca la agilidad con la que podemos intercambiar los filtros y la frescura en la obtención de los resultados. El motor de búsqueda (a pesar de no admitir booleanos) devuelve trabajos que sigan una metodología de guía de práctica clínica, estudios de costes o índole económica, diagnóstico, pronóstico, sintomatología o tratamientos. Muchos de los resultados nos remitirán a la ficha de recurso que elaboran conjuntamente el CRD y la Universidad de York. En ocasiones, la redirección será al informe publicado en la revista *Health Technology Assessment*^v (<http://www.hta.ac.uk/>). La selección temporal que se puede llevar a cabo con el motor de búsqueda del NICE parece ser algo limitada. Nos remite a, como máximo, los últimos tres años. Sin embargo, a diferencia de la herramienta CRD Database, cuyo horizonte temporal es más amplio, en este caso encontramos una interfaz más amigable y que nos puede permitir lograr más precisión en nuestra búsqueda.

- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Departamento de Sanidad y Envejecimiento del Gobierno de Australia (Australian Government Department of Health and Ageing's Health Technology Assessment): <http://www.health.gov.au/hta>.

Este organismo es el encargado de llevar a cabo la evaluación de tecnologías sanitarias en Australia. En la página web podemos encontrar información de elevado interés. Destaca, por ejemplo, la relativa a los procedimientos de evaluación, la metodología, los requisitos para la evaluación y organización de todo el proceso, contando con un único punto de acceso para las nuevas tecnologías antes de acceder al mercado y su financiación (Health Technology Assessment Access Point, HTAAP).

^v Entre las nuevas publicaciones de esta referencia, podemos encontrar un trabajo que servirá de guía para la localización de recursos en la web del NICE. 3. Raftery, J.; Roderick, P. y Stevens, A.: "Potential use of routine databases in health technology assessment", *Health Technol Assess.*, 2005, 9(20).

En este sitio web encontramos un interesante informe que revisa la evaluación de tecnologías sanitarias realizadas en Australia (<http://www.health.gov.au/htareview>). También están disponibles los informes redactados por este organismo. La evaluación de medicamentos la ha llevado a cabo Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), uno de los comités de evaluación de medicamentos con mayor experiencia en el campo de la evaluación económica, pionero en los acuerdos de riesgo compartido. En su sitio web se pueden consultar sus guías metodológicas y las evaluaciones realizadas, así como la descripción de los diferentes esquemas de acceso a los medicamentos por parte de los pacientes, definidos como Pharmaceutical Benefits Scheme (<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Pharmaceutical+Benefits+Advisory+Committee-1>).

- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Intervenciones en Salud, de Canadá (Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, AETMIS): <http://www.aetmis.gouv.qc.ca/>.

Esta es una de las agencias que existen en el país, independiente y al margen del Ministerio de Sanidad canadiense. Esta organización ofrece en su portal web todas sus publicaciones ordenadas según el año en el que se publicaron. El acceso a los recursos es sencillo, rápido y muy intuitivo. Dentro del apartado de publicaciones localizaremos ordenados cronológicamente todos los informes de evaluación de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica, etc. que hayan publicado en los últimos diez años. Al igual que en el caso del NICE, esta restricción temporal puede significar un inconveniente. Pero a cambio, la búsqueda es más sencilla si estamos tratando de localizar algún trabajo concreto realizado en este país y/o no estamos familiarizados con los lenguajes que emplean bases de datos electrónicas como el CRD.

De forma adicional, esta agencia pública informes de gestión de los recursos de los que dispone, aunque solo en francés. También encontramos en su página web aquellos proyectos que están en curso, así como las áreas en las que están más centradas sus evaluaciones económicas. Destacan las vacunas, pruebas de screening genéticas, rehabilitación y tratamientos alternativos, entre otros. Desde 2009, también ha incorporado la evaluación de servicios sociales. La incorporación de esta área a todas sus labores de investigación descubre la repercusión que cada vez más está teniendo la atención sociosanitaria en los sistemas nacionales de salud.

- Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA): <http://www.inahta.org/>.

La INAHTA nació en 1993 y en la actualidad reúne la producción científica de más de 50 agencias de evaluación económica de tecnologías sanitarias de América del Norte, América Latina, Asia, Europa y Australia. En su sitio web ofrece todos los informes que sus miembros publican y también aquellos trabajos que aún están sin finalizar (proyectos

ongoing). Adicionalmente incluye en todos los registros una evaluación de la calidad metodológica (*checklist*) siguiendo la escala de validación que la propia red de trabajo propone (<http://www.inahta.org/HTA/Checklist/>). La elaboración de esta evaluación de calidad la lleva a cabo personal de la INAHTA y está firmada por el investigador responsable.

