GUÍA METODOLÓGICA DE EVALUACIÓN ECONÓMICA APLICADA A MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Recomendaciones del grupo de expertos RADEEV

GUÍA
METODOLÓGICA DE EVALUACIÓN ECONÓMICA APLICADA A MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Recomendaciones del grupo de expertos RADEEV

Autoría: Néboa Zozaya, Renata Villoro, Álvaro Hidalgo, Ángel Sanz y el Grupo de Expertos RADEEV.

Grupo RADEEV: Alba Ancochea Díaz, Antonio Blázquez Pérez, Antonio Fernández Jurado, Antoni Gilabert Perramon, Julio López Bastida, Mercedes Martínez Vallejo, Antoni Montserrat Moliner, Juan Oliva Moreno, José Luis Poveda Andrés y Félix Rubial Bernárdez.

Coordinación: Alexandra Ivanova

Edita

Instituto Max Weber

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

ISBN: 978-84-606-6972-2
D.L.: M-14208-2015

Madrid, Junio 2015.

Esta guía cuenta con el patrocinio de Alexion Pharma Spain, Ipsen Pharma S.A. y Actelion Pharmaceuticals Ltd.

Índice

PRÓLOGO 5
RESUMEN EJECUTIVO 7
1. INTRODUCCIÓN 11
1.1. Justificación y objetivos 12
1.2. Estructura 12
1.3. Proceso de elaboración 13
1.4. Focalización 15
2. ENFERMEDADES RARAS Y ULTRA-RARAS 17
2.1. Definición 18
2.2. Características específicas 18
2.3. Problemática 19
2.4. Criterios humanísticos asociados 20
3. EVALUACIÓN ECONÓMICA DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS 23
3.1. Definición y finalidad de la Evaluación Económica 24
3.2. Justificación de la Evaluación Económica 25
3.3. Evaluación económica parcial versus completa 26
3.4. Elementos de la Evaluación Económica 27
3.4.1. Bloque I. Pregunta de investigación 29
3.4.1.1. Alcance y objetivos de la evaluación 29
3.4.1.2. Población objeto de estudio 29
3.4.1.3. Perspectiva del análisis 30
3.4.1.4. Elección del comparador 32
3.4.2. Bloque II. Datos y metodología 33
3.4.2.1. Resultados en salud 33
3.4.2.2. Utilización de recursos y costes 37
3.4.2.3 Tipo de evaluación económica 43
3.4.2.4. Horizonte temporal y tasas de descuento 46
3.4.2.5. Modelización de costes y resultados en salud 47
3.4.3. Bloque III. Resultados 49
3.4.3.1. Presentación de los resultados 49
3.4.3.2. Análisis de sensibilidad 50

3.4.4. Bloque IV. Discusión 52
3.4.4.1. Equidad 52
3.4.4.2. Limitaciones 54
3.4.5. Bloque V. Conclusiones 55
3.4.5.1. Conclusiones 55
3.4.5.2. Conflictos de interés 56
4. IMPACTO RESUPUESTARIO 57
5. DISCUSIÓN 63
TABLA RESUMEN 73
ANEXO. EJEMPLOS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS EN LA PRÁCTICA 75
LISTADO DE ACRÓNIMOS 89
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 91

Prólogo

Los llamados "medicamentos huérfanos" están destinados a tratar enfermedades que, por su rareza, la industria se muestra en ocasiones reacia a desarrollar bajo las condiciones de mercado habituales, ya que el pequeño tamaño del mercado al que van dirigidos no permitiría recuperar el capital invertido en la investigación y en el desarrollo del producto. Uno de los principales problemas de los "medicamentos huérfanos" tienen precios más elevados que los tratamientos para las enfermedades más comunes. Esto provoca que si existen dudas e incertidumbres sobre el valor de los nuevos medicamentos, en el caso especial de estos medicamentos este aspecto tiene una relevancia todavía mayor. Hasta ahora, los "medicamentos huérfanos" sólo han contabilizado un pequeño porcentaje del presupuesto global de medicamentos. Sin embargo, y con el desarrollo de un número creciente de "medicamentos huérfanos", los sistemas sanitarios están preocupados por el impacto presupuestario que estos medicamentos pueden tener en un futuro no muy lejano.

El Reglamento sobre "medicamentos huérfanos" estableció un procedimiento centralizado de la UE en la designación de "medicamentos huérfanos" ofreciendo incentivos para las compañías para llevar a cabo la investigación, desarrollo y comercialización de los "medicamentos huérfanos". Todo esto es necesario porque los "medicamentos huérfanos" no generan tantos beneficios como los medicamentos destinados a una mayor población de pacientes. El Reglamento ha servido para estimular la investigación y el desarrollo de medicamentos para las enfermedades raras y atraer la inversión de las compañías farmacéuticas para llevar estos medicamentos al mercado, como se demuestra por el incremento en el número de designaciones y autorizaciones. No obstante, y como en cualquier otra tecnología, a la decisión regulatoria le debe seguir la decisión de financiación o no por los sistemas de salud. Esta decisión es la que se deriva de los estudios de evaluación de tecnologías sanitarias. Y es en este paso donde hay todavía muchos aspectos que no están perfectamente resueltos.

Estamos con los autores de este texto cuando señalan que la evaluación de "medicamentos huérfanos" debe ir más allá de la evaluación de su coste-efectividad y de los criterios de eficiencia, y que debe incluir también otros atributos tales como su necesidad médica, además de aspectos de igualdad, equidad o solidaridad.

Los autores proponen el desarrollo de un nuevo sistema de evaluación basado en varios criterios de evaluación, que serviría como una herramienta para

evaluar los "medicamentos huérfanos" para la fijación de precios y reembolso. Algunos de los factores que pueden tenerse en cuenta podrían ser la prevalencia y gravedad de la enfermedad, la disponibilidad de otras alternativas (nivel de necesidad médica no cubierta), el nivel de impacto en la condición de que las nuevas ofertas de tratamiento, si el producto se puede utilizar en una o más indicaciones, el nivel de la investigación realizado por el promotor, junto con otros factores, como la complejidad de fabricación y el seguimiento de las medidas exigidas por las autoridades reguladoras o de otro tipo. Esto permitiría poder ofrecer una valoración integral de estos medicamentos. Disponer de diversos criterios explícitos que evaluar permitiría también determinar el número de criterios que cumple cada "medicamento huérfano" para determinar su acceso al mercado: un medicamento que cumpliera con todos los criterios debería valorarse de forma muy diferente de uno que sólo cumpliera alguno. Por otra parte, cada país podría establecer la ponderación específica que asignaría a cada uno de los criterios, teniendo en cuenta aquellos valores locales que sean relevantes.

Un enfoque sistemático y transparente de evaluación como este ayudaría a enmarcar un diálogo más estructurado entre la industria farmacéutica y la sociedad, los pacientes y los profesionales, y fomentar un ambiente más explícito para estimular la inversión en esta área terapéutica. Un nuevo enfoque también podría ofrecer una herramienta para la fijación de precio y reembolso para manejar las diferentes características de los nuevos "medicamentos huérfanos" y para redistribuir los presupuestos nacionales de acuerdo con el resultado de evaluaciones específicas de cada medicamento.

Esfuerzos en el desarrollo metodológico necesario en la evaluación de los "medicamentos huérfanos" como el que plantean los autores de esta monografía pueden, por lo tanto, facilitar el acercamiento de todas las partes interesadas. Los métodos de evaluación de tecnologías deben adaptarse para tener en cuenta las especificidades de los "medicamentos huérfanos". Los métodos multicriterio podrían ser una herramienta para informar las decisiones de financiación para dar respuesta a las enfermedades poco comunes. Dicho marco reforzaría los procesos de toma de decisión para manejar las diferentes características de las tecnologías de la salud y tomar decisiones sobre su financiación, aumentando la transparencia y consistencia de dicho proceso.

D. Antonio Sarria
Director de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Instituto de Salud Carlos II

Resumen ejecutivo

Los medicamentos huérfanos se caracterizan por dirigirse a enfermedades graves, crónicas, altamente incapacitantes, de baja prevalencia y carentes de tratamientos terapéuticos adecuados, como son las enfermedades raras. Dado que las empresas tienen que recuperar la elevada inversión en I+D realizada con ventas a un número reducido de pacientes, los medicamentos huérfanos suelen estar asociados a un elevado precio. Además, a menudo existe una elevada incertidumbre sobre su efectividad.

Con estas características, la mayor parte de los medicamentos huérfanos no resultarán coste-efectivos en base a los umbrales de eficiencia manejados en otros países o los sugeridos para España, por lo que, bajo los criterios estándar de evaluación económica, no serían financiados públicamente. Esto genera potenciales problemas de equidad en el acceso al tratamiento de estos pacientes.

Esta es la primera guía de evaluación económica aplicada específicamente a los medicamentos huérfanos. Pretende ayudar a la toma de decisiones de financiación, acceso y uso racional de los tratamientos dirigidos a enfermedades raras. Sus principales destinatarios son los responsables sanitarios de macro, meso y microgestión, así como las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, las empresas comercializadoras de medicamentos huérfanos, los profesionales sanitarios, los pacientes que las padecen y la sociedad en general.

El grupo de expertos RADEEV ha desarrollado y validado esta guía, que propone, a través de recomendaciones y ejemplos concretos reales, cómo aplicar las evaluaciones económicas completas estándar a los medicamentos huérfanos. La base de la evaluación es la misma, es decir, consiste en identificar, medir y valorar monetariamente tanto los resultados en salud como los costes asociados a la intervención. La adaptación conlleva básicamente el desarrollo de un mayor grado de detalle, transparencia y cuidado en el análisis, teniendo en cuenta la mayor incertidumbre asociada a los datos disponibles sobre efectividad y costes. La modelización y el análisis de sensibilidad serán partes fundamentales de la evaluación, para tratar de incorporar la incertidumbre asociada.

Se recomienda asimismo realizar la evaluación económica desde una perspectiva lo más amplia posible, para determinar el impacto del medicamento dirigido a la enfermedad poco prevalente sobre el conjunto de la sociedad, ya que, dado su carácter crónico y altamente incapacitante, estará asociada a

unos elevados costes no sanitarios (pérdidas laborales y cuidados personales) que sería deseable considerar.

Esta guía pone de manifiesto la posibilidad de incluir en la evaluación económica criterios adicionales al de eficiencia, tales como la necesidad médica, además de aspectos de igualdad, equidad o solidaridad, siempre y cuando representen las preferencias sociales al respecto. Y es que toda evaluación económica debería aportar información para una toma de decisiones racional y basada en la evidencia, pero también socialmente responsable y que la sociedad considere legítima y compatible con sus preferencias y restricciones económicas, morales y sociales.

Salvo que existan otros elementos de justicia social que se deseen incorporar de manera explícita en el análisis, las evaluaciones económicas se guían por el principio de que una misma ganancia en salud en personas distintas debe tener el mismo valor para la sociedad, con independencia de las características del paciente y de la patología. Sin embargo, la sociedad podría considerar que el valor de esa ganancia en salud debería ponderarse por otros criterios, tales como el grado de modificación del curso de la enfermedad, la severidad de la enfermedad a la que se dirige o la disponibilidad de tratamientos alternativos adecuados, entre otros, de tal manera que quizás una misma ganancia en salud no tenga el mismo valor social en una persona (y las circunstancias que la rodean) que en otra (con diferentes circunstancias).

La dificultad que entraña este punto es cómo obtener adecuadamente las preferencias sociales sobre los medicamentos huérfanos, así como la disposición social a pagar por ellos, lo cual se señala como unas de las futuras líneas de investigación que sería deseable abordar en España, en línea con trabajos realizados en otros países.

No hay que olvidar que la evaluación económica es sólo una herramienta más para ayudar a tomar decisiones de priorización sanitaria donde los recursos son limitados. Existen sin embargo otros factores que los decisores deben tener en cuenta, como aspectos distributivos, cuestiones prácticas, o la factibilidad y asequibilidad de introducir el medicamento huérfano en la práctica habitual. Por ejemplo, toda evaluación económica debería ir acompañada de un análisis de impacto presupuestario detallado que informe al decisor sobre las consecuencias financieras de incorporar el medicamento huérfano en su ámbito sanitario.

Aunque bien localizados y de tamaño reducido, aportar una solución terapéutica adecuada a este tipo de colectivos con enfermedades raras puede suponer

un elevado coste de oportunidad a un financiador sanitario local, al utilizar recursos que ya no estarán disponibles para otras dolencias más coste-efectivas bajo la óptica estándar de la evaluación económica.

En el apartado de discusión de este documento se presentan posibles buenas prácticas para evitar problemas de equidad en el acceso y niveles inaceptables de riesgo financiero a los proveedores más pequeños, tales como la dotación de presupuestos específicos o la creación de fondos nacionales o regionales. También se menciona la utilidad de los registros de pacientes y de los esquemas alternativos de financiación de este tipo de fármacos, como los acuerdos de riesgo compartido.

Finalmente, cabe señalar que éste puede ser un momento idóneo para debatir un nuevo enfoque de evaluación de los medicamentos huérfanos en España, al estar alineado en el tiempo con procesos similares en otros países, y entrar en una nueva fase de entrada de mayor competencia en este ámbito, con la expiración de la exclusividad de ventas de los primeros medicamentos huérfanos aprobados en la UE.

INTRODUCCIÓN

1

1.1. Justificación y objetivos

En los países desarrollados, la evaluación económica de tecnologías sanitarias es una herramienta de primer orden en la toma de decisiones de asignación de recursos sanitarios. Su fin último es contribuir a la racionalización del uso de recursos y la sostenibilidad del sistema sanitario.

Tanto en España como a nivel internacional, se han publicado distintas guías metodológicas que explican en profundidad cómo realizar e interpretar los distintos tipos de evaluaciones económicas. Sin embargo, no existen guías que se centren específicamente en la evaluación económica de medicamentos huérfanos (MMHH) que, como veremos más adelante, cuentan con características propias que los diferencian de los tratamientos dirigidos a enfermedades comunes.

Por ello, esta guía viene a contribuir específicamente a la toma de decisiones de financiación, acceso y uso racional de medicamentos huérfanos, con base en recomendaciones consensuadas por un grupo de expertos constituido para tal efecto.

El objetivo de la guía es adaptar los criterios estándares de evaluación económica a los medicamentos huérfanos, con el fin de ayudar a la toma de decisiones en este ámbito, no sólo entre Comunidades Autónomas, sino también dentro de las propias regiones (agencias o servicios de evaluación, comisiones autonómicas, comisiones de farmacia de los hospitales, etc.).

Sus destinatarios son fundamentalmente los responsables sanitarios de macro, meso y microgestión, pero también las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, las empresas comercializadoras de los tratamientos dirigidos a enfermedades raras, los profesionales sanitarios, los pacientes que las padecen y la sociedad en general.

Esta guía pretende estar alineada con los países líderes en evaluación económica, con el fin de alcanzar resultados de evaluación que potencien la equidad en el acceso de los pacientes a este tipo de tratamientos en todo el territorio nacional.

1.2. Estructura

Esta guía se estructura de la siguiente forma.

Comienza con un resumen ejecutivo que justifica y resume el contenido y las conclusiones de la guía.

En el apartado introductorio de la guía se explica la justificación, finalidad, focalización y método de elaboración de la guía.

En el siguiente capítulo se describen las particularidades de las enfermedades raras (EERR) y ultra-raras y se detalla la problemática a la que se enfrentan los medicamentos huérfanos, en comparación con otros tratamientos para enfermedades prevalentes.

Por su parte, el tercer capítulo constituye el cuerpo principal de la guía, y contiene los aspectos a considerar en una evaluación económica de tecnologías sanitarias, puntualizando en los recuadros de cada sección cómo se adaptarían estos aspectos en el caso de los medicamentos huérfanos.

El cuarto capítulo aborda el análisis de impacto presupuestario que debe acompañar a la evaluación económica de medicamentos huérfanos. En el apartado de discusión se plantean algunas consideraciones sobre los criterios adicionales que podrían guiar la financiación, reembolso y acceso de medicamentos huérfanos más allá del coste-efectividad y el criterio de eficiencia, así como aspectos a tratar en futuras líneas de investigación.

Por último, se presenta una tabla que resume las principales recomendaciones de la guía.

El anexo de la guía presenta ejemplos prácticos de evaluaciones económicas publicadas sobre distintos medicamento huérfanos, para ayudar al lector a contextualizar posibles dudas que puedan surgirle al abordar la evaluación, y presentarle posibles soluciones.

1.3. Proceso de elaboración

Esta guía surge por iniciativa del Instituto Max Weber, y cuenta con el patrocinio de tres laboratorios comercializadores de medicamentos huérfanos (Alexion Pharma Spain, Ipsen Pharma S.A. y Actelion Pharmaceuticals Ltd).

Para su validación, se constituyó un grupo de expertos con demostrada experiencia nacional e internacional en gestión, evaluación económica y enfermedades raras, pertenecientes al área clínica, académica o de gestión. El grupo fue denominado RADEEV por las siglas de "RAre Diseases Economic EValuation", y estuvo formado por las siguientes personas:

- Dª Alba Ancochea Díaz: Directora General de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER).

- Dr. Antonio Blázquez Pérez: Jefe de Servicio en el Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). "*General Observer*" del COMP (*Committee for Orphan Medicinal Products*) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y experto de la EMA.
- Dr. Antonio Fernández Jurado: Vicepresidente de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Presidente de la Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia (AAHH) y Ex Jefe de Servicio y Director UGC de Hematología y Hemoterapia en el Hospital "Juan Ramon Jimenez" de Huelva.
- Dr. Antoni Gilabert Perramon: Gerente de Farmacia y del Medicamento. Servicio Catalán de la Salud (Catsalut). Generalitat de Catalunya.
- Dr. Julio López Bastida: Doctor en Economía y profesor titular en la Facultad de Terapia Ocupacional, Logopedia y Enfermería de Talavera de la Reina. Seminario de Investigación en Economía y Salud. Universidad de Castilla - La Mancha (UCLM).
- Dª. Mercedes Martínez Vallejo: Consejera Técnica de la Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad.
- Dr. Antoni Montserrat Moliner: Policy Officer for Cancer and Rare Diseases; Directorate of Public Health (SANTE C-1) European Commission.
- Dr. Juan Oliva Moreno: Doctor en Economía y profesor titular en el área de Fundamentos de Análisis Económico. Seminario de Investigación en Economía y Salud, UCLM.
- Dr. José Luis Poveda Andrés: Presidente de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y Jefe de Servicio de Farmacia del Hospital LaFe de Valencia.
- Dr. Félix Rubial Bernárdez: Director de la Dirección de Asistencia Sanitaria del Servicio Gallego de Salud (SERGAS).

A lo largo de varias reuniones, el grupo de expertos aportó su opinión y debatió sobre los puntos clave a introducir en la propuesta de guía. Asimismo, el grupo validó el contenido final de la guía, cuyo borrador fue elaborado por el Instituto Max Weber a partir de la revisión de guías oficiales de evaluación económica a nivel nacional e internacional, así como de trabajos metodológicos recientes.

1.4. Focalización

El grupo de expertos RADEEV decidió focalizar esta guía exclusivamente en aquellos medicamentos huérfanos dirigidos a tratar enfermedades raras 'clásicas'. Es decir, quedan excluidas aquellas enfermedades raras -y medicamentos huérfanos asociados- resultantes de la medicina personalizada. Esto se debe a que los avances en las técnicas de genotipado están permitiendo que emerjan grupos cada vez más numerosos de nuevos genotipos raros, convirtiendo condiciones tradicionalmente comunes en condiciones raras. Así pues, éstas quedarían fuera del alcance de la presente guía.

Así, aunque en la guía se habla indistintamente de medicamentos huérfanos y de tratamientos dirigidos a enfermedades raras, ambas acepciones se referirán al mismo concepto tradicional, es decir, a aquella enfermedad grave cuya incidencia es baja, pero no debido a la segmentación de una enfermedad común, resultante de la medicina personalizada.

Por otro lado, la guía se refiere tanto a medicamentos huérfanos como a ultra-huérfanos (la diferencia entre ambos se explica en el apartado 2.1), y es aplicable a ambos tipos, sin que se establezcan distinciones explícitas entre ellos.

ENFERMEDADES RARAS Y ULTRA-RARAS

2

2.1. Definición

No existe una definición única de enfermedad rara aceptada a nivel mundial, sino que ésta varía en función del límite de prevalencia fijado. En la UE, las enfermedades raras se definen como aquellas enfermedades graves, potencialmente mortales o debilitantes de forma crónica que afectan a menos de 5 de cada 10.000 personas[1]. En EEUU una enfermedad se considera rara cuando afecta a menos de 200.000 personas (lo que equivale a una tasa de prevalencia de 62 por 100.000 habitantes), en Japón cuando afecta a menos de 50.000 personas (39/100.000 habitantes) y en Australia cuando afecta a menos de 2.000 personas (9/100.000 habitantes)[2].

Por su parte, dentro de las enfermedades raras, el NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) del Reino Unido define una enfermedad ultra-rara como aquella que afecta a menos de 1 de cada 50.000 personas.

Se estima que existen entre 6.000 y 8.000 enfermedades raras distintas, muchas de las cuales afectan a muy pocas personas[3]. No obstante, los medicamentos huérfanos aprobados hasta la fecha por la Agencia Europea del Medicamento no superan los 90, y los ultra-huérfanos la docena.

Las enfermedades raras tienen una prevalencia de entre el 6% y el 8% de la población de la UE, es decir, afectan o podrán afectar en algún momento de su vida, a entre 30 y 40 millones de europeos[4]. Bajo estos criterios, se estima que en España podrían existir unos 3 millones de afectados.

2.2. Características específicas

Casi el 80% de las enfermedades raras son de origen genético y afectan mayoritariamente a niños[4]. De hecho, el 35% de las muertes de niños menores de 1 año se deben a enfermedades raras. El resto de las EERR lo conforman enfermedades oncohematólogicas poco frecuentes, enfermedades autoinmunes, malformaciones congénitas, o enfermedades tóxicas e infecciosas.