La misma página web nos remite a una de las herramientas que empezábamos a describir al principio de este capítulo (HTA Database). Sin embargo, a través de la página web de la INAHTA podremos disponer de un motor de búsqueda con algunas funcionalidades nuevas (<http://www.inahta.org/Search2/?pub=1>), la posibilidad de recuperar los mismos documentos que conseguiremos en el CRD más registros que no figuran en la base de datos alojada en el sitio web de la Universidad de York. Esto son: los resultados de la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos en la base de datos de la Universidad de York (aplicando la *checklist* de la INAHTA), informes coordinados entre varias agencias que forman parte de la red de trabajo que aplicaron una metodología de revisión sistemática de evaluaciones de tecnologías sistemáticas (Joint Projects), informes de síntesis de al menos cinco trabajos de evaluación de tecnologías sanitarias publicados por distintos miembros de la INAHTA (Synthesis report) y solo para los miembros de la red, documentos que recogen el impacto que han producido las evaluaciones de tecnologías sanitarias en el entorno político y social allí donde han sido publicados (Impacts). Este nuevo motor de búsqueda permite que filtremos los trabajos por la agencia que llevó a cabo la evaluación, la enfermedad en la que se aplicó la tecnología sanitaria, el lenguaje en el que está publicado el documento, el tipo de publicación y la fecha. Sin embargo, en este caso disponemos de menos opciones para el manejo de los resultados que devuelve el motor de búsqueda. No podremos registrarnos como usuarios y salvar nuestra búsqueda para recuperarla en otro momento y tampoco podremos recuperar las referencias para importarlas a nuestro gestor de referencias habitual. Los principales activos de este recurso web en cuanto a la recuperación de evidencia científica son, sin duda, la evaluación de la calidad metodológica de los estudios y los documentos que resumen el impacto en el entorno político y social.

Además del buscador de documentos que describíamos en el párrafo anterior, este sitio web dispone de un generoso glosario (<http://www.inahta.org/HTA/Glossary/>) con la definición de términos técnicos habitualmente utilizados en estudios de evaluación económica, así como en otros trabajos científicos. Por último, hay que destacar que facilita una serie de guías metodológicas y herramientas en relación con la evaluación de tecnologías sanitarias muy amplia e interesante. Entre ellos, la herramienta de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Xunta de Galicia (<http://www.pritectools.com/>). Este instrumento es fruto de la colaboración de distintas instituciones gallegas y españolas que permite de forma ágil y ordenada crear informes de priorización de tecnologías sanitarias una vez introducidas o de aquellas potencialmente obsoletas.

– Red Europea para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias (European Network for Health Technology Assessment, EUnetHTA): <http://www.eunethta.net>.

La EUnetHTA está formada por más de 27 países. Inicialmente, esta iniciativa contaba con la financiación de la Unión Europea (UE), y en la actualidad es un punto de encuentro para las distintas agencias de evaluación de tecnologías sanitarias europeas. La EUnetHTA forma parte de la INAHTA, y muchos de los miembros de la EUnetHTA son, a su vez, parte de la INAHTA también. Dentro del sitio web encontraremos las iniciativas que los miembros de la red firman y conferencias y grupos de trabajo enmarcados en la red europea de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. El valor añadido de esta herramienta es algo menor que el de las que se han descrito antes, pero el tipo de contenidos publicados por la red en este sitio web puede ayudarnos a planificar el diseño de algún estudio que estemos planeando o en la comunicación de resultados de trabajos que ya hayamos conseguido cerrar.

- Portal de Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AUnETS): <http://aunets.isciii.es>.

En el marco del último plan de calidad para el sistema nacional de salud de España se sitúa este portal de difusión de los recursos científicos elaborados por las distintas agencias y unidades de evaluación españolas. Dentro de esta web no solo localizaremos los trabajos de evaluación realizados por las agencias españolas; existe también un enlace al portal GuíaSalud, donde podremos localizar guías de práctica clínica realizadas en España. También dispone de un eficiente buscador de herramientas metodológicas que han desarrollado agencias regionales, entre las que podremos encontrar trabajos muy útiles para localizar recursos en la web^{2,4,5}.

El motor de búsqueda es amplio y ágil. Recuperaremos todos los trabajos que siguen una metodología de evaluación de tecnologías sanitarias que contengan los conceptos que pidamos al motor de búsqueda. Podremos incluir los conceptos de búsqueda en inglés y español. A pesar de que no se podrán utilizar booleanos, a través de los límites (estado, año de inicio/final, palabras claves) podremos seleccionar de la base de datos aquellos trabajos realizados por una agencia en concreto. Dentro de los filtros, probablemente el más útil es el tipo de producto. Dentro de un desplegable se habilitan las opciones de selección: consultas técnicas de respuestas rápidas, fichas de evaluación de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica y herramientas de apoyo e informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Aunque no está habilitada la opción de poder descargar los recursos para poder incorporarlos en nuestro gestor de referencias habitual, la descarga de trabajo en formato electrónico (archivo pdf) está prácticamente asegurada.

Herramientas para la obtención de información de carácter primario

- Observatorio estadístico de los datos de Salud Global. Organización Mundial de la Salud. (Global Health Observatory Data Repository, World Health Organization): <http://www.who.int/gho/en/>.

Disponible en seis lenguas (incluida el castellano), la Organización Mundial de la Salud (OMS) ofrece en este sitio web un repositorio que agrupa datos relacionados con el estado de salud, así como otros indicadores y variables que pueden resultar de utilidad a la hora de llevar a cabo un trabajo de evaluación. El sistema de información permite seleccionar la información por países o por indicadores. Esto es, al elegir España o cualquier otro país, nos devolverá todos los indicadores que estén disponibles para nuestro país en los últimos diez años. Entre estos datos podremos recuperar los siguientes: gasto sanitario, porcentaje de seguros privados sobre el total de gasto privado en salud, tasas de mortalidad en adultos, esperanza de vida, personal farmacéutico y médicos por habitante. La información es fácilmente exportable a un libro de Excel. Sin seleccionar un país en concreto, la aplicación nos dirigirá a un entorno donde podremos escoger una variable y construir una tabla. Todos los datos son de acceso gratuito y no precisan de suscripción.