A pesar de esta gran diversidad, las enfermedades raras tienen un conjunto de características comunes, entre las que destacan:

- Son graves o muy graves, crónicas, a menudo degenerativas y potencialmente mortales.
- En más del 50% de ellas el comienzo de la enfermedad tiene lugar en la niñez.

- La calidad de vida de los pacientes se ve claramente disminuida y en muchas ocasiones se encuentra comprometida por la pérdida de autonomía.
- Tienen una gran carga psicosocial: el sufrimiento de los pacientes y de sus familias se agrava por la desesperación psicológica, la falta de esperanza terapéutica y la ausencia de ayuda práctica para la vida diaria.
- Muchas no tienen tratamiento curativo específico y efectivo, y la práctica médica consiste en intentar tratar de paliar los síntomas para mejorar la calidad y la esperanza de vida.
- Son difíciles de diagnosticar. Además, existe un desconocimiento del origen de la enfermedad, y desconcierto y desorientación en el momento del diagnóstico.
- A menudo se produce aislamiento y falta de contacto con otras personas afectadas.
- Existe desinformación sobre especialistas o centros médicos.
- Requieren un manejo y un seguimiento multidisciplinar.
- Los pacientes con enfermedades raras a menudo se enfrentan a importantes retrasos en el correcto diagnóstico de su enfermedad (entre 5 y 30 años para el 25% de los casos) y son los que mayores pérdidas de oportunidades sociales y económicas sufren[5].

2.3. Problemática

Dado el escaso número de pacientes afectados por una enfermedad rara, el tamaño de la muestra de pacientes reclutados para un ensayo clínico sobre un tratamiento para dicha patología será irremediablemente pequeño. Esto eleva la incertidumbre sobre la eficacia de dicho medicamento huérfano a corto plazo, así como sobre el grado de efectos adversos secundarios asociados a dicho tratamiento.

Para paliar este problema se han propuesto distintas soluciones, como la creación de registros de pacientes con dicha enfermedad[6,7]. Los datos sobre la progresión de la enfermedad y los efectos adversos de estos pacientes en un horizonte temporal suficientemente largo aportaran una mayor evidencia sobre la efectividad del tratamiento en cuestión, y permiten calcular con mayor precisión la relación entre el coste y el beneficio de los tratamientos. Sin embargo, la necesidad de un horizonte temporal suficientemente largo conlleva la

desventaja de necesitar esperar casi siempre para contar con información más precisa sobre la eficacia de un tratamiento.

Por otro lado, el desarrollo de medicamentos huérfanos implica un proceso de innovación farmacéutica largo, costoso y con un elevado riesgo de fracaso, debido al limitado conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, la difícil identificación de los pacientes afectados, la heterogeneidad de la enfermedad, la aplicación de tecnologías novedosas y la logística específica para la realización de los ensayos clínicos. Debido a todos estos factores, y principalmente a la baja prevalencia de las enfermedades raras, el precio de los medicamentos huérfanos suele ser alto, ya que los costes de la innovación deben ser amortizados con ventas para un número reducido de pacientes[8] durante el tiempo limitado que dura una patente.

Dado su elevado precio por paciente y la incertidumbre acerca de la magnitud de su efectividad en el momento de la comercialización, bajo los criterios convencionales de evaluación económica un nuevo medicamento huérfano probablemente presentará una razón coste-efectividad incremental por encima del umbral comúnmente empleado de coste por Año de Vida Ajustado por Calidad (AVAC)[9]. Esto puede afectar de manera negativa el acceso a estos medicamentos por parte de los pacientes.

Aunado a lo anterior, el dedicar una proporción mayor del presupuesto a medicamentos huérfanos implica el coste de oportunidad de destinar menos recursos a enfermedades más comunes que afectan a un mayor número de pacientes, por lo que es argumentable que los pagadores requieran garantías de que los recursos destinados a MMHH están bien asignados.

2.4. Criterios humanísticos asociados

Como ya se ha mencionado, la mayor parte de los medicamentos huérfanos no resultarán coste-efectivos en base al umbral tradicional de aceptabilidad utilizado en general para medicamentos dirigidos a enfermedades prevalentes. No obstante, en muchas ocasiones la sociedad no considera que el criterio de eficiencia deba ser el predominante a la hora de justificar la financiación y acceso de un medicamento huérfano o ultra-huérfano, argumentando razones humanísticas como la justicia y la equidad, entre otros[10].

Para conocer el estado de la cuestión en este tema, y como material de partida previo a la primera reunión del Grupo RADEEV, el Instituto Max Weber realizó una revisión sistemática de literatura. Esta revisión trata de determinar

cuáles son los criterios utilizados tanto a nivel teórico como empírico para determinar la financiación de medicamentos huérfanos en el plano internacional.

Entre los estudios teóricos que debaten los criterios adecuados para decidir sobre la financiación de MMHH, destaca el principio de justicia social, inspirado en la justicia distributiva de Aristóteles. Este principio implica el compromiso del Estado para compensar las desigualdades que surgen en el mercado y en otros mecanismos propios de distribución de recursos de la sociedad, estableciendo que hay que tratar igual a los iguales (equidad horizontal) y de forma desigual a los desiguales (equidad vertical), ignorando las diferencias irrelevantes y teniendo en cuenta las relevantes. En este sentido, los igualitaristas apoyan la visión de que la sociedad tiene la obligación de proveer un acceso igualitario a un nivel mínimo de asistencia sanitaria[11].

En línea con el concepto de justicia distributiva, algunos autores resaltan la importancia del criterio de la equidad en el acceso, poniendo de manifiesto la máxima de que los pacientes con enfermedades raras deben disponer de la misma oportunidad de recibir tratamiento que otros pacientes con enfermedades más comunes[10,12,13]. Sin embargo, otros esgrimen que ofrecer un acceso igualitario a los MMHH, a pesar de las limitaciones que pueden presentar en cuanto a datos de efectividad, puede suponer dar más valor a la mejora en salud en enfermedades raras que en enfermedades comunes[14].

Por otro lado, un término muy utilizado por los autores que estudian los criterios humanísticos para financiar MMHH es el de la regla de rescate[15], que se refiere al imperativo moral de salvar una vida (identificable) que está en peligro de muerte inminente, como cierta forma de solidaridad, y sin tener en cuenta el coste de oportunidad de lo que implica.

Por último, otra de las razones esgrimidas y que genera un amplio debate es el aspecto de la rareza de la enfermedad. Algunos autores creen que la rareza por sí misma no debe constituir un argumento para lograr un estatus especial[16-18], cuestionando si la sociedad tiene realmente una mayor preferencia por tratar enfermedades raras que enfermedades comunes.

Los criterios humanísticos son básicamente criterios subjetivos a los que la sociedad otorga cierto valor, y que pueden estar recogidos explícitamente en la evaluación económica del medicamento huérfano, tal y como se explicará en el apartado siguiente. Como se detallará más adelante, la principal dificultad radica en recoger adecuadamente las preferencias de la sociedad al respecto, más que en introducirlas en la evaluación.

EVALUACIÓN ECONÓMICA DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

3

El grupo de expertos RADEEV considera que los medicamentos huérfanos deberían ser sometidos a evaluaciones económicas estándar, es decir, de la misma forma que se realizan las evaluaciones para el resto de productos sanitarios, sólo que tratando con especial atención algunos criterios, dadas las características intrínsecas de este tipo de tratamientos y las preferencias particulares de la sociedad con respecto a ellas.

En España existen distintas guías de evaluación económica de tecnologías sanitarias, destacando la encargada por el Ministerio de Sanidad y Consumo, la realizada por Osteba (el Servicio vasco de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) y la que recientemente acaba de hacer pública el CatSalut[19,20,21]. Además, algunos autores han elaborado propuestas de guía o redactado libros al respecto[22-24]. A nivel internacional, destacan las guías de Drummond y las de Australia, Canadá y UK[25,26]. La presente guía está basada en todos los documentos anteriormente mencionados y en las discusiones y aportaciones del grupo RADEEV, las cuales se centraron en aquellos puntos de la evaluación que deberían tratarse con especial atención.

En esta tercera sección se detallan los principios y métodos de evaluación económica de las tecnologías sanitarias en general, con base en las principales guías existentes, y se puntualizan aquéllos aspectos a tratar con especial cuidado en el caso de los medicamentos huérfanos.

3.1 Definición y finalidad de la Evaluación Económica

La evaluación económica (EE) de tecnologías sanitarias es un proceso sistemático de análisis que permite ordenar y sintetizar explícitamente la mejor evidencia científica disponible para contribuir a la toma de decisiones informadas en la priorización de recursos sanitarios.

La EE de medicamentos constituye la denominada cuarta garantía, y sirve como pilar de apoyo en la toma de decisiones una vez que se ha demostrado la eficacia, seguridad y calidad (las tres primeras "garantías") del medicamento en cuestión. Para ello, se efectúa una comparación entre los recursos empleados y los resultados de cada opción considerada, efectuada en condiciones reales.

Para contar con cierta homogeneidad en la realización, interpretación y utilidad de los análisis de evaluación económica, es necesario estandarizar de cierta forma los métodos empleados. Así, en general el proceso de evaluación debe realizarse de forma sistemática y explícita, para que sea reproducible, verificable y actualizable.

Es importante señalar que la evaluación económica provee información que debe servir para ayudar a la toma de decisiones, pero no para reemplazarla. Por ello, no debe ser tomada como un método estricto de decisión sino como un componente más de información que, junto con otros criterios como la equidad, la ética profesional, el rigor clínico, la factibilidad, cuestiones prácticas o las preferencias de los pacientes contribuyan a la toma de decisiones. Además, es un método no exacto, sometido a sesgos e incertidumbres, y no único, ya que existen otros métodos y perspectivas.

Por lo tanto, los resultados de la evaluación económica no deben ser aplicados de forma mecánica, y aún menos en el caso de los MMHH que tienen características diferentes a los medicamentos para enfermedades prevalentes.

Por último, cabe destacar que no existen restricciones sobre la temporalidad de un estudio de evaluación económica. Este puede realizarse antes, durante o después de haber iniciado una intervención. El momento idóneo de su realización depende del tipo de decisión a la que se pretende ayudar, ya sea aprobar un nuevo fármaco, distribuir un presupuesto determinado, realizar desinversiones, etc.

3.2 Justificación de la Evaluación Económica

La necesidad de la evaluación económica como herramienta de ayuda en la toma de decisiones radica en la existencia de recursos públicos limitados, tanto sanitarios como no sanitarios. De no haber limitación de recursos, bastaría con adoptar todas aquellas intervenciones y terapias de efectividad y seguridad positivas (es decir, donde el beneficio de la intervención sobre el paciente fuese superior a las consecuencias), con independencia de su coste.

No obstante, dada la limitación de recursos, no todas las intervenciones efectivas y seguras pueden cubrirse, por lo que deben seleccionarse las mejores opciones. Esto fuerza a elaborar una serie de elecciones y a priorizar entre las distintas alternativas disponibles, considerando el coste de oportunidad que supone la pérdida de posibilidad de uso de las alternativas no seleccionadas.

Pese a que en las elecciones siempre habrá ganadores y perdedores, en el área de la sanidad la evaluación económica debe perseguir el mayor grado posible de bienestar social. Esto implica aprovechar al máximo la utilización de los recursos limitados para alcanzar un compromiso entre dotar del mayor grado posible de bienestar a los pacientes y sus familias afectadas por una determinada enfermedad, pero también a otros pacientes aquejados de otras enfermedades,

e incluso a otros ciudadanos no enfermos, pero a los que pueden afectar directa o indirectamente las decisiones públicas que se adopten.

3.3 Evaluación económica parcial versus completa

La presente guía se dirige principalmente a evaluaciones económicas completas de MMHH. Se entiende que una evaluación económica es completa cuando se comparan tanto los costes como los resultados de dos o más alternativas. Las alternativas incluyen toda aquella práctica clínica que esté dirigida a mejorar la calidad de vida de un paciente. En el caso de los MMHH, es muy frecuente que no existan tratamientos que modifiquen el curso de la enfermedad alternativos al que se desea evaluar, pero puede existir alguna alternativa paliativa o de soporte que pretende mejorar la calidad de vida del paciente. En el caso de no existir tratamiento alguno, ni dirigido a modificar el curso de la enfermedad ni paliativo, la alternativa es siempre la "no intervención", que también conlleva costes y consecuencias en salud.

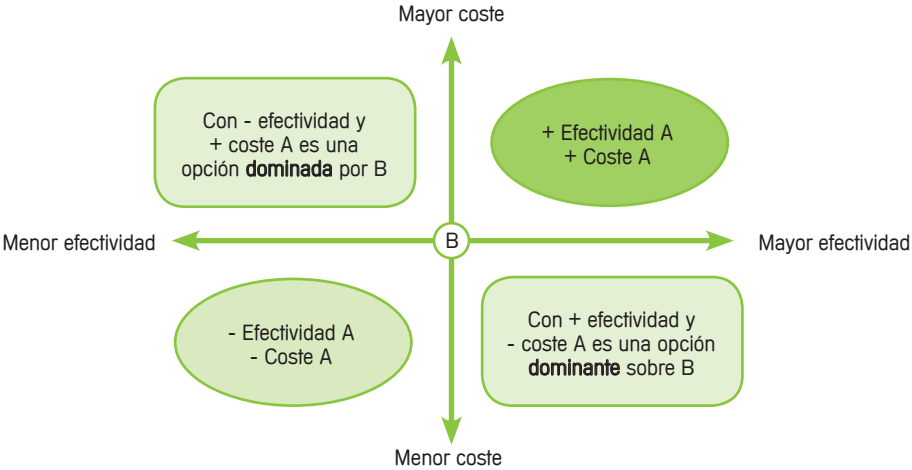
Es importante señalar que si lo que se considera es una sola alternativa (el medicamento a evaluar), o si sólo se comparan o bien los costes o los resultados de varias alternativas, se está realizando es una evaluación parcial (véase la tabla 1). Esta opción puede dar lugar a resultados engañosos y por tanto se debe utilizar sólo excepcionalmente (y siempre justificando la no inclusión de alternativa o de costes/resultados) y nunca como norma general.

Tabla 1. Tipos de evaluaciones económicas

		¿Se examinan tanto los costes como los resultados?		
		NO		**SI**
¿Hay comparación entre dos o más alternativas?	**NO**	**Evaluación parcial**		**Evaluación parcial**
		Se examinan solo los resultados. Descripción del resultado	Se examinan solo los costes. Descripción del coste	Descripción del coste-resultado (análisis coste-consecuencia)
	SI	**Evaluación parcial**		**Evaluación económica completa**
		Evaluación de la eficacia o de la efectividad	Análisis del coste	Análisis de Minimización de Costes Análisis de Coste-Efectividad Análisis de Coste-Utilidad Análisis de Coste-Beneficio

Fuente: Drummond (1997)[27]

Esta guía se focaliza en aquellos casos en los que es relevante realizar la evaluación económica de una alternativa A con respecto a una alternativa B, por ser ésta más costosa pero también más efectiva. Si la opción A fuese dominante (menos costosa y más efectiva) o dominada (más costosa y menos efectiva) que la opción B, no haría falta realizar la evaluación, porque la decisión al respecto estaría clara, como muestra la figura 1.



Nota: Cuando se habla de efectividad, nos estaremos refiriendo a eficiencia y seguridad, conjuntamente.

Figura 1. Plano coste-efectividad de la alternativa A con respecto a la B.

Dada la baja prevalencia de las EERR y el alto coste de la inversión en I+D requerido para conseguir una molécula nueva que modifique el curso de la enfermedad, los medicamentos huérfanos y ultra huérfanos suelen tener un coste mayor que las alternativas disponibles en el mercado, así como una mayor efectividad. Por lo tanto se espera que estén siempre en el cuadrante superior derecho del plano de coste-efectividad (mayor efectividad y mayor coste que la alternativa frente a la que se evalúa).

3.4 Elementos de la Evaluación Económica

La metodología básica de una evaluación económica consiste en identificar, medir, valorar y comparar los costes y resultados de las alternativas analizadas.

No existe una estructura única y consensuada de evaluación económica en las distintas guías disponibles a nivel nacional, si bien todas coinciden en los distintos componentes a incluir. Así, lo relevante es la inclusión y el alcance de todos los componentes requeridos, más allá de la forma concreta de ordenarlos.

La presente guía propone estructurar la evaluación económica de medicamentos huérfanos en 5 bloques, que engloban un total de 15 componentes, tal y como aparece resumido en la tabla 2.

Tabla 2. Componentes a incluir en una evaluación económica de MMHH

I. Pregunta de investigación
1. Alcance y objetivos de la evaluación 2. Población objeto de estudio 3. Perspectiva del análisis 4. Elección del comparador
II. Datos y metodología
5. Resultados en salud 6. Utilización de recursos y costes 7. Tipo de evaluación económica 8. Horizonte temporal y tasas de descuento 9. Modelización de costes y resultados en salud
III. Resultados
10. Presentación de los resultados 11. Análisis de sensibilidad
IV. Discusión
12. Equidad 13. Limitaciones
V. Conclusiones
14. Conclusiones 15. Conflictos de interés

A continuación se describen los cinco componentes generales que se propone seguir en el diseño y realización de una evaluación económica genérica, haciendo hincapié en su aplicabilidad para los medicamentos huérfanos. El Anexo de la guía ejemplifica cada uno de estos bloques utilizando casos reales de medicamentos huérfanos que han sido evaluados.

3.4.1. Bloque I. Pregunta de investigación

Como primer paso de una evaluación económica, debe especificarse con precisión el objetivo que se persigue, así como definir la población objeto de estudio, la perspectiva que se va a seguir y los comparadores que se van a utilizar, tal y como se detalla a continuación.

3.4.1.1. Alcance y objetivos de la evaluación

A la hora de realizar una evaluación económica, en primer lugar debe definirse claramente el alcance y objetivo de la evaluación, especificando la hipótesis que se quiere contestar con el estudio. Es decir, debe especificarse "qué" se quiere evaluar, "para qué" y "para quién". La respuesta a estas preguntas condicionará todo el análisis.

Debe justificarse por qué se realiza la evaluación económica, comentar los antecedentes e introducir el problema que quiere resolverse con el análisis.

La evaluación económica ha de ser relevante para el destinatario al que se dirige. En este sentido, puede resultar de gran ayuda identificar al destinatario principal y secundario de la evaluación, dado que la forma de presentar la metodología y los resultados puede adaptarse en función de a quien vaya dirigido.

3.4.1.2. Población objeto de estudio

Debe definirse de forma clara y precisa la población objeto del estudio, dado que el análisis estará inevitablemente condicionado por este aspecto. Se recomienda que la población objetivo sea una muestra significativa de la población definida, y establecer claramente las características clínicas y sociodemográficas de la población objetivo, su ubicación geográfica, sus tasas de adherencia, sus factores de riesgo asociados, sus comorbilidades, etc.

En el caso de los MMHH, las muestras de pacientes incluidos en un ensayo clínico suelen ser pequeñas, por lo que es importante detallar todos los datos disponibles sobre estos pacientes y registrarlos debidamente. Si los datos proceden de ensayos clínicos, habría que explicitar los criterios de inclusión y exclusión del estudio, el número y la razón de los abandonos, el tamaño de la población, etc.

Por otro lado, siempre que existan datos suficientes, las guías de EE recomiendan realizar análisis en subgrupos de población homogéneos, con el fin de evaluar la eficacia del tratamiento en cuestión sobre la población real en la que se aplicaría, dado que pueden existir divergencias entre los resultados de los distintos subgrupos. Este punto será de difícil aplicación en los MMHH, dada la baja prevalencia de la enfermedad, donde se espera que los subgrupos no consigan en general reunir una muestra suficiente de pacientes para realizar comparaciones estadísticamente significativas. Como veremos más adelante, esta desventaja podrá ser atenuada a través de la realización de modelizaciones con cohortes teóricas de pacientes y de análisis de sensibilidad apropiados.

Definir la población objeto de estudio constituye un elemento clave de la evaluación económica, siendo deseable realizar análisis de subgrupos. Al evaluar medicamentos huérfanos, generalmente no será posible realizar análisis de subgrupos, dada la baja muestra de pacientes recogidos en los ensayos clínicos. Por ello, es especialmente relevante definir con precisión la población objetivo, detallando todos los datos que haya disponibles sobre la misma.

Como se comentará más adelante, la disponibilidad de información suficiente y adecuada es clave para realizar una evaluación económica. En este sentido, debe acudirse a todas las fuentes de información disponible, tales como estudios observacionales, casos clínicos, registros de pacientes u otras fuentes secundarias de información. A partir de esta información se puede definir una cohorte teórica de pacientes con un número de individuos suficiente para obtener resultados con mayor solidez (véase el ejemplo de la EE de una terapia dirigida a niños con cistinosis, que se muestra en el Anexo de esta guía).

3.4.1.3. Perspectiva del análisis

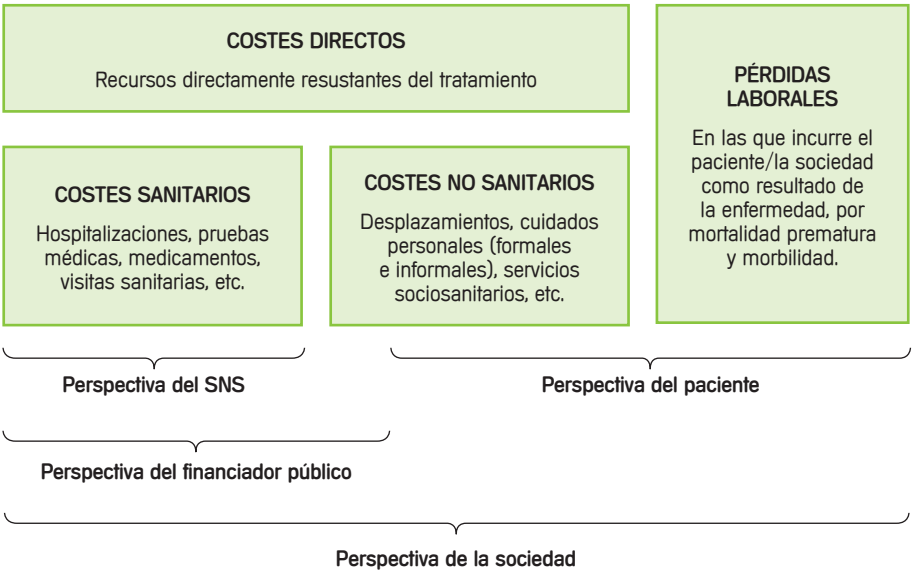
En cualquier EE, la perspectiva o el punto de vista desde el que se realiza la evaluación debe quedar especificado y argumentado, justificando la elección en relación con la cuestión inicial planteada y el destinatario del estudio. La evaluación puede abordarse desde una perspectiva micro, meso o macro. Los enfoques más comúnmente utilizados son la óptica del proveedor/financiador sanitario (SNS), del financiador público, del paciente y de la sociedad en su conjunto.