De todos los elementos que podemos recuperar en este sitio web, merece la pena destacar uno en concreto. Es el acceso a la base de datos Global Burden of Disease (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/). Esta base de datos agrupa indicadores y variables muy útiles para cuantificar la carga de la enfermedad en la sociedad. La medición de este impacto se ofrece a través de los años de vida ajustados

Global Health Observatory (GHO)

Publications

Mortality and global health estimates: Causes of death
Top leading causes of death, 2012 (by sex)

Cause of death	Percentage of total deaths
Ischaemic heart disease	~18%
Stroke	~12%
Chronic obstructive pulmonary disease	~10%
Lower respiratory infections	~8%
Tuberculosis	~5%
Malaria	~4%
Diabetes mellitus	~3%
Heart failure	~2%
Hypertensive heart disease	~1%

Causes of death: Ischaemic heart disease, stroke, chronic obstructive lung disease and lower respiratory infections have remained the top killers during the past decade. Chronic diseases cause increasing numbers of deaths worldwide.

[View interactive graph](#)

[Read more on top 10 causes of death](#)

[More data and analysis on mortality and global health estimates](#)

<p style="font-size: small; margin: 0;">Life expectancy</p> <p style="font-size: 2em; font-weight: bold; margin: 5px 0;">70 years</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;">is the average life expectancy at birth of the global population in 2012</p>	<p style="font-size: small; margin: 0;">Deaths</p> <p style="font-size: 2em; font-weight: bold; margin: 5px 0;">74%</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;">of child deaths occur in Africa and South-East Asia</p>	<p style="font-size: small; margin: 0;">Disability-adjusted life years (DALYs)</p> <p style="font-size: 2em; font-weight: bold; margin: 5px 0;">13%</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;">of DALYs in high-income countries in 2012 were caused by mental disorders</p>
---	--	--

Figura 2. Observatorio de la Organización Mundial de la Salud.

por discapacidad (en inglés, DALY) y los años de vida perdidos (YLL). También podremos encontrar datos epidemiológicos de las principales causas de muerte o enfermedad en el mundo. La organización de esta información, aun no siendo flexible ni personalizable, es muy completa y su recuperación es rápida y sencilla. Dependiendo del tipo de recurso que queramos recuperar descargaremos un libro de Excel con todos los datos (siendo el usuario quien localice la información) o un archivo .pdf donde aparecerán tablas y comentarios seleccionadas y elaborados por la OMS.

- Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico, OCDE (OECD Health Data; Organization for Economic Co-operation and Development): http://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT.

La OCDE elabora de forma anual una base de datos que recopila información relacionada con el sector sanitario a nivel internacional. El acceso a esta información es de pago. A través de una petición *on line* podremos adquirir una versión en CD-ROM de la base de datos en varios idiomas. No obstante en el sitio web podremos acceder a cierta información de forma gratuita.

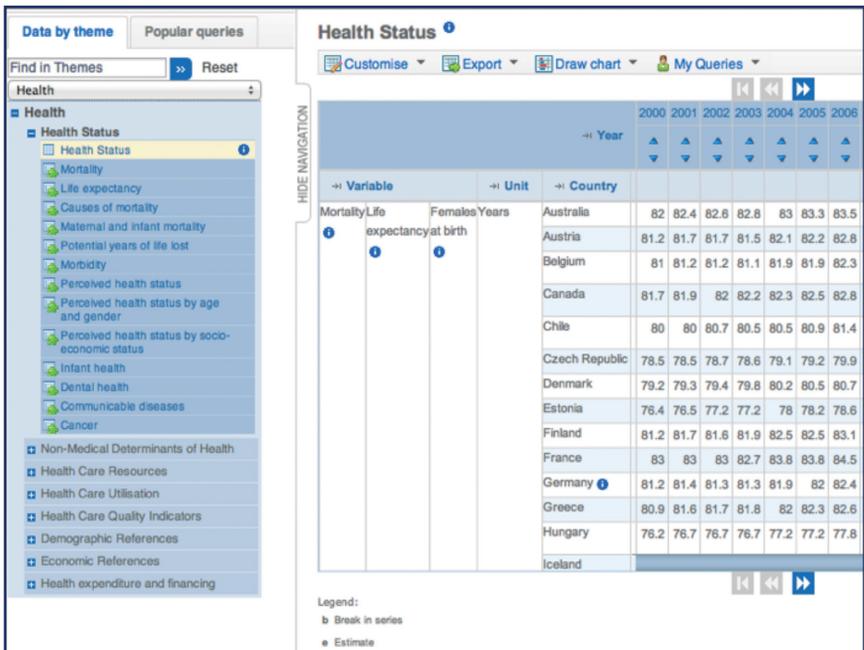


Figura 3. Banco de datos de la OCDE sobre información sanitaria.