Dependiendo de la perspectiva elegida, la evaluación incluirá un tipo de coste distinto y las alternativas seleccionadas o la manera de evaluar los resultados

puede diferir, por lo que el resultado final de la evaluación dependerá en gran medida del enfoque seleccionado. De ahí la importancia de elegir la perspectiva de una manera razonada y adecuada.

A pesar de su baja prevalencia, las EERR conllevan generalmente una elevada carga social, debido al coste elevado que representan en términos de cuidados personales, pérdidas de productividad laboral y de calidad de vida para el paciente y su entorno afectivo. Por ello, será deseable utilizar la perspectiva más amplia, la de la sociedad, que incluye todos los costes y resultados independientemente de a quién afecten. Se incluirán en este caso todos los costes, sanitarios y no sanitarios, producidos. En el apartado 3.4.2.2 de esta guía se detalla lo que comprende cada uno de estos costes, y cómo, en función de la perspectiva elegida, debe evitarse la doble contabilización de los recursos.

Por otro lado, si se utilizan distintas perspectivas en una misma evaluación, se recomienda presentarlas de manera separada y diferenciada. La figura 2 señala los tipos de costes a incluir en la evaluación según cada una de las perspectivas utilizadas.



Nota: Hay otras posibilidades de clasificación de los costes

Figura 2. Tipo de costes incluidos en la evaluación según la perspectiva utilizada.

Las enfermedades raras suelen ser patologías crónicas, graves e incapacitantes, asociadas por tanto a elevadas pérdidas laborales y costes directos no sanitarios (como cuidados personales informales por parte del entorno afectivo del paciente o cuidados profesionales financiados pública o privadamente), que no se medirían desde una perspectiva del SNS.

Lo más deseable sería por tanto que la evaluación económica del MH incorporara la óptica de la sociedad. Si fuera posible, lo ideal sería presentar los resultados desde varias perspectivas, introduciendo, de manera desagregada, también la visión del financiador.

La evaluación más restrictiva es la abordada desde la óptica del proveedor o financiador sanitario, que considerará únicamente los costes sanitarios directos producidos por la enfermedad evaluada que le afecten directamente. Este es el caso del ejemplo utilizado en el Anexo, que describe la perspectiva de una EE realizada para evaluar una terapia dirigida a pacientes con cistinosis. La utilidad de la perspectiva del financiador radica en que dicha evaluación informa al decisor sanitario sobre los resultados en salud que obtendrá por la inversión en recursos sanitarios realizada en el tratamiento en cuestión. Como se verá más adelante, en el caso de los MMHH, dado que la inversión por paciente suele ser relativamente costosa, se recomienda que un análisis de impacto presupuestario acompañe a la evaluación, para dar una idea al decisor sanitario de la magnitud absoluta de la inversión a realizar.

Por su parte, una evaluación desde la perspectiva del decisor público es algo intermedio entre las dos anteriores, ya que no contempla únicamente los costes sanitarios directos relacionados con la enfermedad, sino todos los costes que repercuten sobre el sector público (por ejemplo, ayudas a personas en situación de dependencia funcional, cuidados formales financiados de manera pública pero provistos fuera del sistema sanitario, subsidios por bajas laborales temporales o permanentes, etc.).

Finalmente, la perspectiva del paciente es especialmente relevante si la patología implica una gran carga de provisión privada de productos y servicios. Pese a su importancia, este perspectiva es poco común en los trabajos empíricos.

3.4.1.4. Elección del comparador

La elección del comparador es también uno de los puntos clave de la evaluación económica, en tanto que de ella dependerán los resultados alcanzados. Idealmente, una evaluación económica perfecta consideraría como comparadores todas las opciones terapéuticas disponibles para la indicación evaluada. Cuando existen múltiples opciones esto complica enormemente el análisis en términos de recursos y tiempo empleado.

Por ello, cuando existen múltiples comparadores posibles, como suele ser el caso de las terapias dirigidas a enfermedades prevalentes, se acepta seleccionar como comparador principal el tratamiento estándar o el más utilizado en la práctica

clínica habitual para dicha indicación, como aproximación de la alternativa que sería reemplazada si se adoptase la nueva tecnología a evaluar. Sin embargo, la evaluación suele incluir un análisis de sensibilidad que presenta los resultados que se obtendrían si se utilizara otro comparador alternativo, como el menos costoso o el más coste-efectivo.

Los MMHH suelen carecer de alternativas terapéuticas, por lo que el comparador a elegir deberá ser el procedimiento más utilizado en la práctica al tratar a los pacientes, que suele ser simplemente un tratamiento de soporte. Dependiendo de la enfermedad diana, la opción de "no intervención" puede ser también una alternativa válida de comparación.

En todo caso, debe justificarse muy bien la elección realizada, argumentando la decisión, y utilizar comparadores sobre los que, en la medida de lo posible, exista evidencia sólida.

En el caso de las enfermedades raras, las opciones terapéuticas generalmente son muy reducidas, por lo que dependiendo de la patología, la opción de "no intervención" puede ser un comparador aceptable. Incluso en el caso de que no haya tratamiento curativo posible, siempre existirá un tratamiento de soporte (en el peor de los casos, paliativo) que se aplique en la práctica clínica habitual. Si este es el caso, este tratamiento de soporte deberá elegirse como comparador principal.

3.4.2. Bloque II. Datos y metodología

En este segundo bloque se define el diseño de evaluación económica que se va a seguir, en función de las variables disponibles. Deben identificarse, medirse y valorarse adecuadamente las medidas de resultados en salud y de costes que supone el medicamento a evaluar. Una vez cuantificadas estas variables, se procederá a determinar cómo efectuar la evaluación, empezando por el tipo de evaluación que se puede realizar, y siguiendo por otras consideraciones tales como el horizonte temporal que debe adoptar el estudio, la tasa de descuento y la posible utilización de técnicas de modelización.

3.4.2.1. Resultados en salud

La correcta inclusión, medición y valoración de los resultados en salud de las diferentes alternativas a comparar, incluso cuando una de ellas consista en la

"no intervención", es esencial para que las conclusiones de la evaluación económica sean válidas, creíbles y relevantes para los decisores sanitarios.

Los resultados en salud pueden expresarse tanto en unidades clínicas como en unidades humanísticas. Las unidades clínicas se derivan de los efectos de una intervención sobre la mortalidad o la morbilidad. Algunos ejemplos asociados a la mortalidad son los años de vida ganados, las muertes evitadas, las vidas salvadas, la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión o el número de muertes. Algunos ejemplos de resultados relacionados con la morbilidad son el porcentaje de pacientes cuya enfermedad no ha progresado, los eventos evitados, las complicaciones evitadas o el tiempo libre de exacerbaciones. Por su parte, las unidades humanísticas se refieren a conceptos subjetivos como la calidad de vida o la satisfacción. En el caso de contar con distintos tipos de medidas de resultados, se recomienda que todos ellos se presenten por separado, con el fin de realizar una evaluación económica transparente.

Es fundamental que los resultados en salud sean clínicamente relevantes y aceptados por la comunidad científica para la ER en cuestión, así como que estén vinculados al objetivo primario del estudio. Solo si no fuese posible obtener variables finales de resultados en salud, se podrían utilizar variables intermedias, justificando que existe una relación probada con los resultados finales. Por ejemplo, si el objetivo es mejorar la calidad de vida del paciente (variable final), se pueden medir resultados en términos de exacerbaciones evitadas siempre y cuando la variable "número de exacerbaciones evitadas" (variable intermedia) esté directamente asociada a una mejora en la calidad de vida. En este caso, las conclusiones de la evaluación económica deberán ser muy conservadoras.

Por otro lado, los resultados en salud en una evaluación económica pueden expresarse generalmente como datos de eficacia o de efectividad. La eficacia es una medida del efecto de la intervención en condiciones experimentales e ideales, que mide la capacidad potencial de la intervención. Por su parte, la efectividad es una medida del resultado obtenido en condiciones reales de la práctica clínica, que refleja la capacidad real de la intervención. Asimismo, al hablar de la seguridad de la intervención también se debe separar entre la seguridad del ensayo clínico y la seguridad en condiciones reales de la práctica clínica.

En las EE de medicamentos para enfermedades prevalentes, los resultados en términos de eficacia se pueden obtener de fuentes de información primarias como estudios en condiciones controladas, es decir, de ensayos clínicos aleato-

rizados controlados, en donde los pacientes se seleccionan según unos criterios de inclusión/exclusión restrictivos y el personal investigador sanitario sigue un protocolo. Otras fuentes primarias de información son los estudios descriptivos o analíticos, estudios longitudinales o transversales y estudios experimentales u observacionales. Siempre y cuando estén adecuadamente diseñados, estos estudios aportan datos con una validez interna estadísticamente significativa.

Sin embargo, dada la baja prevalencia de las EERR, así como la dispersión geográfica que suele existir en la población afectada, será difícil contar con fuentes primarias. Por lo tanto, en el caso de los MMHH, es posible que sea necesario recurrir a fuentes secundarias de información. Éstas incluyen las revisiones de bases de datos existentes o de casos clínicos disponibles. Asimismo, las revisiones sistemáticas, los metaanálisis, los análisis cualitativos, o la estimación de datos de eficacia (por ejemplo reducción de mortalidad) por métodos actuariales son alternativas adecuadas como fuentes de información. El Anexo de esta guía ejemplifica la utilización de una revisión sistemática de la literatura en la EE de un medicamento dirigido a pacientes con talasemia, así como la utilización de métodos actuariales en la EE de un tratamiento para la cistinosis.

En el momento de la comercialización de un medicamento, los datos disponibles suelen ser sólo de eficacia, y en el caso particular de los MMHH, por las razones ya expuestas, éstos suelen ser escasos. Por ello, es aconsejable realizar una modelización para obtener datos de efectividad aproximados, detallando el método utilizado, los supuestos y su justificación, y verificando los resultados mediante un análisis de sensibilidad. Tras un tiempo de uso del MH en la práctica clínica, se podrá evaluar su efectividad en condiciones reales. Cabe señalar que la creación de registros de pacientes consigue elevar el tamaño de la muestra de pacientes con respecto al ensayo clínico, otorgando a los resultados de efectividad una mayor validez interna y externa. Sin embargo, debido principalmente al elevado coste y el tiempo necesario para obtener registros que reúnan datos de eficacia y/o efectividad sobre una muestra significativa de pacientes, estos registros no siempre están disponibles para muchas EERR.

Se recomienda que, de existir, se utilicen ambos tipos de resultados (tanto de eficacia como de efectividad), ya que aportan información complementaria, y que se analicen las diferencias existentes entre ambos resultados en salud (en condiciones controladas y reales), realizando un análisis de sensibilidad de los resultados.

Por su parte, cuando los resultados en salud se expresan en unidades humanísticas, es decir, valorando la utilidad social o las preferencias del paciente, la

medida de resultado más utilizada son los años de vida ajustados por calidad (AVAC), ya que permiten comparar alternativas terapéuticas empleadas en diversas enfermedades, además de su claridad, simplicidad, facilidad de uso y validez. Como alternativa a los AVAC se pueden usar los años de vida ajustados por discapacidad (DALY), años de vida sana equivalentes (HYE) o tiempo sin síntomas de la enfermedad y toxicidad del tratamiento ajustado por calidad (Q-TWiST).

Los AVAC se calculan multiplicando el número de años de vida ganados en una intervención por la ponderación de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) que presenta el paciente durante ese periodo. Para calcularlos, las preferencias se miden en una escala cardinal que recoge los estados de salud, siendo 0 el peor estado posible, equivalente a la muerte, y 1 el mejor estado posible, equivalente a una salud perfecta.

Un AVAC se interpreta como un año de vida ganado con un estado de salud perfecto. Del mismo modo, vivir por ejemplo diez años con un estado de salud con una calidad de vida de 0,5 sobre 1 sería equivalente en términos de ganancia en salud a vivir cinco años con un estado de salud perfecto (presenta el mismo número de AVAC, 5).

Las puntuaciones de las preferencias pueden medirse de forma directa o indirecta. En una medición directa se les pide a personas que padecen la enfermedad que revelen sus preferencias o utilidades sobre diferentes estados de salud. En una medición indirecta se aplica a los pacientes un cuestionario de CVRS previamente validado, y las respuestas se obtienen recurriendo a tarifas sociales previamente estimadas del cuestionario empleado, que reflejan las preferencias o utilidades de una muestra representativa de la sociedad. Las guías existentes de EE recomiendan la utilización de instrumentos de medición indirecta, entre los que destacan el EQ-5D, el SF-6D y el *Health Utility Index*, ya que son más fáciles de realizar, comparar e interpretar y se pueden aplicar a cualquier tipo de enfermedad, incluyendo las raras.

Las evaluaciones económicas aplican algunos supuestos implícitos de igualdad que es interesante resaltar. Salvo indicación contraria, se asume que todos los AVAC tienen el mismo valor, independientemente de las características del paciente (edad, sexo, nivel educativo, patología, etc.) (por ejemplo, 1 AVAC ganado por una persona de 10 años es equivalente a 1 AVAC ganado por una persona de 40 años y equivalente a 1 AVAC ganado por una persona de 70 años). De la misma manera, se asume que es igual de deseable suministrar una pequeña ganancia a mucha gente que una gran ganancia a poca gente, con tal

de que el sumatorio de AVAC sea equivalente (por ejemplo, 10 AVAC ganados por una sola persona son equivalentes a 1 AVAC ganado por persona en un grupo de 10 personas). Asimismo, en general se asume que los pesos relativos para los estados de salud son independientes de la duración de los estados de salud (los AVAC anuales correspondientes a un mismo estado de salud serán los mismos, por ejemplo, 0,5 independientemente de si el estado de salud dura 1 año o menos (evento agudo) o de si dura 10 años (evento crónico).

Un medicamento huérfano se debería evaluar en función de los resultados en salud (clínicos y/o humanísticos) que aporte, siempre y cuando dichos datos estén disponibles. Lo ideal es evaluar en qué medida el medicamento huérfano logra modificar el curso de la enfermedad rara a la que se dirige, ya sea alargando la esperanza de vida o mejorando la calidad de vida por reducir los síntomas o evitar los efectos secundarios del tratamiento utilizado en la práctica.

En cuanto a la disponibilidad de los datos, dado que los procedentes de ensayos clínicos suelen ser muy escasos en este tipo de enfermedades poco prevalentes, se deberán incluir todos los datos de resultados de los que se disponga, incluyendo aquéllos procedentes de historias clínicas y de otras fuentes de información como casos clínicos, estudios observacionales o estudios post-comercialización, así como a registros de pacientes o la plataforma europea de registros.

Ante la ausencia de otras fuentes, los registros de pacientes pueden ser una fuente importante de datos de eficacia y/o efectividad. Sin embargo, dada la necesidad de un horizonte temporal lo suficientemente largo para poder contar con un registro adecuado de eficacia, probablemente será necesario acudir a otras fuentes de información, como revisiones sistemáticas o la modelización a través de métodos actuariales basados en tasas de mortalidad o morbilidad conocidas.

Debe prestarse una especial atención a los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) generados por el medicamento huérfano. En efecto, los AVAC constituyen una medida fundamental de resultado en salud de los MMHH, dado el elevado impacto que tienen las enfermedades raras sobre la calidad de vida de los pacientes. Asimismo, los AVAC permiten comparar resultados en salud tanto con respecto a otras alternativas terapéuticas para la misma enfermedad, como con respecto a tratamientos para otras enfermedades, incluyendo las prevalentes.

3.4.2.2. Utilización de recursos y costes

En el ámbito de los costes, los pasos a seguir al realizar la evaluación económica de una tecnología sanitaria son, en primer término, identificar el uso de recursos

empleados, en segundo lugar, medirlos o cuantificarlos, y finalmente, valorarlos o asignarles un coste monetario. En una primera instancia puede resultar útil construir un árbol de decisión de las alternativas comparadas y de sus recursos asociados. Se debe determinar si estos costes son relevantes, es decir, si el uso de un recurso conlleva un coste de oportunidad por renunciar a emplear dicho recurso en un uso alternativo.

A continuación se describen los diferentes tipos de costes asociados a las distintas clases de recursos, que pueden ser directos (sanitarios o no sanitarios) o indirectos (pérdidas laborales y costes intangibles), y se detalla a grandes rasgos cuáles deberán incluirse en una evaluación económica, en función de la perspectiva elegida:

a) Costes directos

Son los costes que se derivan del uso de servicios, bienes y otros recursos para el tratamiento de la enfermedad o de los efectos adversos producidos u otras complicaciones e inconvenientes relacionados con el tratamiento de la patología, presente o futura. Se distinguen en este grupo los costes de naturaleza sanitaria y no sanitaria:

- **Costes directos sanitarios.** Se refieren a los bienes, servicios y recursos consumidos en el curso de la provisión de la tecnología sanitaria, incluyendo los efectos secundarios de la misma. Incluyen el consumo de medicamentos tanto dirigidos a mejorar el curso de la enfermedad como a paliar los efectos secundarios (o bien indicados para cualquier complicación derivada de la enfermedad), las hospitalizaciones producidas, las visitas realizadas a atención primaria, especializada y enfermería, las pruebas diagnósticas y de imagen realizadas, el material fungible consumido, las visitas realizadas a los servicios de urgencias, la atención domiciliaria, el transporte en ambulancia, etc. Son los costes más importantes desde la perspectiva del SNS y siempre deberían tenerse en cuenta en cualquier evaluación económica.

- **Costes directos no sanitarios.** Se refieren al coste que suponen los cuidados provistos tanto por profesionales como por el entorno afectivo del paciente (o costes informales), como consecuencia de su enfermedad. Los cuidados formales son servicios remunerados que pueden ser provistos tanto dentro como fuera del hogar del paciente (por ejemplo, en residencias de ancianos o en centros de día). También son provistos por profesionales los servicios sociosanitarios (como la telemedicina, la terapia psicológica, la terapia ocupacional, etc.), y pueden estar financiados públicamente, de

manera privada, o mixta. Los cuidados informales se refieren a los provistos por el entorno afectivo del paciente por parte de personas que no se dedican de manera profesional a ello (familiares, amigos, vecinos, etc.). También se consideran costes directos no sanitarios los derivados del transporte privado al centro sanitario, y que son fundamentalmente asumidos por el paciente y su familia. Se englobarían aquí también otros costes relacionados con los cuidados, como posibles adaptaciones a la vivienda o la adquisición de materiales sociosanitarios (sillas de ruedas, camas articuladas, etc.) producidas como consecuencia de la limitación de autonomía para las actividades de la vida diaria que produjo la enfermedad. Debe tenerse en cuenta que el tipo de costes a considerar variará en función de la perspectiva elegida, y que debe evitarse la doble contabilización de los recursos. Por ejemplo, desde una perspectiva del financiador público, se tendrían que incluir los subsidios por incapacidad temporal y/o permanente que ha recibido el paciente. Desde la perspectiva del paciente se contabilizaría la diferencia entre el salario que se deja de cobrar y la prestación recibida. En cambio, este concepto no se contabilizaría desde una perspectiva de la sociedad (donde el subsidio sería una mera transferencia de recursos).

b) Pérdidas laborales

Las pérdidas laborales, que forman parte de los costes indirectos, se refieren a la pérdida de capacidad productiva (productividad laboral) o alteración del tiempo dedicado a una actividad remunerada de una persona debido a la morbilidad y/o la mortalidad asociadas a la enfermedad, y que debe ser valorada como pérdida desde una perspectiva de la sociedad o del paciente. En el caso de la morbilidad, los costes abarcan un posible menor rendimiento laboral generado por la enfermedad (presentismo), así como el absentismo y las bajas temporales y/o permanentes que puede suponer su enfermedad. La morbilidad de la enfermedad podría derivar también en una jubilación anticipada. Por su parte, las pérdidas laborales derivadas de la mortalidad se refieren al número de años de producción laboral que se han perdido debido a la muerte prematura de la persona. No existe un consenso sobre la inclusión de las pérdidas laborales en las evaluaciones económicas. No obstante, debido a su carácter crónico, grave e incapacitante, las EERR suelen conllevar pérdidas significativas de productividad laboral (ya sean del propio paciente o de sus cuidadores informales) a lo largo de la vida del paciente, por lo que es muy deseable que la evaluación económica del MH incluya este tipo de costes, para lo cual debe enfocarse desde la perspectiva del paciente o de la sociedad.

c) Costes intangibles

Los costes intangibles son los relacionados con la disminución del bienestar de los pacientes y de sus allegados y con los aspectos psicológicos que derivan de la enfermedad, como dolor, ansiedad, temor, sufrimiento, etc. Pese a su gran relevancia, estos costes no se suelen incluir en las evaluaciones económicas, ya que su cuantificación resulta extremadamente difícil. Las guías de evaluación económica recomiendan la inclusión de estas pérdidas de bienestar en unidades físicas medidas a través de instrumentos de calidad de vida relacionada con la salud, escalas de dolor, etc.