El acceso a la información y la recuperación de los datos son muy interactivos. Podremos recuperar informaciones acerca del estado de salud (causas de mortalidad, esperanza de vida, años potenciales de vida perdidos, morbilidad, etc.); recursos sanitarios (número de hospitales, número de camas, sueldos de los profesionales sanitario, etc.); utilización de los recursos sanitarios (estancias medias, pruebas de screening, pruebas de diagnóstico, etc.) y gasto en sanidad, entre otras. La recuperación de esta información se encuadra en el mismo portal donde está el banco de datos de la organización. En la misma consulta podremos recuperar tipos de cambio y ajustes según la paridad de poder adquisitivo de la mayoría de las divisas con horizontes temporales muy amplios.

- Instituto de Economía de la Salud. Universidad de Alberta, Canadá (Institute of Health Economics, IHE): <http://www.ihe.ca/>.

Canadá cuenta con cuatro instituciones que forman parte de la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (INAHTA). El Instituto de Economía de la Salud de la Universidad de Alberta es además miembro de la Asociación Internacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTAi) y de la Asociación Internacional de Economía de la Salud (iHEA). El IHE ofrece la producción científica que desarrollan sus miembros organizada según la fecha de publicación desde el año 2007 y distingue entre aquellos trabajos que se han publicado en un libro de los que han sido recogidos en revistas científicas.

Dentro de los recursos que ofrece el IHE destaca uno en concreto, una relación de estadísticas sanitarias a nivel internacional bastante completa. A pesar de que encontraremos este recurso en el apartado Health Statistics Database (<http://www.ihe.ca/publications/health-db/>), lo que veremos será una colección de enlaces a recursos externos clasificados por el origen de la información o según una serie de áreas temáticas elegidas por el propio IHE. Podemos dar un paso más combinando el origen de la información y las áreas temáticas. Estas áreas van desde datos de economía de la salud/costes sanitarios hasta resultados de encuestas de salud y utilización de recursos sanitarios.

- Agencia del Gobierno Federal de los Estados Unidos de América del Norte para la Investigación Sanitaria y la Calidad (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ): <http://www.ahrq.gov/>.

Dadas las características del sistema sanitario norteamericano, la información que se puede recuperar, tanto del sector público como del privado, es verdaderamente merecedora de cierto reconocimiento. La web de la AHRQ está estructurada según áreas temáticas o por orden alfabético y dispone de versión en castellano. Las secciones más destacables e útiles para obtener información que nos sirva de ayuda en estudios de evaluación económica se encuentran en el banco de datos y estadísticas del sitio web (<http://www.ahrq.gov/data/>). En este apartado, entre otra información, se presenta

el proyecto sobre costes sanitarios (<http://www.hcup-us.ahrq.gov>) y nosotros mismos podemos construir tablas con información relativa a costes sobre estancias, readmisiones, puerta de urgencias e indicadores sobre la calidad del sistema sanitario (<http://hcupnet.ahrq.gov>). El acceso a este banco de datos está diseñado para diferentes perfiles: usuarios noveles o con pocos conocimientos en el trabajo de obtención de datos y usuarios avanzados o investigadores. Podremos obtener datos de coste unitario (media y mediana) según los grupos relacionados por el diagnóstico (GRD) o información según el tamaño del hospital, proveedor del servicio sanitario, localización del hospital, días de estancia, porcentaje de los casos que acabaron en muerte, edad media y sexo, entre otras características. El banco de datos no nos permite construir tablas con varios años, pero una vez tengamos diseñada una tabla, la podremos mandar a un libro de Excel, enviarla por correo electrónico, añadir esta misma tabla a favoritos o replicar la misma consulta, la misma información sobre otro año de la base de datos. Esta última funcionalidad, aunque no parece ser la forma más rápida de obtener una serie temporal, permite obtener la misma información de varios años con el mismo nivel de detalle y contenidos de información.

– Universidad Tufts (Massachusetts): <https://research.tufts-nemc.org/cear4/Home.aspx>.

La Universidad Tufts ha desarrollado un sistema de información basado en una base de datos donde, hasta la fecha, han incluido más de 3.000 estudios de análisis coste-utilidad. A través de un proceso sistemático, se lleva a cabo una revisión de la literatura para localizar estudios que apliquen esta metodología^{vi}.

De cada referencia incluida en la base de datos, el registro recopila más de 40 elementos, pero sin duda los que probablemente nos resulten más útiles serán los ratios de coste utilidad incremental obtenidos en cada estudio y las utilidades asignadas a cada ganancia en salud que consiguieron las tecnologías evaluadas. El buscador es sencillo y eficaz. En solo uno o dos clics podremos obtener los ratios o los pesos de las utilidades indicando el término de búsqueda. No tendremos la posibilidad de utilizar booleanos o estrategias de búsquedas complejas, aunque como solo existe un tipo de estudio en esta base de datos no parece ser una limitación, a priori.