Identificación de los recursos relevantes

Esta fase consiste en identificar los tipos de costes que deben incluirse en la evaluación de la tecnología sanitaria, tratando de obtener una enumeración de ellos lo más exhaustiva posible, con independencia de su magnitud y del posterior grado de dificultad para medirlos y/o valorarlos. En función de la perspectiva elegida, se tendrá en cuenta un determinado tipo de recursos. Desde la perspectiva de la sociedad se deberían incluir todos los costes: es decir, los directos sanitarios, los directos no sanitarios y las pérdidas laborales, evitando dobles contabilizaciones de los recursos implicados. Sin embargo, desde la perspectiva del financiador o proveedor sanitario se valorarán exclusivamente los costes que vayan a ser financiados o provistos por el sistema sanitario (costes directos sanitarios). En una perspectiva intermedia como la del financiador público, se considerarán los costes directos -tanto sanitarios como no sanitarios- financiados por el sector público en su conjunto, es decir, abarcando aquéllas partidas no estrictamente sanitarias. Por último, desde la perspectiva del paciente se tendrán en cuenta aquéllos costes -directos o no- que sean asumidos por éste o por su entorno afectivo (y que no sean reembolsados por el sector público, como copagos, visitas a profesionales socio-sanitarios privados, compra de material, costes por transporte privado al centro sanitario, pérdidas laborales, cuidados informales, etc.). En cualquier caso, es necesario tener en cuenta los costes sanitarios, presentes y futuros, directamente relacionados con el MH, a lo largo del horizonte temporal considerado.

Cuantificación de los recursos utilizados

Una vez identificados los recursos, el siguiente paso es estimar la cantidad de ellos que han sido utilizados con la tecnología sanitaria a evaluar y a comparar. Para ello, los recursos identificados en el paso anterior deben expresarse en unidades naturales. En el caso de los costes sanitarios directos, éstos pueden

medirse como el número de días de hospitalización, el número de visitas médicas, etc. Los datos se pueden recoger prospectivamente en un estudio o ensayo clínico o bien, dada la escasez de éstos en el caso de las EERR, hacer uso de fuentes secundarias retrospectivas, como revisiones sistemáticas, encuestas o paneles de expertos. Es esencial que la evaluación económica sea transparente y para ello es indispensable que se citen las fuentes consultadas.

Para cuantificar los cuidados personales, debe considerarse el tiempo que los cuidadores (profesionales o informales) han dedicado al paciente. Para ello, se deben aproximar, a través de encuestas o de otros métodos, las horas que tanto el cuidador principal como los cuidadores secundarios dedican a cubrir las actividades básicas de la vida diaria y las actividades instrumentales del paciente.

Valoración monetaria de los recursos utilizados

Como último paso, a los recursos previamente identificados y cuantificados se les debe atribuir un coste monetario, multiplicando el coste del recurso por el número de veces que se utiliza éste. En general, para valorar los bienes y servicios provistos públicamente se recurre al concepto de coste de producción. Así, los costes unitarios de estos conceptos estarán recogidos en publicaciones oficiales, precios públicos, tarifas aplicadas a contratos de prestaciones de servicios o datos de contabilidad analítica de los centros. En cambio, para valorar económicamente los bienes y servicios provistos de manera privada, será necesario recurrir a los precios de mercado (por ejemplo, el precio/hora que paga la familia por contratar a un cuidador/a).

Es aconsejable indicar el año de referencia de los costes, detallar su unidad monetaria y la fuente de datos consultada. Asimismo, se recomienda tener en cuenta que los costes unitarios pueden variar en función de distintos parámetros como la zona geográfica, la gravedad de la enfermedad, etc.

La valoración monetaria de los costes sanitarios directos se puede realizar a partir de información primaria suministrada por el departamento de gestión económica del centro sanitario o a partir de información contenida en los ensayos clínicos. También puede proceder de fuentes secundarias de costes, como precios oficiales a nivel nacional (por ejemplo, Nomenclator del Ministerio de Sanidad), tarifas nacionales (por ejemplo, coste de las hospitalizaciones según los Grupos Relacionados por el Diagnóstico, GRD) o tarifas regionales para las visitas sanitarias.

En cuanto a la valoración de los costes directos no sanitarios, ésta varía en función del concepto del que se trate. Los servicios sociosanitarios y los cuidados formales

pueden valorarse con tarifas públicas, precios de concierto o precios de mercado, en función de cómo hayan sido provistos. En cambio, el tiempo de los cuidados informales es más complicado de valorar monetariamente. Se puede valorar a través del coste de oportunidad de proveerlos (valorando el tiempo de trabajo y de ocio del cuidador informal, según su salario), del coste de sustitución o reemplazo (valorando el tiempo según el coste que habría supuesto contratar a un cuidador profesional) o de la valoración contingente (a través de preferencias declaradas sobre la disposición a pagar por no hacer el servicio o a ser compensado por hacerlo). Para profundizar en estos métodos, remitimos al lector a estudios específicos[28].

Para valorar las pérdidas de productividad, se debe contar con información sobre muertes prematuras, incapacidades laborales temporales y/o permanentes, jubilaciones o retiros prematuros, y merma de productividad tanto del paciente como de sus cuidadores informales, asociados a la enfermedad. Una vez identificadas estas variables, se debe proceder a asignarles el valor que se estima que la sociedad en su conjunto pierde porque el paciente (y sus cuidadores) no haya alcanzado la productividad que habría logrado de no estar enfermo, cuidando de no incurrir en dobles contabilizaciones. Para esto se utilizan básicamente el método del capital humano y el método de los costes de fricción, ambos ampliamente avalados en la literatura de la economía de la salud. Para obtener una mayor información sobre estas técnicas, remitimos al lector a otros trabajos[29,30].

Al igual que para para las enfermedades prevalentes, los costes asociados a las enfermedades raras también deben identificarse, cuantificarse y valorarse monetariamente, identificando los tipos de costes que son relevantes en función de la perspectiva elegida.

Además de valorar los costes sanitarios directos, es necesario hacer especial hincapié en el papel de las pérdidas laborales y los costes directos no sanitarios, tanto actuales como futuros, al tratarse en su mayoría de patologías crónicas, graves y altamente incapacitantes. Además, dado que a menudo las enfermedades raras se diagnostican en la infancia, la ganancia futura de evitarlas o paliarlas, en términos de costes evitados, será muy elevada.

Lo ideal sería utilizar varios enfoques de valoración de costes, para poder delimitar un intervalo máximo y mínimo de los costes no sanitarios asociados a la enfermedad. Las fuentes de valoración de los costes suelen ser las mismas que las utilizadas en las evaluaciones económicas de medicamentos para enfermedades prevalentes.

Por ejemplo, un niño con una enfermedad rara que le produce un cierto grado de discapacidad no sólo utilizará un elevado número de recursos sanitarios para diagnosticar la enfermedad y tratar de controlarla, sino que además, necesitará que sus padres le cuiden en los momentos en los que no se encuentra bien, le acompañen al médico o al hospital, etc. Los padres perderán por ello muchas horas/días de trabajo, puede que hasta tengan que pedir una excedencia para cuidar del niño. Tendrán que contratar a una persona que

cuide del niño cuando ellos no pueden, adaptar la vivienda a sus necesidades, etc. Además, el niño perderá horas/días de colegio, y probablemente su formación será inferior a la que tendría en ausencia de la enfermedad, y en consecuencia también su posterior producción laboral y remuneración. Todo esto debería tratar de recogerse en la evaluación, separando los costes presentes de los futuros (lógicamente, hipotéticos y basados en la información que se tiene sobre el pronóstico de la enfermedad), para dar una mejor idea de la magnitud de la carga de la enfermedad y de los costes que podrían ser evitados con una nueva terapia que alargue la vida, mejore la calidad de vida y reduzca la discapacidad del paciente.

3.4.2.3 Tipo de evaluación económica

Una vez identificados, medidos y valorados los costes y los resultados en salud tanto del MH como de la alternativa contra la que se evalúa, es necesario elegir el tipo de evaluación económica que se va a realizar, así como justificar los motivos que llevaron a tomar dicha decisión en relación con los objetivos iniciales planteados.

Básicamente existen cuatro tipos de evaluación económica completa, no excluyentes, en función de la medida de resultado disponible, y que cuentan con un distinto grado de complejidad.

- La técnica más sencilla es el ***Análisis de Minimización de Costes*** (AMC), que debe utilizarse únicamente en aquellos casos en los que se demuestre que las alternativas son equivalentes en términos terapéuticos. En este caso, únicamente se compararían los costes de las intervenciones, sin tener en cuenta los resultados en salud obtenidos, que se asumen equivalentes.

  Para utilizar este método debe justificarse adecuadamente la equivalencia terapéutica, así como que la medida de resultado utilizada es clínicamente aceptada. Asimismo, el investigador debe asegurarse de que las opciones terapéuticas se han empleado en grupos de pacientes homogéneos, con características sociodemográficas y comorbilidades comparables y con similares factores de riesgo asociados.

  Aunque este método suele ser sencillo y rápido, en el caso de los medicamentos huérfanos, cuyo comparador suele ser la no intervención (o un tratamiento de soporte o paliativo), es de esperar que nunca se cumpla el principio de equivalencia terapéutica entre las opciones a evaluar. Por lo tanto, y por principio, el AMC no será la técnica apropiada a utilizar en el caso de los MMHH.

- El **Análisis Coste-Efectividad** (ACE) es el tipo de evaluación económica más empleado en el ámbito sanitario. Este tipo de evaluación se utiliza cuan-

do las alternativas terapéuticas en el estudio presentan resultados en salud medidas en las mismas unidades naturales de efectividad clínica, incluyendo cambios en la mortalidad, morbilidad, efectividad intermedia y otros parámetros clínicos. Algunos ejemplos de resultados en salud comúnmente utilizados en los ACE son los años de vida ganados, los eventos evitados, el número de pacientes tratados con éxito, etc. Las medidas de resultado pueden ser de efectividad (en condiciones reales) o de eficacia (procedentes de ensayos clínicos y por tanto sin testar aún en la práctica real).

En un ACE la medida de resultados puede ser una medida de efectividad intermedia (por ejemplo, hospitalizaciones evitadas), empleada en la práctica clínica habitual. Sin embargo, como se ha mencionado en la sección 3.4.2.1, dicha medida debe haber demostrado científicamente su relación directa con una medida de resultado final (por ejemplo, valores de supervivencia).

Dada la cronicidad y la alta mortalidad que suele estar asociada a las EERR, la medida de resultados en un ACE de un MH suele ser los años de vida ganados, o los años de supervivencia libres de progresión de la enfermedad. El Anexo de la guía muestra varios ejemplos de la utilización de estas variables en la aplicación de los ACE en MMHH.

En los ACE, el criterio principal de decisión es la razón coste-efectividad incremental (RCEI), como se explicará en el apartado de presentación de los resultados. A través de la RCEI el decisor conocerá el coste adicional que tendría que pagar para conseguir una unidad adicional de efectividad clínica al emplear la alternativa más efectiva y más costosa frente a otra opción menos efectiva y menos costosa (ya sea ésta la más empleada en la práctica diaria, la más eficiente, la más barata, etc.).

- El **Análisis Coste-Utilidad** (ACU) es una variante del análisis coste-efectividad que se caracteriza por emplear una medida de resultado en salud que combine cantidad y calidad de vida autopercibida por los pacientes, o lo que es lo mismo, de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

  Su uso es especialmente recomendable cuando se considera que la calidad de vida del paciente es el resultado clínico de relevancia o cuando la alternativa terapéutica a valorar tenga efectos tanto sobre la mortalidad como sobre la morbilidad y se quiera poder cuantificar ambos efectos en una sola medida. Este es por lo tanto el tipo análisis que debería aplicarse a las EERR.

  La medida de resultado más empleada en este tipo de análisis son los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC), donde la supervivencia es ajustada

por un factor de calidad de vida percibida por los pacientes. En el apartado de resultados en salud se detalla su definición y utilidad.

Asimismo, si la intervención tiene un impacto sobre la CVRS de los cuidadores, como suele ser el caso de las EERR, se recomienda incluir esta información en la evaluación, si bien de forma diferenciada y separada de la relativa al paciente.

El ***Análisis Coste-Consecuencia*** es un tipo de evaluación económica similar al análisis coste-efectividad o coste-utilidad, pues también se notifican tanto los costes como los resultados (incrementales) de la intervención (resultados de salud, efectos adversos, etc.), si bien en vez de presentarse de manera agregada y comparada, ambos se muestran en forma de lista, sin relacionarse entre sí. La utilidad de este análisis es que los investigadores pueden elegir el tipo de costes y de resultados que consideren más apropiados, y calcular así el cociente coste/consecuencia incremental.

- En el **Análisis Coste-Beneficio** (ACB), tanto los costes como los resultados en salud de las opciones terapéuticas evaluadas se valoran en unidades monetarias. Este método es tan válido como los demás, aunque entraña una mayor dificultad debido a que requiere valorar monetariamente, de manera apropiada, los efectos sobre la salud de las opciones contempladas.

  En este tipo de análisis, la valoración monetaria se aproxima intentando estimar la cantidad monetaria que los individuos estarían dispuestos a pagar para conseguir una determinada mejora en su estado de salud, y en qué medida habría que compensarlos para que aceptaran un empeoramiento de su nivel de salud. Los dos métodos más utilizados actualmente para valorar monetariamente los resultados clínicos son el de preferencias reveladas (indirectamente) y los de preferencias declaradas (de manera directa), cuya explicación detallada se encuentra en manuales específicos de valoración de resultados en salud en términos monetarios, pero no es objeto de esta guía.

Para tratamientos dirigidos a enfermedades raras, no suele ser apropiado utilizar análisis de minimización de costes, dado que las terapias a evaluar carecen de comparador terapéutico y tienen, en principio, una mayor efectividad que las alternativas contra las que se comparan (terapias de soporte o paliativas). En cambio, siempre y cuando se pueda contar con datos de eficacia o efectividad y de calidad de vida, es recomendable efectuar una doble evaluación económica, utilizando tanto el análisis coste-efectividad como el análisis coste-utilidad, con el fin de observar las consecuencias del tratamiento tanto en términos de resultados clínicos (generalmente valores de supervivencia) como de calidad de vida de los pacientes (generalmente AVAC).

3.4.2.4. Horizonte temporal y tasas de descuento

Dado el carácter crónico de las EERR, el horizonte a aplicar en la evaluación económica de un MH debe ser idealmente el curso natural de la enfermedad, que abarca la esperanza de vida del paciente, salvo en el caso de la evaluación de un posible tratamiento curativo. Si no fuera posible abarcar la esperanza de vida, se necesitaría al menos un horizonte temporal lo suficientemente largo como para permitir calcular con precisión la relación entre el coste y el beneficio de las alternativas comparadas en el corto, medio y largo plazo.

La necesidad de contar con datos de eficacia o efectividad a lo largo de un horizonte temporal suficientemente largo conlleva la desventaja de que es necesario esperar muchos años. Por lo tanto, a menudo se requiere utilizar técnicas de modelización (que serán explicadas en el siguiente apartado), para extender el horizonte a la esperanza de vida del paciente. El Anexo de la guía muestra como ejemplo una EE de tres combinaciones de medicamentos para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que no pueden ser elegibles para trasplante, en el que, a través de un modelo de Markov, los beneficios y los costes se estimaron a lo largo de un horizonte temporal de 20 años, lo cual, dada la edad de inicio de los pacientes en el modelo (70 años) se correspondía con toda la vida de éstos.

En toda EE, y siempre y cuando el horizonte temporal del estudio sea mayor de 1 año, se recomienda la actualización de los costes al año base, que es el año en el que se realiza la evaluación, mediante la aplicación de una tasa de descuento. Consiste en aplicar la siguiente fórmula:

$$VA=VF/(1+r)^t$$

Donde *VA* es el valor monetario actual, *VF* es el valor monetario futuro, *r* es la tasa de descuento y *t* es el número de años transcurridos desde el año base.

La tasa de descuento debe reflejar lo más acertadamente posible el coste social de oportunidad de renunciar a ese recurso o beneficio presente a cambio de obtener más recursos en el futuro tras la inversión realizada.

Para evitar incongruencias y facilitar la comparación entre costes y beneficios, es deseable usar el mismo factor de descuento para ambos valores, si bien existe cierto debate sobre si se debe usar la misma tasa para los costes que para los beneficios[31].

Respecto al valor de la tasa de descuento, la mayor parte de las guías de EE recomiendan utilizar una tasa de descuento del 3% para actualizar tanto los

costes como los resultados en salud, y variarla en el análisis de sensibilidad para medir la sensibilidad de los resultados, utilizando por un lado una tasa de descuento del 0% para los resultados en salud y, por otro lado, aplicando una tasa del 5% tanto en costes como en resultados.

En el ejemplo que provee el Anexo, en la EE de los tratamientos para pacientes con mieloma múltiple se utilizó una tasa de descuento temporal del 3% para actualizar los costes y beneficios futuros a valores de la fecha del estudio, 2010.

En las evaluaciones económicas de medicamentos huérfanos, el horizonte temporal a aplicar debe ser el curso natural de la enfermedad, que abarcará la esperanza de vida del paciente. Al igual que en el resto de evaluaciones, se recomienda aplicar tanto a los costes como a los resultados en salud una tasa anual de descuento del 3% y variarla en el análisis de sensibilidad.

3.4.2.5. Modelización de costes y resultados en salud

En las evaluaciones económicas, las técnicas de modelización se utilizan básicamente con los siguientes propósitos:

- Sintetizar la evidencia disponible, obteniendo, a partir de distintas fuentes, los parámetros necesarios para un análisis de decisión;
- Extrapolar costes y beneficios a medio y largo plazo más allá de lo que se observa en un ensayo clínico;
- Transformar los resultados finales a partir de medidas intermedias (p. ejemplo la supervivencia);
- Modelizar la evidencia observada a partir de ensayos clínicos o revisiones sistemáticas de ensayos.

Estas técnicas matemáticas son especialmente útiles para estimar medidas de resultados finales cuando las medidas de eficacia disponibles se limitan a resultados intermedios; cuando se considera necesario disponer de efectos a largo plazo de la intervención y los disponibles se limitan a la historia natural de la enfermedad durante el ensayo clínico; el perfil de los pacientes de interés no se corresponde con el de los pacientes sujetos al ensayo clínico; o cuando las alternativas analizadas en el ensayo clínico no se corresponden con las alternativas relevantes para la evaluación económica[21].

En cualquier caso, el modelo debe resultar útil y fácilmente comprensible para los decisores a los que se dirige. Para ello, debe detallarse pormenorizadamente el modelo elegido, justificando su elección frente a las alternativas y presentando de manera transparente los parámetros bajo los que se sustenta.

Los distintos modelos incluyen árboles de decisiones, modelos de Markov, modelos epidemiológicos, modelos de regresión o modelos de elección discreta, entre otros. Los árboles de decisión tratan de aproximar todas las líneas posibles de acción y los resultados que se derivan de ellas, determinando las probabilidades de cada rama y asignando utilidades a cada resultado potencial.

En principio, no existe un tipo de modelo superior al resto. La elección del modelo más adecuado dependerá de la cuestión a analizar y de la disponibilidad de datos. Lo ideal es que el modelo sea lo más completo posible en la representación de la historia natural de la enfermedad, que sea flexible y que haya sido validado formalmente de manera interna y externa. Asimismo, sería recomendable la comparación de los resultados obtenidos (intermedios y finales) con los de otros modelos.

En el ámbito de los medicamentos huérfanos, los modelos de decisión utilizados con mayor frecuencia en las evaluaciones económicas son los árboles de decisión y los modelos de Markov. El Anexo de la guía presenta un ejemplo empírico para cada una de estas técnicas.

En los modelos de Markov se desagrega la evolución del paciente en diferentes estados de salud, con diferencias significativas respecto de los resultados de salud o de la utilización de los recursos. Entonces, a partir de una cohorte teórica de pacientes, se simula la evolución de éstos en el tiempo, permitiendo la transición entre estados de salud en cada uno de los periodos de tiempo de seguimiento. Al igual que con los árboles de decisión, se aplican probabilidades a las transiciones entre los estados de salud, obteniendo a la finalización del tiempo de seguimiento -habitualmente, cuando toda la cohorte de pacientes ha fallecido- una estimación del tiempo de supervivencia, así como los costes incurridos por los pacientes.

Dadas las características de los ensayos clínicos en el ámbito de los medicamentos huérfanos, las técnicas de modelización serán una herramienta muy útil para analizar la escasa evidencia disponible y poder extrapolar costes y resultados en salud a largo plazo para el colectivo de pacientes de interés. Los modelos de decisión más habituales en el ámbito de los medicamentos huérfanos son los árboles de decisión y los modelos de Markov.

3.4.3. Bloque III. Resultados

3.4.3.1. Presentación de los resultados

Este constituye el apartado central de la evaluación económica. Los resultados del análisis deben presentarse de forma transparente y detallada, describiendo en primer lugar los componentes del coste y el beneficio en salud de manera detallada y desagregada, para presentarlos a continuación de manera combinada en forma de cociente o porcentaje.

Se recomienda detallar los flujos de costes y beneficios, descontados y sin descontar, especificando de forma separada los resultados para el corto, medio y largo plazo, y distinguiendo cuando sea aplicable entre resultados brutos y netos. Los resultados generales deben ser relativamente conservadores y reservar la adopción de otros supuestos para el análisis de sensibilidad.

El proceso de elaboración debe ser transparente, de modo que idealmente los resultados puedan ser replicados o verificados por cualquier otro investigador o decisor. Para ello, deben explicarse los distintos pasos del análisis, argumentando los supuestos asumidos y detallando los datos empleados.

Los resultados se presentan como un balance entre costes y resultados de la intervención, donde el concepto relevante es el que relaciona los costes adicionales con los beneficios adicionales. Para el análisis coste-efectividad y coste-utilidad se utilizan los mismos índices de resultados, sólo que cambiando las unidades de resultados en salud. El índice utilizado para evaluar la relación entre la diferencia en costes y la diferencia en efectividad es la Ratio Coste-Efectividad (Utilidad) Incremental, que se describe como:

$$\text{RCEI} = (\text{Coste A} - \text{Coste B}) \,/\, (\text{Efectividad A} - \text{Efectividad B})$$

Este es el parámetro de referencia a la hora de tomar decisiones. Representa la relación entre el valor terapéutico medido en unidades de efectividad o utilidad (AVAC) y el coste de oportunidad de las dos alternativas evaluadas. La RCEI calcula el coste adicional que supondría cada unidad adicional de efectividad lograda al elegir la terapia A (más costosa pero también más efectiva) en lugar de la terapia B. En el caso de los MMHH, la terapia A es el MH, y la terapia B es la alternativa terapéutica con la que se quiere comparar la terapia A. La terapia B puede ser tanto farmacológica, en caso de existir, como de soporte o paliativa.

La RCEI (o RCUI cuando la efectividad está medida en AVAC y se trata por lo tanto de un Análisis Coste-Utilidad) debe presentarse de forma global utilizando los datos de todos los pacientes disponibles. Cuando sea posible, se deben presentar ratios por subgrupos de pacientes que sean relevantes para la toma de decisión, ya que puede ser que una alternativa no sea coste-efectiva a nivel global, pero sí lo sea para alguno de los subgrupos analizados, por ejemplo, para un grupo de edad o bien para un estadio concreto de la enfermedad. Este análisis de subgrupos suele ser complicado en EERR debido al reducido tamaño de la muestra de pacientes.

Una vez calculada la RCEI de un MH, el dilema queda entonces reducido a señalar cuánto está dispuesto a pagar el financiador o la sociedad por obtener una unidad adicional de resultado (AVG o AVAC). Para ello hay que definir una cierta cifra, que se conoce como "umbral de eficiencia". La regla de decisión acerca de si se debe recomendar o no la financiación del MH es la siguiente: si el estimador de la eficiencia (RCEI o RCUI) es inferior a dicho umbral, la terapia es eficiente y se recomienda que sea financiada.

Este es el apartado central de la evaluación económica, en el cual deben presentarse los resultados del análisis de la forma más detallada y transparente posible. Para los tratamientos dirigidos a EERR, deben calcularse los mismos ratios de coste-efectividad (o utilidad) incremental que para el resto de medicamentos, vinculando la diferencia en costes con la diferencia en resultados en salud de las dos opciones comparadas. Estos estimadores se utilizarán después para, en función de las preferencias de la sociedad, recomendar o no que el tratamiento sea financiado públicamente.

3.4.3.2. Análisis de sensibilidad

En toda evaluación económica existe cierta incertidumbre, tanto acerca de los parámetros utilizados como de la forma de combinarlos. La incertidumbre sobre el verdadero valor de los parámetros utilizados puede deberse a la variabilidad de los datos disponibles y a la generalización y/o extrapolación de los resultados. La forma funcional del modelo también está sujeta a incertidumbre, cuando no se tiene certeza sobre la forma matemática en que se combinan determinados parámetros. En el caso de los MMHH, dado el escaso número de pacientes afectados por una enfermedad rara, el tamaño de la muestra de pacientes reclutados para un ensayo clínico será irremediablemente pequeño, lo que eleva la incertidumbre sobre la eficacia del medicamento a corto plazo y sobre la tasa de efectos adversos asociados al tratamiento.

Dado que la incertidumbre puede alterar notablemente las conclusiones de una EE, es imprescindible tratar de incorporarla al modelo. La forma más habitual de hacerlo es mediante el análisis de sensibilidad, que toda evaluación económica debería incorporar.

El análisis de sensibilidad aísla los efectos de la variación de los parámetros del modelo que están sujetos a incertidumbre sobre el resultado del estudio, con el fin de comprobar la dependencia de los resultados de los supuestos iniciales.

Como mínimo, se debería realizar un análisis de sensibilidad univariante para varios de los parámetros considerados, especialmente los relativos a la eficacia o efectividad del MH. En este tipo de análisis, se modifica el valor de un único parámetro, por ejemplo en ± 15%, manteniendo el resto constantes, y se observa cómo cambian los resultados sobre el caso base. Esto permite identificar los efectos de los distintos parámetros y comprobar la robustez del modelo. Una forma habitual de representar de manera simultánea los resultados de varios análisis univariantes es mediante los diagramas de Tornado, como el que se presenta en la figura 7 del Anexo de esta guía.

No obstante, en la realidad los parámetros no suelen ser independientes los unos de los otros. De ahí que sea recomendable realizar, siempre que sea posible, un análisis de sensibilidad multivariante, donde se modifiquen varios parámetros simultáneamente. Esta combinación resulta en un análisis más complejo, pero significativamente más robusto.

Otro tipo de análisis de sensibilidad habitualmente realizado es el denominado análisis de sensibilidad probabilístico, que trata a todas las variables como variables aleatorias, permitiendo que cada una pueda tomar un conjunto de valores diferentes siempre y cuando cumpla unas características determinadas. Es aconsejable mostrar el plano coste efectividad/utilidad de resultados y la llamada curva de aceptabilidad, que se puede interpretar como la probabilidad de que la intervención sea coste-efectiva[32]. Para ello, se suelen utilizar simulaciones tipo Monte Carlo, o métodos estadísticos como el *bootstrapping* y el método Delta. El Anexo describe este tipo de análisis de sensibilidad y provee un ejemplo del mismo para un fármaco dirigido a pacientes con beta talasemia.

En cualquier caso, en el análisis de sensibilidad deben exponerse y justificarse todos los supuestos realizados, incluyendo sus limitaciones. Asimismo, deben presentarse tanto las pruebas estadísticas realizadas como los intervalos de confianza en torno a las principales variables analizadas.

Las evaluaciones económicas referidas a MMHH estarán en general asociadas a una mayor incertidumbre que las de tratamientos dirigidos a enfermedades prevalentes, en tanto que los datos proceden de ensayos clínicos compuestos por un número bajo de pacientes. Existe por ello incertidumbre sobre múltiples variables, como la efectividad del tratamiento, sus efectos a largo plazo o sus complicaciones. El análisis de sensibilidad es por tanto muy relevante. Se recomienda la utilización de, como mínimo, métodos univariantes, y, a ser posible, también métodos multivariantes y análisis probabilísticos que manejen la incertidumbre en su conjunto, comprueben la robustez de los resultados y provean intervalos de confianza.

3.4.4. Bloque IV. Discusión

Este es el único apartado en la evaluación económica donde pueden incluirse consideraciones subjetivas u opinables. El resto de apartados deben contener únicamente información objetiva y bien documentada. Es aquí donde deben comentarse los resultados obtenidos, realizando comparaciones con otros estudios similares, incluirse las posibles consideraciones sobre equidad y recogerse de manera crítica las limitaciones del estudio.

3.4.4.1. Equidad

La EE de tecnologías sanitarias se centra principalmente en el análisis de la eficiencia, es decir, en alcanzar la mayor ganancia posible en unidades de salud suponiendo que se parte de un presupuesto dado. Sin embargo, en los análisis de EE subyace el criterio implícito de equidad por el cual se asume que todas las vidas tienen un valor idéntico, independientemente de sus características sociodemográficas (sexo, edad) y de las características de la patología, como su gravedad y su prevalencia.

Así, salvo indicación contraria, una EE estándar no entra en consideraciones sobre cómo se distribuye la ganancia de resultados en salud entre los pacientes. Es decir, un AVAC adicional vale exactamente lo mismo independientemente de las características de los individuos que lo reciben. Dado que son los recursos sociales los que financian las ganancias en salud a través de impuestos, implícitamente, se está asumiendo que la sociedad prefiere tratar a todos los individuos de manera idéntica sin excepción. Así, los métodos que evalúan la utilidad de un tratamiento son técnicamente neutrales en lo que respecta a la equidad.

No obstante, es perfectamente posible incluir en el análisis asunciones éticas o de justicia social, tanto implícitas como explícitas. Esto implicaría incorpo-

rar en el análisis las ponderaciones a los beneficios que la sociedad considere oportunas, siempre y cuando esta incorporación se base en asunciones válidas sobre la ponderación que la sociedad considera que se debe dar a pacientes con características distintas. Cuando se hace de manera adecuada, la inclusión de estas ponderaciones da lugar a unos resultados más ajustados a las preferencias de la sociedad en cuanto a la distribución de los recursos públicos y provee al decisor de una información más cercana a la disposición a pagar real de la sociedad por un resultado en salud sobre un tipo de paciente en concreto.

La existencia de asunciones explícitas relacionadas con la equidad no invalida en absoluto los supuestos subyacentes a la evaluación económica, sino que pone de manifiesto la necesidad de incorporar ajustes, bien dentro del proceso, en la metodología, o bien tras el análisis de eficiencia. En el caso de la financiación de MMHH, algunas de las ponderaciones de equidad que podrían resultar relevantes para la sociedad son la gravedad de la enfermedad, la edad de los pacientes, la rareza de la enfermedad, la innovación y la capacidad del tratamiento para lograr mejoras sustantivas en la calidad o esperanza de vida.

Según la literatura, existe una preferencia social por tratar aquellas enfermedades más graves, según la cual proporcionar una pequeña mejora en la salud de una población de pacientes con una enfermedad grave puede considerarse más prioritario que proporcionar una mayor mejora de salud a pacientes con un estado de salud moderado. Paralelamente, una misma ganancia en salud puede considerarse más valiosa si beneficia a pacientes con una peor calidad de vida[12,18,33-36].

También puede existir una preferencia social por la edad de los pacientes, en tanto que los tratamientos dirigidos a jóvenes producirán mejoras de salud durante más tiempo y la ganancia esperada en salud y en eficiencia (productividad laboral) suele ser mayor[37]. Así, la sociedad puede preferir beneficiar a un grupo de pacientes de determinada edad frente a otro. La introducción de ponderaciones por edad, obtenidas normalmente a través de compensaciones temporales a partir de encuestas a la población, puede modificar considerablemente los resultados de la evaluación.

En todo caso, si en la EE de un MH se decide incluir ponderaciones a los beneficios en salud o, lo que en la práctica es equivalente al umbral de coste-efectividad, su introducción debe ser clara y transparente, con el mayor nivel de detalle posible, y argumentando las razones que llevaron a la inclusión de los factores de equidad. El análisis debe presentarse de manera separada e independiente del resto del análisis de evaluación económica. Asimismo, es conveniente que

las encuestas a partir de las cuales se obtienen los factores de ajuste al umbral sean representativas de la población cuyas preferencias se quieren analizar. Por último, deben realizarse análisis de sensibilidad que permitan analizar la fiabilidad de los resultados obtenidos.

En las evaluaciones económicas estándar subyace el criterio implícito de que todos los resultados en salud tienen un valor idéntico para la sociedad, independientemente de las características de la patología y de la población afectada. Pero es perfectamente posible, y válido, introducir en el análisis otros criterios de equidad que reflejen las preferencias de la sociedad, y que pueden ponderar considerablemente los resultados obtenidos en la evaluación.

Esta guía no pretende establecer un criterio concreto de equidad en relación con los medicamentos huérfanos, sino que se limita a enumerar las distintas posibilidades, proponiendo que deben ser los propios decisores quienes indiquen explícita y claramente los criterios y las ponderaciones a considerar en la evaluación.

Así, los AVAC logrados con un medicamento huérfano pueden ponderarse en función de criterios alternativos a la eficiencia, tales como la edad del paciente, la prevalencia (rareza) de la enfermedad, la justicia distributiva o el coste económico total, siendo especialmente relevantes algunos criterios como los recomendados por el Consejo Ciudadano organizado por el NICE[36]:

- El grado de modificación del curso de la enfermedad. Se puede ponderar por un factor que lo refleje si la sociedad valora más un tratamiento que logre una modificación significativa del curso de una enfermedad que uno que logre un impacto en salud moderado por ser paliativo o sustitutivo de otro ya existente.
- La severidad de la enfermedad. Se puede introducir un factor que refleje las preferencias sociales para un medicamento que se dirige a una enfermedad que pone en grave riesgo la vida de la persona.
- La no disponibilidad de terapias alternativas, especialmente si la enfermedad pone en riesgo la vida del paciente. El criterio anterior se ve fortalecido si además la sociedad considera valioso financiar medicamentos para enfermedades mortales que no tienen alternativas terapéuticas eficaces.

Para ello, deberían establecerse líneas de investigación que permitan medir las preferencias sociales en torno a los medicamentos huérfanos y poder establecer las ponderaciones asociadas.

3.4.4.2. Limitaciones

Toda evaluación económica debe contener una sección referida a las limitaciones del estudio, que especifique de manera clara y crítica los puntos débiles

del análisis, para dotar al estudio de mayor transparencia. Los autores pueden plantear aquellos aspectos a mejorar en el caso de que se repitiera el análisis en el futuro, por ejemplo con respecto a la validez externa de los resultados obtenidos, la fiabilidad de las fuentes de información, etc.

Este espacio queda también reservado para discutir posibles discrepancias detectadas con respecto a otras evaluaciones económicas realizadas en el mismo ámbito, apuntando aquellas áreas que todavía no están bien resueltas.

Finalmente, si se desea, pueden comentarse también las principales fortalezas del análisis.

En general, las evaluaciones económicas en el ámbito de las enfermedades raras están asociadas a mayores limitaciones que las dirigidas a enfermedades prevalentes, en tanto que existe una mayor incertidumbre sobre los resultados en salud y una mayor dificultad de extrapolación de los resultados. Esta limitación, y la manera de solventarla, deben recogerse en la evaluación económica del medicamento huérfano.

Como ya se ha mencionado anteriormente, una de las acciones que se podrían emprender para favorecer la calidad de la información clínica disponible es la creación y utilización de registros de pacientes por patologías. Estos registros permitirían realizar un seguimiento de los pocos pacientes disponibles con dicha patología, permitiendo actualizar los datos de eficacia, seguridad y tolerabilidad a lo largo del tiempo. Cabe señalar aquí la utilidad del Registro Nacional de las Enfermedades Raras en España, creado por el Instituto de Salud Carlos III a partir de los correspondientes registros autonómicos, y que cuenta ya con más de 17.000 pacientes (https://registroraras.isciii.es/Comun/Inicio0.aspx).

Los registros –y por ende las evaluaciones– deberían estar sometidos a reevaluaciones periódicas, a medida que se cuenta con un mayor número de datos disponibles. Para ello, es deseable que los decisores tengan acceso a estos datos de manera periódica, así como la suficiente flexibilidad como para alterar decisiones de financiación pública pasadas en función de los mismos.

3.4.5. Bloque V. Conclusiones

3.4.5.1. Conclusiones

Una vez planteada la discusión del estudio, la evaluación debe cerrarse con unas conclusiones claras que hagan referencia a la pregunta inicial planteada y que se extraigan directamente de los resultados del análisis.

En este apartado final se ha de valorar si el coste incurrido por el medicamento es compensado por la eficacia asociada al mismo. Para cualquier medicamento, esto consiste en analizar si realmente el medicamento vale o no lo que cuesta. En el caso que nos ocupa, los MMHH, se debe tener en cuenta con mayor fuerza que en evaluaciones de terapias para enfermedades prevalentes la equidad en el acceso, la existencia de alternativas terapéuticas, el cambio en el curso de la enfermedad y la innovación terapéutica, entre otros factores.

3.4.5.2. Conflictos de interés

El estudio deberá incluir un apartado que detalle posibles conflictos de interés, incluso en el caso de que no exista tal conflicto. Debe explicitarse la fuente de financiación del estudio y, en caso de que no coincida, quién lo solicitó. Deben especificarse asimismo quienes son los autores implicados en el estudio, con sus correspondientes contribuciones al trabajo.

IMPACTO PRESUPUESTARIO

4

Como se ha comentado anteriormente, la evaluación económica es una herramienta más para ayudar a tomar decisiones de priorización donde los recursos son limitados. Pero existen otros factores que los decisores tienen en cuenta, como aspectos distributivos, cuestiones prácticas, la factibilidad o la asequibilidad de adoptar dicha tecnología sanitaria.

Así, es posible que un nuevo medicamento evaluado haya demostrado ser coste-efectivo frente a otras opciones existentes. Pero si la incidencia y prevalencia de la enfermedad a la que va destinada son muy elevadas, y por tanto el grupo de pacientes al que se dirige es amplio, es posible que su utilización de forma rutinaria tenga un efecto importante en el presupuesto sanitario, lo que obligará al decisor a valorar si puede o no permitirse su adopción, considerando el coste de oportunidad asociado.

Por eso, antes de decidir si incorporar o no la nueva opción al arsenal terapéutico, al financiador (normalmente, sanitario) le interesará conocer las consecuencias financieras de la decisión en su ámbito sanitario, para conocer el alcance de su coste de oportunidad. Por ello, los análisis de impacto presupuestario (AIP) son cada vez más demandados por los decisores sanitarios, en tanto que les aportan información valiosa sobre la asequibilidad de la nueva tecnología, dada la existencia de recursos limitados.

El análisis de impacto presupuestario permite conocer en cuánto se modificaría el presupuesto en función de la sustitución, parcial o total, del medicamento de la práctica clínica habitual por un medicamento nuevo. Aporta así un valor adicional a la evaluación económica *per se*, por lo que a la hora de tomar una decisión de financiación se recomienda considerar ambos tipos de análisis.

La metodología del análisis de impacto presupuestario no es compleja. Se trata de multiplicar el coste total asociado a cada alternativa de tratamiento (costes que probablemente ya se habrán cuantificado en la evaluación económica previa) por las cohortes de pacientes a la que se estima que se aplicará.

Así, las variables utilizadas serán el coste total anual por paciente y el número anual de pacientes esperables a tratar, lo cual dependerá a su vez de la prevalencia, incidencia y mortalidad asociadas a la enfermedad, así como del número anual de pacientes que terminan el tratamiento. Asimismo, debe incorporarse como variable relevante el grado de penetración del nuevo medicamento en la población diana.

A partir de estos datos, el análisis cuantificará la modificación del presupuesto, en base al siguiente cálculo:

$$\text{Impacto presupuestario} = \text{Coste anterior} - \text{coste posterior} =$$

$$= n*\text{coste}(M_1) - [(n*x*\text{coste}(M_2)) + ((n*(1-x)*\text{coste}(M_1))]$$

siendo *n* el número total de pacientes tratados, $coste(M_1)$ el coste total anual por paciente tratado con el medicamento habitual de elección en la situación inicial, $coste(M_2)$ el coste total anual por paciente tratado con el nuevo medicamento y *x* la proporción de pacientes de la cohorte tratados anualmente con el nuevo medicamento (por lo tanto, $1-x$ será la proporción de pacientes que siguen siendo tratados con el fármaco tradicional, al coste M_1).

Cuando el AIP se refiere a la introducción de un nuevo medicamento, conviene recordar que el coste sanitario directo debe referirse al coste total asociado al tratamiento farmacológico. Es decir, debe incluir todos los costes del tratamiento, más allá del coste del fármaco en sí, lo que incluye el coste de preparación, administración y monitorización del fármaco, así como el coste derivado de tratar los efectos adversos y el coste del fracaso terapéutico.

En general, se aconseja realizar el análisis de impacto presupuestario para un horizonte temporal de al menos 3 años, en los que las variables utilizadas pueden evolucionar, especialmente la cuota de mercado de cada uno de los fármacos. En estos análisis no se suele efectuar un ajuste temporal, dado que se pretende conocer el presupuesto que tendría que pagar el decisor en cada uno de los años analizados.

A menudo, el análisis se realizará de forma previa a la introducción del nuevo fármaco en el mercado, por lo que variables como la tasa de penetración serán meras asunciones no contrastables en ese momento. Por ello, su elección debe estar bien justificada y argumentada.

Además, para tratar la incertidumbre existente, debe realizarse un análisis de sensibilidad que muestre resultados alternativos ante la modificación de las principales variables utilizadas. Una de las opciones es comparar el escenario base del análisis de impacto presupuestario con un mejor y peor escenario, detallando y justificando las variaciones aplicadas a las variables. Es altamente deseable presentar los resultados del análisis de sensibilidad a través de diagramas de tornado.

Las guías de buenas prácticas recomiendan una serie de pautas para el correcto desarrollo de un análisis de impacto presupuestario, y animan a utilizar una lista de comprobación o *check-list* para comprobar la calidad y solidez metodológica del análisis[20,21].

Entre ellas, destaca la deseabilidad de dotar al análisis de la mayor transparencia posible, explicando y justificando todas las variables y valores utilizados en el análisis. Para realizar un ejercicio correcto, es necesario disponer de datos contrastados a partir de fuentes válidas y referenciables que reflejen fielmente la carga de la enfermedad, su epidemiología y el tamaño de la población a la que se dirige, así como la aceptabilidad real esperada por el mercado.

En general, los tratamientos alternativos al nuevo medicamento deben ser lo más amplios posible y englobar no sólo una intervención clínica de práctica habitual sino todas aquellas intervenciones que se utilicen de manera habitual. En el caso de los MMHH, se debe incluir cualquier terapia de soporte o paliativa en caso de no existir un tratamiento alternativo.

Además, el análisis debe ser fácilmente reproducible por cualquier persona ajena a su diseño y elaboración, y adaptable a los datos propios de cualquier entorno sanitario, por lo que los distintos parámetros utilizados deben ser fácilmente identificables y modificables (por ejemplo, accediendo al modelo en formato "Excel").

Por otro lado, y dado que se pretende analizar todas las consecuencias de la introducción de la nueva terapia, es necesario incluir todos los costes generados y evitados por la nueva opción, incluyendo los costes del manejo de la enfermedad pero también los costes no sanitarios y las pérdidas de productividad.

Lo ideal es presentar tanto el impacto presupuestario total como el impacto incremental anual en cada uno de los años del horizonte temporal elegido. Si fuera posible, es deseable separar los costes derivados del uso de recursos por tratar la enfermedad de aquellos producidos por las complicaciones de la enfermedad. Asimismo, si la terapia permite ahorrar recursos, es necesario detallar los supuestos y resultados obtenidos.

Finalmente, las guías recomiendan que el modelo sea validado por expertos ajenos a quienes lo han diseñado.

En el ámbito de las enfermedades raras, a menudo las preferencias de la sociedad se ven enfrentadas con la falta de recursos públicos disponibles. De ahí que el análisis de impacto presupuestario sea una herramienta ampliamente utilizada por los decisores para la financiación de medicamentos huérfanos, siendo un criterio explícitamente requerido al menos en España, Italia, Suecia, Bélgica, Holanda, Canadá, Reino Unido y Australia[38-42].