En los resultados de la búsqueda obtendremos una breve descripción del significado del ratio de coste utilidad incremental (qué tecnologías fueron comparadas y para qué indicación, tipos de pacientes incluidos, etc.) y su valor, una descripción del estado de salud y la utilidad que en este estudio ajustó la calidad de vida, más una serie de datos relativos a la localización del artículo (acceso al resumen en PubMed, revista

^{vi} El sistema que se utiliza para mantener la base de datos actualizada se puede consultar en la misma página web (<https://research.tufts-nemc.org/cear4/AboutUs/WhatistheCEARRegistry.aspx>). Los criterios de exclusión incluyen el de estar en un idioma distinto al inglés, por lo que no encontraremos trabajos en otros idiomas.

en la que se publicó, financiación del estudio, tipo de intervención evaluada, etc.). En el caso de que los términos de búsqueda correspondan a un número de referencias elevado, la obtención de todos los registros necesitará de suscripción a la página. Si nos encontramos buscando una tecnología muy reciente, o que de antemano sepamos que no se han llevado a cabo estudios que sigan una metodología de estudios coste-utilidad, podremos recuperar la mayoría de los registros.

- Red Española de Costes Hospitalarios (RECH): <http://www.rechosp.org/rech/faces/es/jsf/index.jsp>.

Esta iniciativa es fruto del esfuerzo personal de profesionales sanitarios pertenecientes a distintos centros hospitalarios del SNS español. Constituye una recopilación de microdatos con origen en los propios centros hospitalarios que conforman la red de colaboración. El origen de los datos se encuentra en los sistemas de contabilidad analítica de cada centro, lo cuales proporcionan dicha información a la red de colaboración.

En el sitio web, previo registro gratuito^{vii}, tendremos acceso a costes sanitarios según diagnóstico, por GRD o por descripción del procedimiento. Podremos obtener de forma desagregada cuál fue el coste medio en UCI (si aplica), planta, aquel correspondiente a cirugía o servicios médicos, si hubo que utilizar algún tipo de prótesis o realizar alguna prueba diagnóstica, además de poder desagregar las estancias originadas por el procedimiento, diagnóstico o GRD que estemos consultando. En todo momento conoceremos también medidas de dispersión de cada valor medio, así como el número de hospitales que se utilizan para construir los valores medios.

La preocupación de esta red de colaboración por proporcionar información de calidad se puede comprobar en cada paso que damos a la hora de localizar datos. El sistema no nos devuelve información si al menos no disponen de microdatos como mínimo de dos hospitales de la red y con 20 casos cada uno, permite escoger si deseamos obtener la información incluyendo observaciones *outlier* y el número de indicadores que acompaña a cada valor medio es superior al que habitualmente encontramos en fuentes oficiales.

- Aplicaciones de consulta del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Dentro del portal estadístico del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad se ofrecen varios sistemas de información que pueden servirnos de ayuda en estudios de evaluación económica de tecnologías sanitarias (<https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/>

^{vii} El registro en el sitio web no precisa de ningún tipo de pago. No obstante, solo podremos acceder a datos hasta el año 2009. Para consultar datos más recientes puede solicitarse por *e-mail* un acceso más detallado e incluso específico. Las tarifas de los accesos son consecuentes con el tipo de consultas llevadas a cabo y su destino es el mantenimiento de la iniciativa.

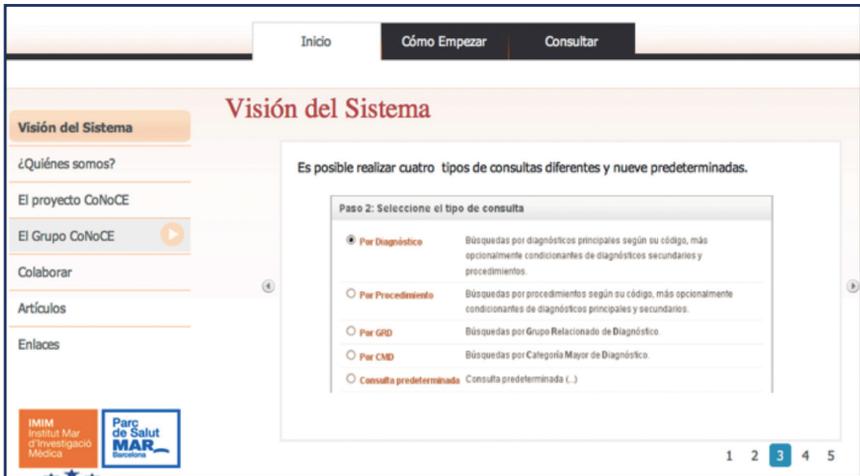


Figura 4. Banco de datos de la Red Española de Costes Hospitalarios.

estadisticas/sisInfSanSNS/aplicacionesConsulta/home.htm). Estos sistemas van desde aplicaciones de consulta para comprobar correspondencias entre distintas versiones de la Clasificación Internacional de Enfermedades hasta un registro de todos los centros de atención primaria y hospitalaria del SNS español. Sin embargo, el recurso más útil para la realización de estudios de evaluación económica es el denominado Consulta Interactiva del SNS (<http://pestatistico.inteligenciadegestion.mssi.es>).