La utilidad de un análisis de impacto presupuestario en medicamentos de baja prevalencia poblacional, como es el caso de los MMHH, resulta sustancial, en tanto que permite cuantificar la magnitud del coste de oportunidad de una decisión que finalmente beneficiará a muy pocos pacientes, aportando así información complementaria a la evaluación económica. Ambos análisis deberían realizarse -y presentarse- de manera conjunta.

Nuevamente, es importante que este tipo de análisis emplee datos fiables y contrastables sobre la epidemiología de la enfermedad, los costes generados y los costes evitados esperados, así como la tasa de penetración en el mercado. En este tipo de medicamentos, la incertidumbre sobre los datos será mayor que en enfermedades más comunes, por lo que la transparencia sobre las fuentes y asunciones realizadas será vital, y la realización de un análisis de sensibilidad profundo y razonado, imprescindible.

DISCUSIÓN

5

La evaluación económica es una herramienta cada vez más utilizada por los decisores sanitarios para la toma de decisiones de financiación y reembolso. En todo caso, el propósito de la evaluación no es tomar una decisión de manera automatizada, sino aportar información para una toma de decisiones racional, transparente, basada en la evidencia y predecible, pero también socialmente responsable y que la sociedad considere **legítima y compatible con sus preferencias y restricciones** económicas, morales, sociales, legales y políticas[11,43].

Los medicamentos huérfanos no deben ser una excepción en este sentido. Sin embargo, las enfermedades a las que están dirigidos estos fármacos presentan ciertas características diferenciales frente a otras más comunes que la sociedad puede considerar relevantes a la hora de decidir su posible financiación.

Como ya se ha señalado a lo largo de la guía, se trata en su mayor parte de enfermedades crónicas, progresivas, altamente incapacitantes, que surgen en edades tempranas y que llevan asociada una elevada morbilidad y carga de cuidados. Los medicamentos huérfanos se caracterizan por su baja prevalencia y su elevada heterogeneidad e incertidumbre asociadas, lo que dificulta su diagnóstico y adecuación del tratamiento clínico, y a menudo carecen de alternativas terapéuticas.

Dado su elevado precio por paciente, la mayor parte de las veces, bajo criterios convencionales de evaluación económica, los medicamentos huérfanos presentarán un ratio de coste-efectividad incremental que estará seguramente por encima de cualquiera de los umbrales establecidos por las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y medicamentos. Esto ocasiona que se incremente la probabilidad de que los decisores públicos rechacen su financiación y que se incrementen por tanto las barreras de acceso al tratamiento por parte de los pacientes.

Sin embargo, en la práctica, al igual que se utilizan las preferencias sociales para no financiar públicamente algunos tratamientos coste-efectivos poco valorados socialmente (como la eliminación de tatuajes), existen otras intervenciones con rangos de coste-efectividad por encima de los umbrales estándares que la sociedad puede considerar relevante financiar públicamente, como puede ser el caso de los medicamentos huérfanos[10].

Así, la sociedad puede considerar necesario que las decisiones de financiación pública de los medicamentos huérfanos **no se basen únicamente en su relación coste-efectividad y criterios de eficiencia**, sino que abarquen también otros atributos tales como su necesidad médica, además de aspectos de igualdad, equidad o solidaridad.

Entre los factores que pueden ser considerados de relevancia por la sociedad (incorporados a través del factor de ponderación λ, ver el recuadro siguiente) se encuentran la gravedad de la enfermedad, la existencia o no de alternativas terapéuticas o el grado de innovación del tratamiento (y su capacidad para modificar el curso natural de la enfermedad), además de otras posibles consideraciones como la edad de los pacientes, la prevalencia (o rareza) de la enfermedad, la justicia distributiva, la repercusión sobre los cuidadores informales o el impacto presupuestario.

¿QUÉ ES UNA TECNOLOGÍA SANITARIA EFICIENTE EN EL ÁMBITO DE LOS MMHH?

La inclusión de las preferencias de la sociedad (o de las autoridades públicas en su representación) acerca de la eficiencia de los medicamentos huérfanos puede abordarse desde distintos puntos de vista, en función de si se pondera el umbral de aceptabilidad o la efectividad adicional lograda.

Por un lado, la sociedad puede considerar relevante elevar el umbral de aceptabilidad del nuevo tratamiento, a través de la multiplicación del umbral convencional de aceptabilidad del RCEI por un factor de ponderación λ:

$$\text{Umbral alternativo de aceptabilidad} = X * \lambda$$

Donde X es el umbral de eficiencia (o de aceptabilidad del RCEI) convencional, por debajo del cual se recomienda la financiación de la nueva terapia para la indicación adecuada (por ejemplo, 30.000 €/AVAC), y $\lambda > 1$ representa la proporción por la que los decisores o la sociedad estarían dispuestos a elevar su disposición a pagar por un AVAC adicional logrado con el MH (por ejemplo, un $\lambda = 1{,}2$ elevaría el umbral hasta los 36.000 €/AVAC).

La ponderación por el factor λ elevaría la pendiente de la curva umbral RCEI siempre que tome un valor superior a 1. Gráficamente, la idea se representa poniendo de manifiesto que introducir este elemento de ponderación reflejaría el hecho de que la sociedad/financiador valore más las ganancias adicionales en salud (frente a un mismo coste adicional) del MH, generando así un nuevo umbral de aceptabilidad (área rosa de la figura 3) que eleva la probabilidad total de aceptación del nuevo tratamiento.

Por otro lado, las preferencias sociales pueden aplicarse directamente a la forma de ponderar los AVAC ganados, si la sociedad considerara que para ciertos tratamientos es deseable hacer ciertas excepciones. En este caso, las preferencias sociales se introducirían en el RCEI del MH con respecto al tratamiento de comparación, multiplicando la efectividad ganada por un factor $\lambda > 1$ o, lo que es lo mismo, dividiendo el RCEI por λ:

$$\text{RCEI alternativo} = \frac{\text{Coste A - Coste B}}{\text{Efectividad A - Efectividad B}} \times \frac{1}{\lambda} = \frac{\text{RCEI}}{\lambda}$$

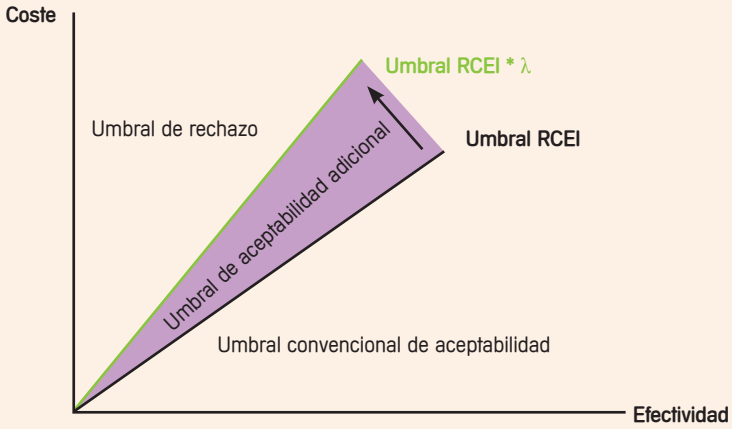


Figura 3. Umbral alternativo de aceptabilidad.

Gráficamente, se puede observar (figura 4) que incorporar las preferencias sociales al valor que se da a los AVAC adicionales podría desplazar hacia la derecha la RCEI del MH en cuestión, de modo que el tratamiento podría pasar de la zona de rechazo al área de aceptación, donde la sociedad/financiador está dispuesta a pagar esa diferencia en costes para lograr esa ganancia "ponderada" de efectividad.

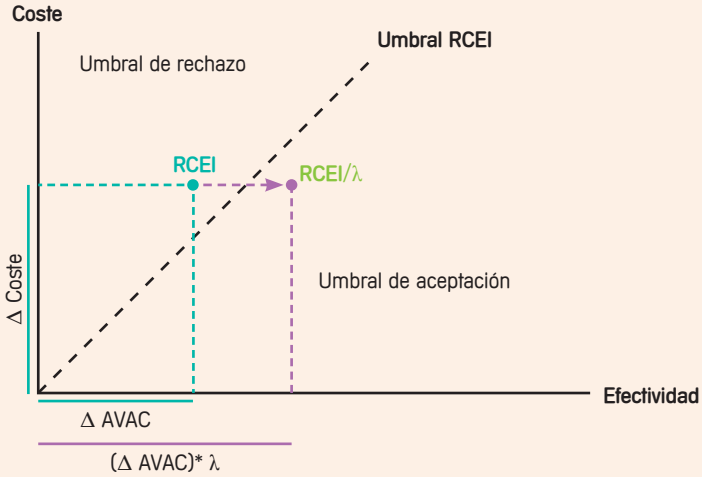


Figura 4. Ratio Coste-Efectividad incremental alternativo.

Ambas formas de ponderar las preferencias sociales por el factor λ resultan en un desplazamiento hacia arriba de la curva de aceptabilidad asociada al tratamiento huérfano, lo que equivale a elevar la probabilidad de aceptarlo/financiarlo. Así, el valor que tome λ puede afectar sustancialmente a los resultados de la evaluación económica. Gráficamente se podría expresar de la siguiente manera:

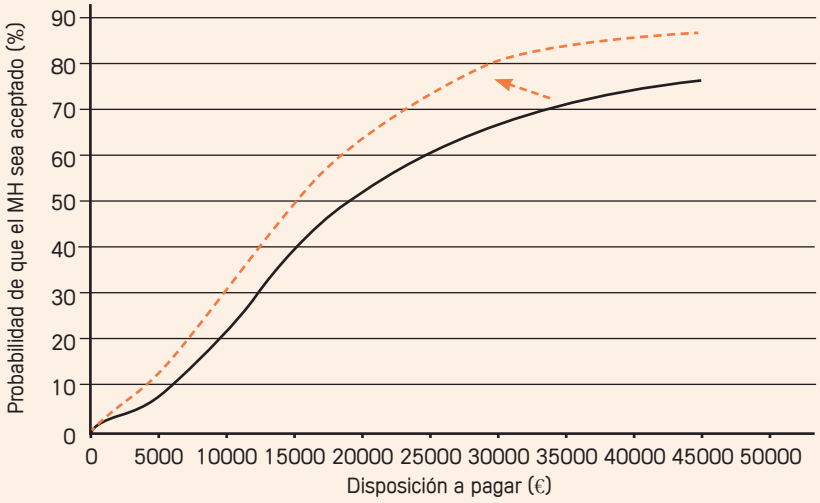


Figura 5. Curva de aceptabilidad alternativa.

En España, al igual que en la mayoría de países europeos, no está establecido de forma explícita un umbral oficial de eficiencia, es decir, un umbral de coste por AVAC que refleje la disponibilidad a pagar de la sociedad por cada AVAC ganado con una cierta terapia. Sin embargo, existe una primera aproximación, con la que se han comparado distintas evaluaciones económicas españolas, que remite a una cifra de 30.000 euros por AVAC. Esto es, las nuevas alternativas terapéuticas introducidas en el sistema tendrían una relación coste-resultado favorable si el ratio incremental coste-utilidad estuviera por debajo de los 30.000 euros/AVAC[44].

Sólo el NHS de Inglaterra ha indicado un rango de umbrales explícitos de coste-efectividad incremental bajo los cuales se recomienda que las intervenciones sanitarias sean financiadas públicamente[9]. Según indican, las intervenciones cuyo RCEI sea inferior a 20.000 libras por AVAC (21.374€) suelen

ser incorporadas al *National Health Service (NHS)*, mientras que para aquéllas con un RCEI por encima de 30.000 libras/AVAC (32.061€), se vuelve muy importante la aportación de factores adicionales, tales como la innovación terapéutica, el hecho de que la verdadera magnitud de la efectividad no pueda ser adecuadamente medida, o el hecho de que la terapia cumpla objetivos sociales más allá de los meramente sanitarios.

En la actualidad, el NICE británico permite ya algunas excepciones al valor umbral de 20.000-30.000 £/AVAC cuando se trata de situaciones especiales, como para los tratamientos al final de la vida, para los que el umbral de la eficiencia podría elevarse (hasta los 40.000-50.000 £/AVAC o 42.800-53.400 €/AVAC) si el tratamiento se dirige a una población reducida de pacientes al final de su vida, con una esperanza de vida muy reducida y con carencia de tratamientos alternativos. En estas circunstancias, el NICE puede considerar dar un mayor preso a los AVAC ganados en las fases terminales de la enfermedad al realizar un análisis coste-efectividad[45,46].

Asimismo, el NICE ha considerado la posibilidad de introducir un nuevo proceso de evaluación de tecnologías altamente especializadas, donde se podrían tener en cuenta criterios adicionales al coste por AVAC, tales como la magnitud de los beneficios en la salud del paciente, los beneficios más allá de la salud, el impacto de la enfermedad en la calidad de vida de los cuidadores informales, el beneficio potencial a largo plazo de la I+D para el sistema sanitario o los requerimientos de personal e infraestructuras. En este marco se podría incluir a los MMHH[47].

El NICE ha explicitado que sería inapropiado aplicar a los medicamentos huérfanos los criterios estándar de evaluación económica[48]. Esto se debe en gran parte a las reflexiones y propuestas del Consejo Ciudadano organizado por el NICE en el año 2004, donde se recabaron los juicios de valor y preferencias de la sociedad inglesa y galesa respecto a la prioridad que el NHS debería dar a los medicamentos ultra-huérfanos. La mayoría (el 75%) de los ciudadanos encuestados consideró justo evaluar el valor de un fármaco ultra-huérfano de manera diferente al de las terapias dirigidas a enfermedades prevalentes. Entre los criterios más importantes que se deberían tomar en cuenta al evaluarlos se encontraba la severidad de la enfermedad, el grado de ganancia en salud y el hecho de que la enfermedad ponga en riesgo la vida del paciente[36].

De hecho, un estudio realizado por el NICE en 2006 en base al precio de los medicamentos aprobados puso de manifiesto que se han llegado a aprobar

medicamentos ultra-huérfanos con un ratio coste-efectividad entre los 200.000 y 300.000 £/AVAC, es decir, diez veces por encima del umbral de eficiencia estándar[49].

En la práctica, los países desarrollados que tienen en cuenta, ya sea explícita o implícitamente, el ratio coste-efectividad incremental a la hora de evaluar la financiación de medicamentos huérfanos utilizan otros criterios adicionales, siendo los más habituales la gravedad de la enfermedad, la no disponibilidad de alternativas y la capacidad de modificar el curso de la enfermedad, además de criterios de equidad, solidaridad (regla de rescate) y de impacto presupuestario[38,46].

Si la sociedad valora estos atributos de manera diferenciada para los medicamentos que son huérfanos, dicha posición diferenciada debería ser introducida en el análisis y ser tomada en cuenta por los decisores sanitarios. No obstante, **traducir en valor las preferencias sociales hacia los atributos específicos de los MMHH no resulta tarea sencilla**, y es un ejercicio que no se ha investigado suficientemente hasta la fecha. Si bien se han publicado algunos estudios empíricos de valoración de preferencias sociales en otros países, muy pocos de ellos abordan de manera específica las enfermedades raras.

Dentro de la escasa literatura publicada al respecto, destaca el **ejercicio piloto** realizado en el Reino Unido para identificar y valorar los 8 principales atributos de los medicamentos huérfanos considerados tanto por expertos sanitarios (decisores y economistas de la salud) como por representantes de pacientes[50]. El atributo más relevante para ambos grupos fue la evidencia clínica de que el MH modificara el curso de la enfermedad. Por su parte, los expertos sanitarios otorgaron un mayor valor a la disponibilidad de tratamientos alternativos y a la supervivencia esperada con el tratamiento estándar que los representantes de pacientes, mientras que éstos valoraron relativamente más el impacto del tratamiento sobre la vida de los pacientes y sus cuidadores, así como la mortalidad y discapacidad asociadas a la enfermedad. Los otros 3 atributos -impacto social de la enfermedad, seguridad del tratamiento y grado de innovación del medicamento- fueron los menos valorados por ambos grupos[50].

En Noruega y en Canadá también se han realizado sendos estudios, a partir de encuestas, para tratar de aproximar las preferencias de la población acerca de los MMHH, constatándose que la severidad de la enfermedad y la efectividad del tratamiento son los criterios más relevantes a considerar en la decisión de financiación, con independencia de la rareza de la enfermedad[13,34]

Sería muy deseable realizar investigaciones de este tipo en España, que aborden el valor que una muestra representativa de la sociedad otorga a distintos criterios a la hora de financiar un medicamento huérfano. Se podría investigar en cuánto valora la sociedad española que el medicamento se dirija a una enfermedad mortal o altamente incapacitante y sin cura frente a otra menos severa, si el hecho de que no haya tratamientos alternativos es o no un factor determinante, o si se debe valorar la ganancia de años de vida ajustados por calidad independientemente de otros aspectos. Además de investigar las ponderaciones otorgadas, sería interesante abordar la disponibilidad social a pagar por ganar un AVAC con un MH en función de distintos factores, tales como la baja prevalencia o la gravedad de la enfermedad.

A este respecto, en el ámbito teórico, hay autores, como Hughes (2005), que proponen especificar umbrales de aceptación no lineales para los medicamentos huérfanos, donde la ganancia de utilidad se valore más cuanto menor sea la prevalencia de la enfermedad a la que se refieran[51].

Por otro lado, cabe destacar que los medicamentos huérfanos suelen estar asociados a un coste por paciente relativamente elevado en comparación con otros medicamentos, dado su elevado precio. Así, para un proveedor micro, como puede ser un hospital pequeño, tratar a un paciente con un determinado medicamento huérfano puede suponer un gran impacto en su presupuesto inmediato.

A pesar del elevado precio de los medicamentos huérfanos, que podría llegar a desembocar en un presupuesto catastrófico para un centro sanitario pequeño, la baja prevalencia de las enfermedades raras amortigua en gran medida el impacto presupuestario resultante a nivel agregado. Se estima que en España los MMHH representan un 2% del gasto farmacéutico total[52]. En este ámbito, para evitar posibles problemas de equidad en el acceso y niveles inaceptables de riesgo financiero a los proveedores más pequeños, lo ideal sería **evaluar y financiar los MMHH desde una perspectiva nacional, o cuanto menos autonómica**, con la existencia de centros de referencia y presupuestos específicos asociados.

Además, sería razonable contar con una visión menos cortoplacista y compartimentada de la situación, en la que el análisis de impacto presupuestario abarcara una perspectiva más amplia del horizonte anual, cuantificando además todos los costes evitados.

En este punto cabe considerar las experiencias de otros países, como el Reino Unido u Holanda, donde los costes derivados de financiar medicamentos

huérfanos se han transferido casi totalmente desde los presupuestos locales hasta un fondo nacional controlado de forma centralizada.[10] Además, países como Francia, Australia, Holanda o el Reino Unido cuentan con un presupuesto destinado específicamente a medicamentos huérfanos. En España, varias Comunidades Autónomas contemplan ya la financiación de los medicamentos huérfanos desde una perspectiva autonómica. Cabe señalar que esto reduciría el riesgo de presupuestos catastróficos en casos concretos, si bien podría generar problemas adicionales como distorsiones en las decisiones de financiación, así como quejas por parte de pacientes con enfermedades prevalentes.

A menudo resulta difícil disponer de recursos públicos suficientes para financiar medicamentos huérfanos. Por ello, para facilitar su accesibilidad y contribuir al mismo tiempo a la sostenibilidad del SNS cabe recurrir a fondos procedentes de otras fuentes (por ejemplo, a través de asociaciones con fundaciones nacionales y redes de investigación) y a esquemas de financiación alternativos[12].

Uno de los esquemas alternativos de financiación son los **acuerdos de riesgo compartido**, ideados para suplir la incertidumbre existente en el momento de la comercialización acerca de la efectividad y la eficacia del fármaco, así como acerca de su relación coste-efectividad y de su impacto presupuestario. Estos acuerdos deben ser revisables periódicamente para, a través de la práctica clínica, reducir las incertidumbres, y poder replantear los términos del acuerdo si fuera necesario. Un ejemplo de estos acuerdos son los esquemas "*no cure, no pay*", donde si el medicamento no logra modificar el curso de la enfermedad, el sistema sanitario recibe de vuelta todo o parte del coste del tratamiento.

En términos de fijación de precio, algunos autores plantean la idoneidad de establecer subgrupos diferenciales de precio de los medicamentos huérfanos en función de la prevalencia, grado de incertidumbre y severidad de la enfermedad y de la capacidad del medicamento para cambiar el curso natural de la misma[54]. Así, los sistemas sanitarios pagarían más por aquéllos medicamentos que más lo merecen (más valor social-generación de salud producen) y menos (o nada) por los demás, contribuyendo así a la sostenibilidad del sistema.

En este contexto, la creación y actualización de **registros de pacientes** jugará un papel clave en la financiación de enfermedades raras, permitiendo supeditar las decisiones de inversión -y desinversión- a una información epidemiológica, de efectos adversos y de historia natural de la enfermedad de mayor calidad. La utilidad de estos registros será mayor cuanto mayor sea la perspectiva de los mismos, y ya se está trabajando en esta línea, si bien en Europa los registros

supranacionales todavía se enfrentan a problemas legales, idiomáticos y de fragmentación del sistema.

Por último, conviene señalar que esta guía se enmarca en una serie de acciones que se están llevando a cabo, también desde Europa, para racionalizar la equidad en el acceso de los pacientes a este tipo de terapias. En efecto, a nivel europeo se están llevando a cabo distintas iniciativas para potenciar un acceso más rápido, equitativo y sostenible a los medicamentos huérfanos. Entre ellos, destaca el Mecanismo de Acceso Coordinado a Medicamentos Huérfanos (MoCA), un proyecto puesto en marcha en 2010 para promover la colaboración entre los estados miembros en torno a un valor común para los medicamentos huérfanos nuevos, utilizando una matriz transparente de valor[55].

Cabe señalar asimismo que éste parece ser un **momento idóneo para debatir** un nuevo enfoque de evaluación de los medicamentos huérfanos en España. No sólo estaría alineado en el tiempo con procesos similares en otros países, como el Reino Unido. Además, nos encontramos en una nueva fase, ya que el periodo de diez años de exclusividad concedido a nivel europeo está terminando para los primeros medicamentos huérfanos aprobados, lo que genera la entrada de competencia en esos espacios terapéuticos y modifica los incentivos empresariales vigentes hasta la fecha.

TABLA RESUMEN

Tabla 3. Resumen de recomendaciones.

Evaluación Económica de MMHH

I. Pregunta de investigación	
1. Alcance y objetivos de la evaluación	Definirlos. Justificar la EE. Identificar destinatarios
2. Población objeto de estudio	Acudir a todas las fuentes disponibles
3. Perspectiva del análisis	Idealmente, la de la sociedad. Dependerá del objetivo y destinatario
4. Elección del comparador	El tratamiento habitual en la práctica clínica. En caso de no existir alternativa, el tratamiento de soporte o de no intervención
II. Datos y metodología	
5. Resultados en salud	Datos de eficacia, efectividad y seguridad a partir de ensayos clínicos y registros de pacientes. Lo ideal, medir los AVAC
6. Utilización de recursos y costes	Identificarlos, medirlos y valorarlos, según la perspectiva y evitando la doble contabilización de recursos
7. Tipo de evaluación económica	Análisis Coste-Efectividad y Coste-Utilidad
8. Horizonte temporal y tasas de descuento	Esperanza de vida del paciente. Tasas del 3%
9. Modelización de costes y resultados	Justificar el tipo de modelo empleado (los más utilizados son los modelos de Markov y los árboles de decisión)
III. Resultados	
10. Presentación de los resultados	RCEI y RCUI. Detalle y desagregación. Descontados y sin descontar. Corto, medio y largo plazo.
11. Análisis de sensibilidad	Imprescindible. Métodos univariantes, como mínimo, Deseables, multivariantes y análisis probabilístico. Curva de aceptabilidad
IV. Discusión	
12. Equidad	Idealmente, incluir ponderaciones a los beneficios en salud, siempre que existan preferencias sociales contrastadas o que los decisores revelen su ponderación sobre aspectos relevantes como la ausencia de tratamiento alternativo, la importancia de tratamientos que alargan la vida, etc.
13. Limitaciones	Puntos débiles y fuertes del análisis
V. Conclusiones	
14. Conclusiones	Extraídas de los resultados del análisis
15. Conflictos de interés	Declarar la financiación y conflictos de interés

Análisis de Impacto Presupuestario de MMHH

Debe acompañar a toda Evaluación Económica
Idealmente incluirá todos los costes del tratamiento
Elección justificada de la tasa de penetración del MH
Horizonte temporal de 3 años. No aplicar tasa de descuento
Análisis de sensibilidad de los resultados
Debe ser fácilmente reproducible

ANEXO

A. EJEMPLOS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS EN LA PRÁCTICA

Para la introducción de medicamentos huérfanos en el sistema sanitario se ha utilizado la evaluación económica como una herramienta para mostrar valor añadido, aunando en un mismo análisis la estimación de unos resultados clínicos con otros de tipo económico, para concluir determinando un estimador de la eficiencia (el ratio coste-efectividad o coste-utilidad incremental), que ofrece un parámetro con el que comparar el balance coste-resultado de dicho medicamento respecto a otros.

En este anexo se detalla la metodología con la que se han realizado distintas evaluaciones económicas de medicamentos huérfanos. Como el objetivo no es el de señalar la eficiencia de un determinado fármaco, sino mostrar de forma didáctica cómo se han efectuado dichos análisis en la práctica real, a lo largo del capítulo se tomarán varios ejemplos, mostrando con cada uno de ellos un aspecto específico de los cinco bloques que deben componer toda evaluación económica. Para no desviar la atención del lector, al medicamento huérfano se le designará como "el medicamento" en lugar de con su nombre comercial concreto.

Por otra parte, en el apartado de Farmacoeconomía de un reciente número de la revista de la Organización Farmacéutica Colegial aparece una sección especial donde se analizan con detalle algunas evaluaciones económicas de medicamentos huérfanos, a donde el lector puede acudir para obtener una mayor información[56].

A.1. Pregunta de investigación

Como en cualquier estudio científico, la evaluación económica nace para dar respuesta a una pregunta de investigación, en muchas ocasiones formulada como: ¿Se están utilizando de manera eficiente los recursos disponibles al administrar ese tratamiento al paciente portador de una enfermedad rara?

Como ejemplo, emplearemos el caso de la cistinosis, una enfermedad metabólica autosómica causada por la acumulación del aminoácido cistina debido a un fallo en el transporte lisosomal. En 1976 se publicó un estudio que mostraba la eficacia de un medicamento sobre la función glomerular en niños con esta enfermedad, previniendo la acumulación de cistina en músculo e hígado y el

daño tisular posterior. No obstante, el elevado precio del medicamento cuestionó la idoneidad de invertir recursos sanitarios en el mismo, por lo que muchas aseguradoras sanitarias en EE.UU. rehusaron pagar el medicamento.

Se planteó entonces la hipótesis de que el medicamento mejoraría la calidad de vida del paciente afectado, previniendo el deterioro de la función renal, así como el daño en ciertos órganos. Como consecuencia, se reduciría la necesidad de someter al paciente a diálisis y/o a trasplante renal, conduciendo finalmente a un menor consumo de recursos sanitarios. Para testar dicha hipótesis, Soohoo et al llevaron a cabo una evaluación económica con el **objetivo** de estimar los costes globales asociados al tratamiento del paciente a lo largo de toda su vida, así como los resultados en salud derivados del mismo[57].

La **población objeto de estudio** estuvo formada por una cohorte teórica de niños y niñas que presentaban un diagnóstico de cistinosis infantil.

En este análisis se indicó que la **perspectiva** sería la social, la cual teóricamente abarca todos los tipos de costes, tanto directos (sanitarios y no sanitarios) como indirectos (pérdidas laborales) e, incluso, intangibles. No obstante, los costes que se incorporaron al análisis se correspondían únicamente con los de tipo sanitario directo (medicamentos, consultas médicas, pruebas de laboratorio, procedimientos de diálisis y trasplante renal y su mantenimiento), por lo que realmente la perspectiva utilizada fue la del financiador del sistema de salud.

Otro aspecto básico lo constituye la descripción de las **opciones a comparar**. En el caso que nos ocupa, se analizó la eficiencia comparada de dos alternativas diferenciadas. En la primera se estimaron tanto los costes como los beneficios del tratamiento habitual de los pacientes, sin el medicamento huérfano (sin tratamiento hasta el fallo renal, luego diálisis y trasplante de riñón, segunda diálisis y trasplante, y diálisis hasta la muerte); en la segunda alternativa, el análisis estimó la variación en costes y beneficios para la situación en la que se administraba el fármaco a dicha cohorte de pacientes.

Otras posibles opciones pueden verse en otros análisis, actuando como comparador el tratamiento farmacológico al que se somete habitualmente a los pacientes. Así, en la evaluación económica de un medicamento huérfano para el tratamiento de la acromegalia, los investigadores evaluaron dicho medicamento respecto al tratamiento habitual, constituido por los análogos de somastatina de acción prolongada, octeotride y lanreotide[58].

A.2. Datos y metodología

El resultado de la evaluación será tanto más válido cuanto mayor sea la validez que presenten los datos que se incorporen al estudio económico y más transparente sean los métodos de análisis empleados. En este punto, se analiza el diseño de la fuente de los datos concernientes a los costes y a los resultados, siendo de especial interés el análisis de las fuentes de los beneficios obtenidos.

Trataremos como ejemplo una evaluación económica realizada para la talasemia, una de las patologías genéticas más frecuentes, en la que los niños que padecen la forma mayor de beta-talasemia sufren una anemia grave crónica, necesitando de transfusiones de sangre cada 2-4 semanas durante el resto de su vida. Por este motivo, estos pacientes se hallan en riesgo continuo de sobrecarga de hierro, conduciendo a hipogonadismo, hipotiroidismo, diabetes e insuficiencia hepática o cardíaca. En el caso de no ser tratados, hay un riesgo elevado de muerte prematura como consecuencia de una cardiopatía inducida por el hierro. El tratamiento consiste entonces en la administración de los quelantes del hierro, para los que han ido apareciendo varios medicamentos.

Bentley et al realizaron una evaluación económica para estimar la eficiencia de los diferentes quelantes del hierro[59]. Los datos de los resultados clínicos asociados con cada medicamento se obtuvieron de una revisión sistemática que identificó los ensayos clínicos controlados y aleatorizados, a partir de una búsqueda bibliográfica realizada en Cochrane Library, OVID Medline y OVID Embase. Los criterios de inclusión de la búsqueda estaban bien definidos, centrados en el tipo de población tratada (pacientes con talasemia que presentaran una sobrecarga de hierro y requirieran transfusiones de sangre), el grupo de intervención (los medicamentos quelantes utilizados habitualmente más el nuevo medicamento o una combinación de ellos), el diseño del estudio (que fuera un ensayo clínico controlado y aleatorizado, de tipo prospectivo, o bien, estudios observacionales) y los resultados a analizar (concentración de ferritina sérica, de hierro hepático, de hierro cardíaco –mediante resonancia magnética (T2*), excreción y hierro, mortalidad y eventos adversos).

En otras ocasiones, los **datos de los resultados en salud**, ante la falta de datos específicos, se pueden aproximar mediante la estimación de la mortalidad por métodos actuariales. En la evaluación realizada para el tratamiento de la cistinosis con un medicamento huérfano se realizaron unas tablas de vida, creadas a partir de datos de un estudio europeo anterior[57]. En dicha estimación se calculó el tiempo en que se consideraba un 50% de probabilidad de super-

vivencia, lo cual ofreció un valor de 15 años para los pacientes tratados con el medicamento; en el caso de los pacientes no tratados, la supervivencia mostraba una probabilidad del 50% a los 9,5 años. Otra fuente de datos fueron los registros de pacientes. En el mismo estudio, la mortalidad intraquirúrgica -durante el trasplante renal- se estimó a partir de los datos del registro de trasplantes.

Respecto a los **datos de los costes**, es necesario analizar varios aspectos, como son su identificación, la cuantificación de su uso, el precio asociado a cada uno de los recursos y su actualización a un valor actual neto. Se verá más claramente en el ejemplo de un análisis económico que estima la eficiencia de un medicamento huérfano en el tratamiento del síndrome mielodisplásico[60]. Esta enfermedad agrupa un conjunto de condiciones médicas derivadas de la insuficiencia progresiva de la médula ósea, originando una producción no adecuada de células sanguíneas.

En una evaluación económica de este síndrome mielodisplásico, una vez definida la perspectiva -la del financiador del sistema de salud-, se estableció que se incorporarían los costes directos sanitarios[60]. Para ello, se identificaron los recursos utilizados (estancias hospitalarias, consultas médicas del hematólogo, personal de enfermería, diversas pruebas de laboratorio, transfusiones de sangre y plaquetas y tratamiento de los eventos adversos, como neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, pirexia, neumonía y sepsis). A continuación, los autores imputaron el precio unitario de cada recurso a partir de una base de costes privada para España, y extrajeron los precios de los medicamentos de la base de datos farmacológicos de la Organización Farmacéutica Colegial[61,62].

Finalmente, cuando los precios de los recursos han sido tomados de datos anteriores a la fecha actual, éstos deberán ser actualizados al tiempo actual de acuerdo a la inflación habida. Por ejemplo, Bentley et al indican en su evaluación del tratamiento de la talasemia que los datos de costes se basaron en una evaluación previamente realizada en 2005, por lo que los precios necesitaban actualizarse al momento en el que ellos realizaron el estudio (2010/2011), para lo cual utilizaron los índices de inflación estándar[59]. En los estudios efectuados en nuestro país, la actualización se efectúa mediante los datos del Índice de Precios de Consumo (IPC), elaborado por el Instituto Nacional de Estadística[63].

Por otra parte, si los resultados se estiman con posterioridad al año a partir del cual tenemos datos disponibles (tanto en costes como en beneficios), éstos deberán ser descontados con arreglo a una **tasa anual de descuento** temporal. Así, en el estudio de la talasemia, los autores indican explícitamente que los

costes futuros de los tratamientos se descontaron al 3,5% anual, de acuerdo con las recomendaciones del *UK Treasury*[59]. En estudios de años anteriores, como por ejemplo el de Soohoo et al, la tasa de descuento empleada era superior para la actualización de costes futuros (del 5% anual), pero no efectuaban ningún descuento a los beneficios[57]. En España, la tasa actual recomendada es del 3%, como se observa en el análisis económico del tratamiento del síndrome mielodisplásico en nuestro país, realizado por Crespo et al[60].

Los cuatro **tipos de análisis económico** más utilizados en la evaluación económica de un medicamento huérfano son el coste-efectividad, el coste-utilidad, el coste-beneficio y la minimización de costes. Entre éstos, el análisis de coste-utilidad es cada vez más empleado, al manejar simultáneamente dos dimensiones del beneficio obtenido (supervivencia y calidad de vida medida mediante las utilidades de cada estado de salud), en una variable bidimensional como son los AVAC.

En su estudio para pacientes con beta-talasemia, Bentley et al utilizaron como estimador de resultado la supervivencia ajustada por calidad de vida de los pacientes[59]. Para ello, estimaron el valor del estado de salud (denominado utilidad en el lenguaje comúnmente empleado en el campo de la evaluación económica) a partir del registro de análisis coste-efectividad de la Universidad de TUFTS[64]. La utilidad estimada para el estado basal -asumiendo que los pacientes con patología cardiaca poseen una utilidad equivalente a la NYHA clase I (*New York Heart Association*)- fue de 0,921 (sobre 1). Asimismo, estimaron, a partir de la citada base, que el valor de las utilidades correspondientes a los eventos adversos era de 0,460 (rango: 0.345-0,575) para el evento agranulocitosis y de 0,782 (rango: 0,587-0,978) para el paciente con neutropenia. Finalmente, la supervivencia de los pacientes se ajustó por los valores de utilidad mencionados (ponderados por el tiempo de permanencia en cada estado) para ofrecer finalmente una estimación del número de AVAC de la cohorte, realizando por tanto un análisis coste-utilidad.

Cuando los beneficios se expresan solamente como unidades de supervivencia, el análisis efectuado se corresponde con uno de tipo coste-efectividad, como realizaron Soohoo et al en su estudio sobre cistinosis infantil[57].

La modelización ha venido a tratar de solucionar, mediante diversas estrategias matemáticas, el problema de la escasez de datos de salud en el ámbito de los medicamentos huérfanos. Los modelos empleados con mayor frecuencia son los árboles de decisión y los modelos de Markov.

En el ejemplo de Soohoo et al, los autores diseñaron un árbol de decisión para estimar los resultados que se producirían al administrar un medicamento concreto en el tratamiento de la cistinosis infantil, respecto de su no administración[57]. En dicho modelo se partía de una cohorte teórica de pacientes a los cuales se administraba o no el tratamiento, pudiendo conducir a tres consecuencias posibles: que el paciente falleciera mientras esperaba el trasplante, que lo hiciera en un tiempo inferior al año tras el trasplante o que sobreviviera tras un trasplante con éxito. Posteriormente, cabría la posibilidad de que fracasase el injerto, tras lo cual se sometía al paciente a diálisis, repitiéndose a continuación las posibilidades antes indicadas tras la consecución de un segundo trasplante. Aplicando las probabilidades de incidencia a cada consecuencia manifestada, y mediante los principios matemáticos de las probabilidades condicionadas, se estimaba finalmente la probabilidad final de supervivencia de los pacientes en las dos alternativas analizadas.

Por su parte, Crespo et al diseñaron un modelo de Markov que simulaba la evolución de una cohorte de pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico a lo largo de su vida[60]. En dicho modelo, los pacientes recibían una primera línea de tratamiento para el síndrome mielodisplásico con cada una de las alternativas terapéuticas evaluadas, a partir de lo cual y en cualquier momento, podía progresar su enfermedad a una leucemia mieloide aguda, falleciendo posteriormente, o fallecer directamente desde el estado inicial. Desarrollando matemáticamente el modelo, obtuvieron finalmente una estimación de la utilización de los recursos a lo largo de toda la vida de los pacientes, así como de su supervivencia. Una vez ajustada dicha supervivencia a la calidad de los años vividos, mediante la incorporación de las utilidades de cada estado de salud, estimaron también el número de AVAC obtenidos por los pacientes con cada alternativa evaluada.

A.3. Resultados

Presentaremos aquí el ejemplo del mieloma múltiple, que es una infiltración por células plasmáticas en médula ósea superior al 10%, del que sólo se producen unos 3 casos anuales por cada 100.000 habitantes. Se caracteriza por un crecimiento exagerado y disfunción de las células plasmáticas de la médula ósea, lo cual interfiere con la formación de hematíes, leucocitos y plaquetas, de modo que se desarrolla anemia, mayor riesgo de infecciones y de sangrado. A medida que las células del mieloma múltiple crecen y se expanden en la médula ósea, causan dolor y destrucción de los huesos. Si los huesos de la columna se ven

afectados, puede haber compresión de los nervios llegando a producir parálisis. Garrison et al llevaron a cabo una evaluación económica que comparaba tres combinaciones de medicamentos para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que no pueden ser elegibles para trasplante[65].

El análisis se desarrolló a partir de los resultados obtenidos mediante un modelo de Markov, diseñado *ad hoc*, que se alimentaba de los datos de eficacia de tres ensayos clínicos controlados y aleatorizados que aproximaron la supervivencia libre de progresión o la supervivencia global. De este modo, el resultado del beneficio obtenido en el análisis económico fue doble: por una parte, el modelo estimó la supervivencia total -medida como años de vida ganados, AVG-, y por otra ajustó dicha supervivencia a calidad, estimando el número de AVAC. Dada la perspectiva del análisis (el pagador del sistema de salud), los datos de costes incorporados al modelo fueron los correspondientes a los de tipo directo exclusivamente. Tanto los beneficios como los costes se estimaron a lo largo de un horizonte temporal de 20 años, lo cual, dada la edad de inicio de los pacientes en el modelo (70 años) se correspondía con toda la vida de éstos. Para actualizar los costes y beneficios futuros a valores de la fecha del estudio, 2010, se aplicó a ambos una tasa de descuento anual del 3%.

Respecto a la **presentación de los resultados**, se efectuaron dos tipos de análisis económicos, uno de coste-efectividad utilizando el resultado de AVG, y otro de coste-utilidad basado en los AVAC obtenidos. Los resultados intermedios (costes totales incurridos, AVG y AVAC), junto con los resultados finales (RCEI y RCUI) se presentan en la tabla 4.

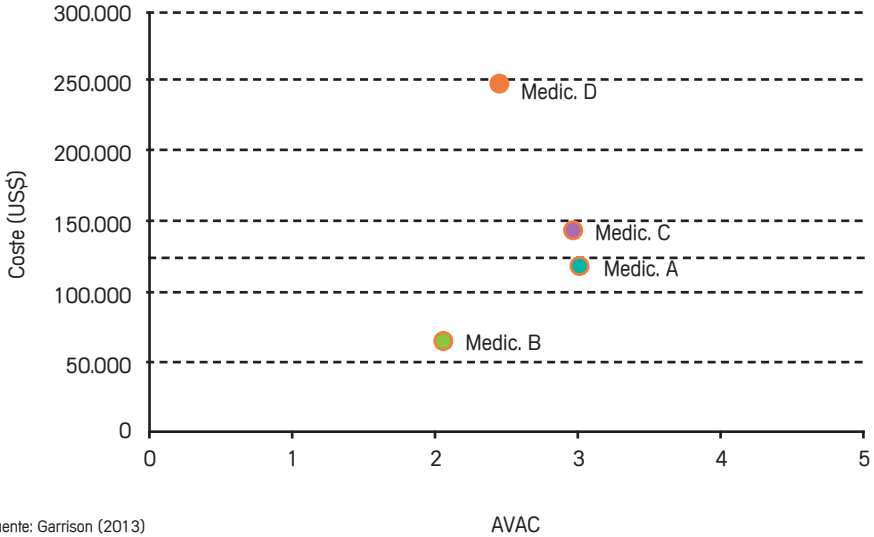
Tabla 4. Presentación de resultados del análisis económico en el estudio en mieloma múltiple.

Parámetro	Medic. A	Medic. B	Medic. C	Medic. D
Coste ($)	119.102	63.294	142.452	248.358
Diferencia (medic. i – medic. A) ($)		-55.808	23.350	129.256
AVG	4,187	2,864	4,140	3,409
Diferencia (medic. i – medic. A)		-1,323	-0,047	-0,778
AVAC	2,994	2,049	2,951	2,428
Diferencia (medic. i – medic. A)		-0,945	-0,043	-0,523
RCEI (Dif_$/Dif_AVG)		42.183	Dominada	Dominada
RCUI (Dif_$/Dif_AVAC)		59.056	Dominada	Dominada

Fuente: Garrison (2013)[65]

Se observa que sólo el tratamiento con el medicamento B es menos costoso que el correspondiente al medicamento A (los C y D son más costosos). Pero un coste más elevado no debería ser, por sí sólo, el determinante esencial de la decisión, puesto que los tratamientos se administran para mejorar los resultados de salud. Por lo tanto, la decisión debería estar tomada en base a ambos tipos de resultados.

Se observa que los tres tratamientos de comparación ofrecen unos valores de supervivencia (medidos como AVG) inferiores al estimado para A. Asimismo, el tratamiento con A presenta una mayor supervivencia ajustada a calidad (AVAC) que todos los demás. Finalmente, los estimadores de la eficiencia (RCEI y RCUI) ofrecen elementos de juicio importantes para la decisión. Los tratamientos con C y D son más costosos que el realizado con A, a la par que menos efectivos (son opciones dominadas por la alternativa A), por lo que la decisión más eficiente debería ser a favor del tratamiento con A. Por el contrario, la alternativa asociada al medicamento B es menos costosa, lo que podría llevar a pensar en su elección. Sin embargo, es menos efectiva (A se asocia con un aumento de 1,323 AVG o 0,945 AVAC respecto de B) (figura 6).