En este sistema podremos encontrar datos, entre otros, sobre altas hospitalarias, costes sanitarios según GRD y mortalidad. La aplicación es bastante sencilla y permite construir nuestra propia consulta y establecer numerosos filtros y clasificaciones. Podremos recuperar el coste medio de un GRD, por ejemplo, y conocer su valor según el tamaño del hospital o comunidad autónoma a la que pertenece, la edad y sexo del paciente, el número de estancias que genera al año, la duración de dichas estancias. El último año disponible en este sistema es 2012, y una vez que tenemos diseñada la tabla con información que precisamos, podremos exportarlo a un libro Excel o ver un gráfico interactivo en la misma página web. Los *outputs* que conseguiremos serán siempre bajo la misma interfaz gráfica y las mismas funcionalidades que para el resto de fuentes estadísticas disponible en el sistema.

Como el lector habrá podido comprobar, existen numerosos recursos a nuestro alcance que pueden servir de apoyo en la elaboración de evaluaciones económicas dentro del sector sanitario. El diseño de nuestra evaluación puede aprovecharse de las consideraciones tenidas en cuenta por otros investigadores en diseños similares o bajo una

casuística clínica parecida. También podemos servirnos de estas consultas para advertir algún detalle que no pudo ser tenido en cuenta por los métodos estadísticos aplicados por otros investigadores e incluirlo así en nuestro estudio o descubrir la solución estadística que aplicaron otros autores a una limitación que también nosotros tenemos en nuestro trabajo. Las posibilidades en las que podemos aprovechar la información recogida en las herramientas descritas en este capítulo pueden alargarse o estrecharse para cada situación en particular, pero lo que sí es indiscutible es la valía que tiene esta información en la generación de nuevos conocimientos.

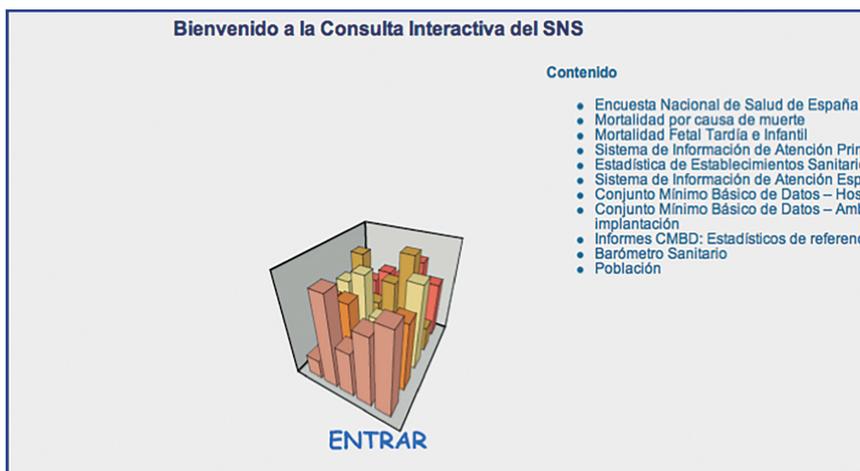


Figura 5. Sistema de Consulta Interactiva del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Enlaces de interés

Datos de eficacia, efectividad, medicina basada en la evidencia

- Centre for Reviews and Dissemination (CRD): <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): revisiones sistemáticas de la eficacia de intervenciones sanitarias.
 - Health Technology Assessment (HTA) Database: Evaluaciones de tecnologías sanitarias de la INAHTA y otras agencias de evaluación.
 - NHS Economic Evaluation Database (NHS EED): published economic evaluations of health care interventions.

- Agency for Healthcare Research and Quality (Agencia del gobierno federal de los EEUU para la investigación sanitaria y la calidad): <http://www.ahrq.gov/>.
 - Informes y datos de Eficacia de tecnologías sanitarias: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/>
 - Informes de Medicina Basada en la Evidencia: <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>.
- Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (National Institute for Health and Clinical (Gran Bretaña): <http://www.nice.org.uk/>.
- Instituto Joanna Briggs (Australia): Revisiones sistemáticas de la literatura científica en el ámbito de la enfermería: <http://www.joannabriggs.edu.au>.
- Banco de datos de información sanitaria de la Mujer. Acceso a información relacionada con la salud de las mujeres en Canadá. No dispone de información de otras regiones: <http://www.womenshealthdata.ca/advancedsearch/default.aspx?rt=2>.
- TRIP (Turning Research into Practice) Database: Base de datos on-line que reúne distintos tipos de publicaciones (revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, guías de práctica clínica) e incluye un enlace a [ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). <http://www.tripdatabase.com>.
- Global Burden of Disease. World Health Organization: Base de datos sobre la carga de la enfermedad en distintos países del Mundo. Se recuperan datos epidemiológicos, Años de Vida Perdidos, Años de Vida Ajustados por Discapacidad, etc. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_regional/en/index.html.
- National Guideline Clearinghouse (NGC): Buscador de guías de práctica clínica elaborado por el gobierno de EEUU: <http://www.guidelines.gov>.
- US Preventive Services Task Force (USPSTF): Recomendaciones sobre estrategias de Salud Pública y otras acciones relacionadas con la medicina preventiva (EEUU): <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/>.

Datos de calidad de vida relacionada con la salud/utilidades

- BiblioPRO: Biblioteca Virtual de cuestionarios en español de Resultados Percibidos por los Pacientes (Patients Reported Outcomes) <http://www.bibliopro.org/cuestionarios/>. A través de su buscador avanzado podemos localizar distintas herramientas para identificar y cuantificar correctamente resultados en salud: <http://www.bibliopro.org/buscador/>.
- En inglés <http://www.proqolid.org>.
- Registro de estudios de Coste-Utilidad de la Universidad de Tufts: repositorio virtual donde se alojan los resultados de estudios con una metodología de coste-utilidad. Se pueden consultar las utilidades obtenidas por las tecnologías evaluadas, los ICER obtenidos y el peso de las utilidades: <https://research.tufts-nemc.org/cear4/SearchingtheCEARegistry/SearchtheCEARegistry.aspx>.

- EuroQoL Group: en el sitio web del grupo EuroQoL se puede iniciar el proceso para la adquisición de las distintas escalas sobre calidad de vida relacionada con la salud que elabora el grupo (<http://www.euroqol.org/eq-5d-products/how-to-obtain-eq-5d.html>) junto con versiones de ejemplo. También podemos acceder a las tarifas de cada estado de salud para distintos países para obtener AVACs: <http://www.euroqol.org/abouteq-5d/valuation-of-eq-5d/eq-5d-5l-value-sets.html>. Para aquellos países en los que aún no ha sido validada esta escala, así como para estudios que hayan utilizado la anterior versión (EQ-5D-3L) también está disponible una matriz de conversión para ajustar los resultados de la versión 3L a 5L. http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/Excel/Crosswalk_5L/EQ-5D-5L_Crosswalk_Value_Sets.xls.
- Herramientas SF para la medición de resultados en salud: La escala SF-6D está disponible en: <http://www.shef.ac.uk/scharr/sections/heds/mvh/sf-6d>. Esta escala comparte preguntas de la escala SF-36 (<http://www.sf-36.org/wantsf.aspx?id=1>) y de la escala SF-12 (ampliamente utilizada en el ámbito de la investigación clínica). Por lo tanto, si se ha recogido la SF-12 o SF-36 pueden utilizarse para calcular los AVACS (<http://www.qualitymetric.com/Portals/0/Uploads/Documents/Public/SF-6D.pdf>).

Ongoing clinical trial. Ensayos clínicos en curso

- ClinicalTrials.gov: base de datos on line elaborada por el Gobierno federal de USA: <http://clinicaltrials.gov>.
- CCT Current Controlled Trials: Base de datos con información (Meta Información) de ensayos clínicos protocolos y otra información relacionada con los estudios de evaluación de la eficacia de intervenciones sanitarias. Agrupa distintas bases de datos de ensayos clínicos a nivel internacional.
 - CenterWatch: Publicación mensual sobre ensayos clínicos. Incluye información sobre becas y ayudas a la investigación de la industria farmacéutica para llevar a cabo ensayo clínicos, información sobre CROs, etc: <http://www.centerwatch.com/clinicaltrials/>.
- Clinical Study Results: Base de datos patrocinada por la Asociación de empresas de investigación y empresas farmacéuticas de USA. Sólo reúne ensayos clínicos en los USA: <http://clinicalstudyresults.org>.

Datos económicos y de utilización de recursos sanitarios:

- Observatorio estadístico de los datos de Salud Global. Organización Mundial de la Salud. (Global Health Observatory Data Repository, World Health Organization). <http://www.who.int/gho/en/>.

- OECD Health Data: base de datos internacional con recursos sobre utilización de servicios sanitarios, gasto en sanidad, salarios de profesionales sanitarios, etc: <http://stats.oecd.org/>.
- Agency for Healthcare Research and Quality (Agencia del gobierno federal de los EEUU para la investigación sanitaria y la calidad): <http://www.ahrq.gov/>.
 - Datos sobre la utilización y aseguramiento de los ciudadanos de los EEUU: <http://www.ahrq.gov/data/mepsix.htm>.
 - Datos sobre utilización de recursos y sus costes (estancia media, coste por diagnóstico): <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/>.
- Centers for Disease Control and Prevention Data & Statistics: Datos sobre utilización del servicio sanitario de los EEUU así como otros datos relacionados con el estado de salud de los ciudadanos de EEUU: <http://www.cdc.gov/DataStatistics>.
- Banco de datos del Departamento de Sanidad del Gobierno británico: acceso a información de utilización del servicio nacional de salud de Gran Bretaña: <http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/>.
 - Gasto sanitario de los servicios sociales del servicio nacional de salud (NHS): <http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Statisticalexpenditure/index.htm>.

Evaluación de tecnologías sanitarias

- Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA). <http://www.inahta.org/>.
- Red Europea para la Evaluación de tecnologías Sanitarias (European network for Health Technology Assessment, EUnetHTA) <http://www.eunetha.net>.
- Red de bases de datos europeas en Evaluación Económica, European Network of Health Economic Evaluation Databases, EURONHEED <http://infodoc.inserm.fr/euronheed>.
- Agencia del gobierno federal de los Estados Unidos de América del Norte para la investigación sanitaria y la calidad (Agency for Healthcare Research and Quality): <http://www.ahrq.gov/>.
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Departamento de Sanidad y Envejecimiento del Gobierno de Australia (Australian Government Department of Health and Ageing's Health Technology Assessment). <http://www.health.gov.au/hta>.
- Agencia de Evaluación de tecnologías Sanitarias e intervenciones en Salud de Quebec (Canadá). Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). <http://www.aetmis.gouv.qc.ca/>.

- Agencia para la evaluación de fármacos y tecnologías sanitarias de Canadá. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <http://cadth.ca/>.
- Agencia de Evaluación de tecnologías sanitarias de Suecia: <http://www.sbu.se/en/Published/>.
- Oficina de Evaluación de tecnologías sanitarias de Finlandia: <http://finohta.stakes.fi/EN/index.htm>.
- Programa nacional de Evaluación de tecnologías sanitarias de Gran Bretaña. Acceso a las publicaciones periódica HTA: <http://www.hta.ac.uk/research/index.shtml>.
- Portal de Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en España (AUnETS): <http://aunets.isciii.es>.

Bibliografía

1. Domínguez-Castro A. e Iñesta, A.: "Evaluación de la calidad de las webs de centros de farmacoeconomía y economía de la salud en Internet mediante un cuestionario validado", *Gac. Sanit.*, 2004, 18(4), pp. 295-304.
2. Sobrido, M.; Casal, B. y Ríos, M.: *Bases de datos de revisiones sistemáticas: guía de uso. HTA, DARE y NHS EED*. Axencia de avaliación de tecnoloxías sanitarias de Galicia, 2009.
3. Raftery, J.; Roderick, P. Y Stevens, A.: "Potential use of routine databases in health technology assessment", *Health Technol Assess*, 2005, 9(20).
4. Iñesta, A.: *Webs y buscadores en ciencias de la salud*. Madrid, Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III, 2010.
5. Sobrido-Prieto, M.; González-Guitián, C. y Cerdá-Mota, T.: "Estrategias para la difusión y diseminación de los productos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS)", vol. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: avaliat N° 2007/07. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, 2007.

DECÁLOGO

Propuestas específicas para el fomento de la eficiencia y la evaluación económica en el Sistema Nacional de Salud de España

A continuación, y como cierre de la obra, se presenta un decálogo de las medidas propuestas por profesionales sanitarios y expertos españoles en la evaluación económica en el campo sanitario para promover la eficiencia en el Sistema Nacional de Salud (SNS), contribuyendo a su sostenibilidad y viabilidad.

Estas medidas, en su conjunto, no tienen que interpretarse como una táctica puntual frente a la actual crisis. Por el contrario, como han hecho en otros países hace años, deberían constituir y regir el *modus operandi* habitual de nuestro aparato regulatorio y de gestión clínica. El objetivo primigenio es garantizar de forma permanente que el valor en salud que aporta cada euro que se gasta la sociedad en un determinado medicamento u otra tecnología médica es mayor que el valor que se pierde con el medicamento o la tecnología que deja de financiarse o utilizarse parcial o totalmente para dar cabida presupuestaria al primero.

Un problema complejo, como el abordado en este capítulo de cierre, lo es, fundamentalmente, por tener múltiples facetas y aristas, por obligar en su resolución a superar obstáculos de variada índole y por exigir recursos para solucionarlo. Su solución no solo abarca implantar medidas de mejora, sino también acciones para mantenerlas, evaluarlas periódicamente e introducir a tiempo las correspondientes correcciones.

Sobran experiencias que muestran a las claras que la solución de estos problemas depende inexcusablemente de que las diversas medidas diseñadas se adopten de forma simultánea –cuando menos, concatenada– y bajo una prevista articulación. La inserción de acciones de mejora aisladas incide en facetas aisladas de los problemas, deja de granjear sus sinergias necesarias, resulta a todas luces insuficiente y precipita el desaliento.

El conjunto mínimo de medidas propuesto por los autores de esta obra es el siguiente:

- Fomentar la cultura evaluativa y la medición tanto de resultados en salud como de consumo de recursos en la práctica clínica.
- Fomentar la corresponsabilidad de profesionales, gestores, proveedores y pacientes sobre la sostenibilidad y viabilidad del SNS.
- Introducir como un elemento más la buena asignación de recursos en materia sanitaria prestando especial atención al coste de oportunidad que las decisiones ineficientes generan en el SNS.
- Defender, promover y justificar que la financiación del SNS tiene que ser suficiente para poder mantener un elevado nivel de calidad asistencial en un marco equitativo y sostenible.

- Fomentar la multidisciplinaridad en la toma de decisiones referidas a financiación, precio y asignación de recursos en el SNS.
- Integrar la evaluación económica, el análisis de impacto presupuestario y el análisis marginal como un todo en el conjunto de la planificación sanitaria central y autonómica, así como en la regulación de tecnologías, y hacerlo aplicando los principios de la ciencia regulatoria. Integrarla, asimismo, en las actividades de vigilancia pos-comercialización y la investigación en efectividad comparada.
- Evaluar periódicamente la calidad y el impacto de las evaluaciones realizadas en los resultados finales en salud y en los ámbitos de gestión meso y micro de los sistemas de salud, en atención primaria, en especializada y en salud pública.
- Fomentar la gestión integral del paciente evitando las duplicidades y las ineficiencias en el proceso asistencial.
- Favorecer e implementar la investigación en factores predictores de respuesta identificando marcadores que permitan hacer una terapia personalizada, garantizando los resultados en salud y mejorando la eficiencia.
- Desarrollar los registros de pacientes para su monitorización en la práctica clínica y utilizar sus resultados para poder establecer esquemas de acceso al medicamento.



Con la colaboración de