Fuente: Garrison (2013)

Figura 6. Representación en el plano coste-utilidad de los resultados del estudio en mieloma múltiple.

A partir de estos datos, se deduce que el valor del ratio coste efectividad o utilidad incrementales de A respecto de B es de 42.183 $/AVG o de 59.056 $/AVAC. Esto significa que el tratamiento con el medicamento A, en sustitución del medicamento B, implica que es necesario que se paguen 42.183 dólares más para conseguir 1 año de vida más o 59.056 dólares más por conseguir un AVAC más (Figura 6). Es decir, se obtendrá un mayor beneficio con A, a costa de pagar más por ello. El dilema queda entonces reducido a señalar cuánto está dispuesto a pagar el financiador por obtener una unidad adicional de resultado (AVG o AVAC), para lo cual hay que definir una cifra que actuaría como umbral de la eficiencia.

Una vez presentados los resultados de un estudio, es imprescindible **analizar la sensibilidad** que presentan los mismos ante las variables utilizadas en el análisis, modificando las variables dentro de rangos plausibles, habitualmente en intervalos de confianza al 95%, para manejar la incertidumbre asociada al valor de cada parámetro. En el ejemplo que nos ocupa, se analizaron las variaciones del resultado final de eficiencia, modificando la cuantía del coste mensual del medicamento, así como la eficacia mostrada respecto de las otras alternativas terapéuticas, estimada a través del *hazard ratio* (HR), de la supervivencia global (OS) y de la supervivencia libre de progresión (PFS), tal y como refleja la tabla 5.

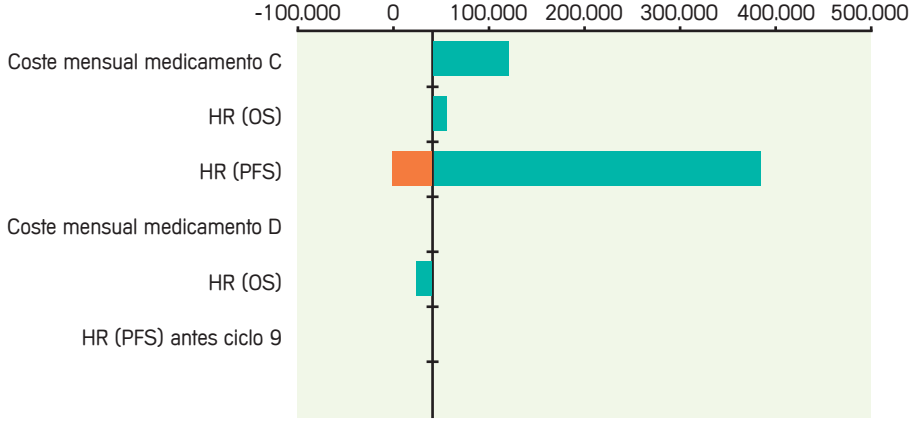
Tabla 5. Análisis de sensibilidad (IC 95%) de los resultados del estudio en mieloma múltiple

Parámetro	Valores nuevos (bajo/alto)	RCUI bajo ($/AVAC)	RCUI alto ($/AVAC)
Coste mensual medicamento C	3.045/9.135	112.996	Dominado
HR (OS)	0,460/0,810	74.998	Dominado
HR (intervalo libre de tto)	0,455/1,364	389.146	2.544
HR (progresión enfermedad)	0,326/0,978	667.477	Dominado
HR (OS tras progresión enf)	0,425/1,276	1.923.181	Dominado
Coste mensual medicamento D	3.486/10.457	Dominado	Dominado
HR (OS)	0,000/1,500	43.450	Dominado
HR (PFS) antes ciclo 9	0,500/1,500	Dominado	Dominado
HR (PFS) tras ciclo 9	0,330/1,775	Dominado	Dominado
HR (2ª línea tratamiento)	0,243/0,559	Dominado	Dominado

Fuente: Garrison (2013)

Los resultados del análisis de sensibilidad muestran la robustez del modelo, manteniéndose la dominancia simple observada en el caso base o, en el mejor de los casos, un RCUI muy elevado, mostrando nuevamente la eficiencia del tratamiento con el medicamento A. No obstante, se observa que la variable a la cual es más sensible el resultado final es la eficacia relativa de los tratamientos C y D estimada mediante el valor de la supervivencia global.

Una forma habitual de representar los resultados de los análisis de sensibilidad es mediante los diagramas de Tornado. En la figura 7 se muestran los resultados del estimador de la eficiencia obtenidos tras la modificación de las variables relevantes. Así, las variables que presentan una mayor amplitud son aquellas a las que el resultado es más sensible. Por dicho motivo deberá prestarse la máxima atención a la validez de las mismas, pues modificaciones dentro de rangos potencialmente posibles pueden modificar significativamente el resultado final.



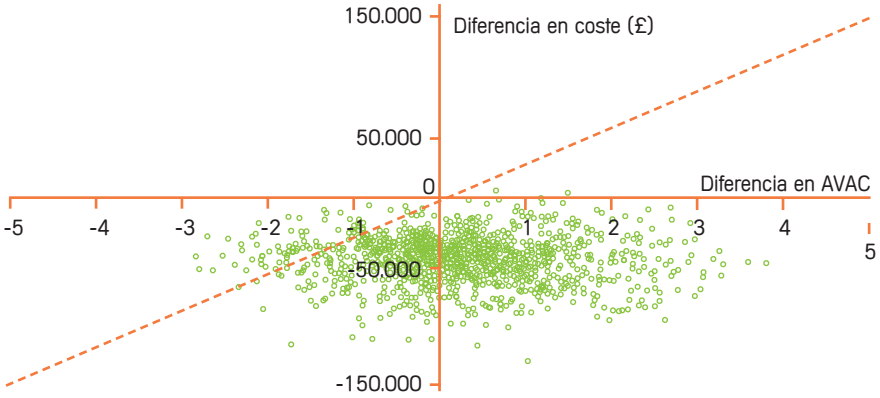
Fuente: Garrison (2013)

Figura 7. Representación mediante un diagrama de Tornado de los resultados del análisis de sensibilidad del estudio en mieloma múltiple.

Otro tipo de análisis de sensibilidad habitualmente realizado es el denominado análisis probabilístico, que consiste en tratar a todas las variables como aleatorias. A modo de ejemplo, si un medicamento se administrara en función del peso del paciente, la dosis variará ampliamente dependiendo de cada paciente. No obstante, se puede llegar a estimar que el valor medio de los pacientes es de, por ejemplo, 70 kg, pero ello no significa que todos pesen igual. Es preciso entonces que se indique algún indicador de la variabilidad, como la desviación estándar, que podríamos cifrar, por ejemplo, en 10 kg. En este caso, los pacientes presenta-

rían unos valores de peso entre 50,4 y 89,6 kg[i], porque conocemos que la variable peso se ajusta a una distribución denominada Normal. Si hacemos lo mismo con todas las variables, asignando cada una de ellas al tipo de distribución más adecuado (beta, logaritmo-normal, gamma, etc.) y repetimos el análisis económico entre 5.000 y 10.000 veces, empleando en cada uno de ellos un valor diferente de cada variable –pero siempre dentro de los posibles en función de la distribución asignada– se obtendrá un conjunto de resultados que se ajuste más a la realidad. Habitualmente, dicho conjunto de valores se representa en el gráfico coste efectividad incremental como una nube de puntos, más densa en el centro y menos en la periferia, indicando que cuanto más cerca estén los puntos del valor medio estimado para el RCEI, mayor probabilidad habrá de observarlos en la práctica.

Bentley et al efectuaron un análisis probabilístico en su estudio económico en pacientes con beta talasemia con el fin de evaluar la incertidumbre asociada a los parámetros utilizados[59]. Para ello, asignaron los valores de las variables coste, peso del paciente y dosis empleada a distribuciones de tipo gamma, y las utilidades de los estados de salud a distribuciones beta. Reiteraron el análisis varias miles de veces, obteniendo en cada una de ellas un resultado de RCEI y representaron en el plano coste-efectividad incremental la nube de puntos con los valores obtenidos (Figura 8).



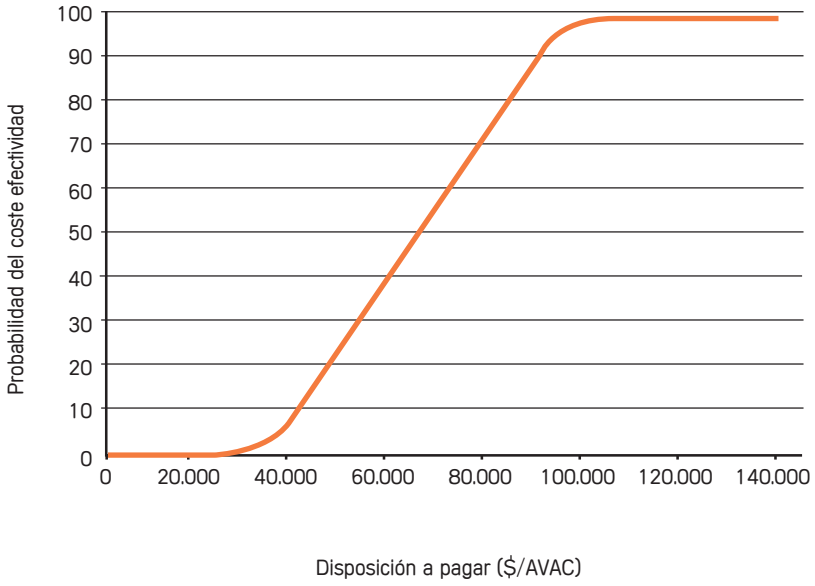
Fuente: (Bentley, 2013)

Figura 8. Representación del análisis probabilístico del estudio en beta talasemia.

[i] Con una media aritmética (m) de 70 kg y una desviación estándar (DE) de 10 kg, se puede estimar el rango de valores que la variable peso podría adoptar, con un intervalo de confianza del 95%, a partir de la fórmula IC95% = m ± 1,96*DE, donde los límites mínimo y máximo del peso serían 50,4 y 89,6 kg.

Finalmente, es muy interesante la presentación final de los resultados mediante las curvas de aceptabilidad de coste efectividad obtenidas de los análisis probabilísticos. En ellas se muestra la probabilidad de que la alternativa evaluada sea eficiente, es decir, muestre un valor del RCUI inferior a un umbral dado. Para ello, se varía dicho umbral entre 0 $/AVAC y un límite alto, por ejemplo, 100.000 $/AVAC, estimando cuál es la probabilidad de ser eficiente para cada valor de dicho rango de umbrales.

En el estudio del mieloma múltiple de Garrison et al, para una disposición a pagar de 50.000 $/AVAC, se observa una probabilidad de ser eficiente de tan sólo el 20,4%, la cual aumenta progresivamente hasta alcanzar prácticamente el 100% si el umbral de la eficiencia se sitúa en los 100.000 $/AVAC (Figura 9)[65]. Es entonces tarea del financiador decidir hasta cuánto está dispuesto a pagar por obtener una unidad adicional de resultado (en AVAC) y observar qué probabilidad muestra la curva de que su decisión sea eficiente.



Fuente: Garrison (2013)

Figura 9. Curva de probabilidad de coste aceptabilidad en el estudio en mieloma múltiple.

A.4. Discusión y conclusiones

En los ejemplos analizados, la **discusión** se centra más bien en comentar los resultados obtenidos, en comparación con los alcanzados en otros estudios, y en señalar las **limitaciones** del análisis realizado. Pero, en general, y salvo excepciones, no entran a discutir sobre criterios adicionales de **equidad** a considerar más allá del criterio de coste-efectividad.

Una excepción sería el estudio de Moore et al, que realizaron una revisión sistemática de los análisis económicos de un medicamento huérfano utilizado en acromegalia[66]. En dicha revisión, mostraron que el medicamento utilizado reduce y normaliza los niveles del factor de crecimiento IGF-1 en la mayoría de los pacientes, presentando además un buen perfil de seguridad y tolerabilidad. Sin embargo, los valores obtenidos de eficiencia (81.000 £/AVAC y 212.000 £/AVG) no lo harían adecuado para una financiación "tradicional" por parte del NICE. En las **conclusiones**, señalan que para que el tratamiento fuera más aceptable para los financiadores, se necesitarían adoptar criterios especiales apropiados para medicamentos huérfanos, o reducir el coste del medicamento.

Los autores declararon no tener **conflicto de intereses**, y especificaron cuales fueron las contribuciones específicas de cada uno de ellas al estudio.

LISTADO DE ACRÓNIMOS

ACB: Análisis Coste-Beneficio.
ACE: Análisis Coste-Efectividad.
ACU: Análisis Coste-Utilidad.
AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
AMC: Análisis de Minimización de costes.
AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad.
BNIS: Beneficio neto incremental sanitario.
Catsalut: Servicio Catalán de la Salud Generalitat de Catalunya.
COMP: Committee for Orphan Medicinal Products.
CVRS: Calidad de Vida relacionada con la Salud.
DALY: Años de Vida Ajustados por Discapacidad.
EE: Evaluación económica.
EMA: Agencia Europea del Medicamento.
ER: Enfermedad rara.
EERR: Enfermedades raras.
FEDER: Federación Española de Enfermedades Raras.
HR: *Hazard Ratio.*
HYE: Años de Vida Sana Equivalentes.
IPC: Índice de Precios al Comsumo.
MH: Medicamento huérfano.
NHS: National Health Service.
MMHH: Medicamentos huérfanos.
MoCa: Mecanismo de Acceso Coordinado a Medicamentos Huérfanos.
NHS: National Health Service.
NICE: National Institute for Health and Care Excellence.
OS: Supervivencia global.
PFS: Supervivencia libre de progresión.
Q-TWiST: tiempo sin síntomas de la enfermedad y toxicidad del tratamiento ajustado por calidad.
RADEEV: RAre Diseases Economic EValuation.
RCEI: Ratio coste-efectividad incremental.
RCUI: Ratio coste-utilidad incremental.
SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
SEHH: Sociedad Española de Hematología y Hemostasia.
SERGAS: Servicio Gallego de Salud.
SNS: Sistema Nacional de Salud.
UCLM: Universidad de Castilla - La Mancha.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) Nº 141/2000 of the European Parliament and the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. *Official Journal od the European Communities 2000.*18:1-5.
2. Institute of Medicine of the National Academies. Rare Diseases and Orphan Products. Accelerating Research and Development. *The National Academies Press.* 2010.
3. EURORDIS. 2013; http://www.eurordis.org/es/enfermedades-raras.
4. EURORDIS. Rare diseases: Understanding this public health priority. 2005.
5. Schieppati A, Henter JI, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet.* Jun 14 2008;371(9629):2039-2041.
6. Denis A, Mergaert L, Fostier C, Cleemput I, Simoens S. Issues surrounding orphan disease and orphan drug policies in Europe. *Appl Health Econ Health Policy.* 2010;8(5):343-350.
7. Owen A, Spinks J, Meehan A, et al. A new model to evaluate the long-term cost effectiveness of orphan and highly specialised drugs following listing on the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme: the Bosentan Patient Registry. *J Med Econ.* 2008;11(2):235-243.
8. Alcimed. Study on Orphan Drugs. 2010; http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp/doc/pricestudy/final_final_report_part_1_web_en.pdf.
9. Cleemput I, Neyt M, Thiry N, De Laet C, Leys M. *Threshold values for cost-effectiveness in health care* Brussels 2008.
10. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *Int J Technol Assess Health Care.* Winter 2007;23(1):36-42.
11. Lamb EJ. Rationing of medical care: Rules of rescue, cost-effectiveness, and the Oregon plan. *Am J Obstet Gynecol.* Jun 2004;190(6):1636-1641.
12. Panju AH, Bell CM. Policy alternatives for treatments for rare diseases. *Can Med Assoc J.* Nov 23 2010;182(17):E787-E792.
13. Desser AS, Gyrd-Hansen D, Olsen JA, Grepperud S, Kristiansen IS. Societal views on orphan drugs: cross sectional survey of Norwegians aged 40 to 67. *BMJ.* 2010;341:c4715.
14. Simoens S, Cassiman D, Dooms M, Picavet E. Orphan drugs for rare diseases: is it time to revisit their special market access status? *Drugs.* Jul 2012;72(11):1437-1443.
15. Jonsen AR. Bentham in a box: technology assessment and health care allocation. *Law Med Health Care.* Sep 1986;14(3-4):172-174.
16. McCabe C, Tsuchiya A, Claxton K, Raftery J. Orphan drugs revisited. *QJM.* May 2006;99(5):341-345; discussion 350-341.
17. McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? *BMJ.* Oct 2005;331(7523):1016-1019.
18. Largent EA, Pearson SD. Which orphans will find a home? The rule of rescue in resource allocation for rare diseases. *Hastings Cent Rep.* Jan-Feb 2012;42(1):27-34.
19. López-Bastida J. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias SESCS. *Ministerio de Sanidad y Consumo* 2006;22.

20. Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco (OSTEBA). Guía de Evaluación Económica en el sector sanitario. 1999.
21. Servei Català de la Salut (Catsalut). *Guía y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario de medicamentos en el ámbito del CatSalut.* Barcelona Octubre 2014.
22. Soto Alvarez J. *Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias: Principios, métodos y aplicaciones en política sanitaria.* Madrid, Spain 2012.
23. Lopez-Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gaceta Sanitaria.* 2010;24(2):154-170.
24. Pinto J, Sánchez Martínez F. *Métodos para la Evaluación Económica de nuevas prestaciones.* 2003.
25. Drummond MF, O'Brien FJ, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* Third Edition ed2005.
26. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Guide to the methods of technology appraisal.* 2013.
27. Drummond M, al. e. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* Second ed, 1997.
28. Oliva J, Osuna R. Cuidadores informales: Presupuesto y Gasto Público: Los costes de los cuidados informales en España. Vol 56: Secretaría General de Presupuestos y Gastos, Instituto de Estudios Fiscales 2009:163-181.
29. Hidalgo A, Corugedo I, del Llano J. *Economía de la Salud.* Madrid: Ed. Pirámide; 2011.
30. Instituto Max Weber, Fundación Gaspar Casal. *Cuadernos de Evaluación Sanitaria. Valoración de recursos en los modelos de evaluación económica aplicada a la salud.* Madrid 2013.
31. Severens J, Milne R. Discounting health outcomes in economic evaluation: the ongoing debate. *Value Health.* 2004;7(4):397-401.
32. Oliva J, ed *Umbrales de aceptabilidad: concepto y experiencias. En: Cuadernos de Evaluación Sanitaria Núm 3.* 2012. Instituto Max Weber. Fundación Gaspar Casal, ed.
33. Drummond M, Evans B, LeLorier J, et al. Evidence and values: requirements for public reimbursement of drugs for rare diseases--a case study in oncology. *The Canadian journal of clinical pharmacology.* Summer 2009;16(2):e273-281; discussion e282-274.
34. Mentzakis E, Stefanowska P, Hurley J. A discrete choice experiment investigating preferences for funding drugs used to treat orphan diseases: an exploratory study. *Health economics, policy, and law.* Jul 2011;6(3):405-433.
35. Picavet E, Cassiman D, Simoens S. Evaluating and improving orphan drug regulations in Europe: a Delphi policy study. *Health Policy.* Nov 2012;108(1):1-9.
36. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). *Citizens Council Report Ultra Orphan Drugs.* London 2004.
37. Williams A. Intergenerational equity: An exploration of the 'fair innings' argument. *Health economics.* 1997;6:117-132.
38. Garau MM-F, J. *Access Mechanisms for Orphan Drugs: A Comparative Study of Selected European Countries.* 2009.

39. Denis A, Mergaert L, Fostier C, Cleemput I, Simoens S. A comparative study of European rare disease and orphan drug markets. *Health Policy.* Oct 2010;97(2-3):173-179.
40. Vegter S, Rozenbaum MH, Postema R, Tolley K, Postma MJ. Review of Regulatory Recommendations for Orphan Drug Submissions in the Netherlands and Scotland: Focus on the Underlying Pharmacoeconomic Evaluations. *Clin Ther.* Aug 2010;32(9):1651-1661.
41. Denis A, Mergaert L, Fostier C, Cleemput I, Hulstaert F, Simoens S. Critical assessment of belgian reimbursement dossiers of orphan drugs. *Pharmacoeconomics.* Oct 2011;29(10):883-893.
42. George B, Harris A, Mitchell A. Cost-effectiveness analysis and the consistency of decision making: evidence from pharmaceutical reimbursement in australia (1991 to 1996). *Pharmacoeconomics.* 2001;19(11):1103-1109.
43. Laupacis A. Economic evaluations in the canadian common drug review. *Pharmacoeconomics.* 2006;24(11):1157-1162.
44. Sacristán J, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto J. Qué es una tecnología eficiente en España? *Gac Sanit.* 2002;16(4):334-343.
45. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Appraising life-extending, end of life treatments 2006; http://www.nice.org.uk/media/E4A/79/SupplementaryAdviceTACEoL.pdf.
46. Paris P, Belloni A. Value in Pharmaceutical Pricing. *OECD Health Working* 2013;63(OECD Publishing.).
47. National Institute for Health and Clinical Excellence. Interim process and methods of the highly specialized technologies programme. 2013.
48. Health Committee. UK Parliament. Written evidence from the Specialised Healthcare Alliance (NICE 06). 2013; http://www.publications.parliament.uk/pa/cm201213/cmselect/cmhealth/782/782vw05.htm.
49. National Institute for Health and Clinical Excellence. Appraising orphan drugs. Marzo 2006.
50. Sussex J, Rollet P, Garau M, Schmitt C, Kent A, Hutchings A. A pilot study of multicriteria decision analysis for valuing orphan medicines. *Value Health.* Dec 2013;16(8):1163-1169.
51. Hughes DA, Tunnage B, Yeo ST. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? *QJM.* Nov 2005;98(11):829-836.
52. Orofino J, Soto J, Casado MA, Oyaguez I. Global spending on orphan drugs in France, Germany, the UK, Italy and Spain during 2007. *Appl Health Econ Health Policy.* 2010;8(5):301-315.
53. Barak A, Nandi J. Orphan drugs: pricing, reimbursement and patient access. *International Journal of Pharmaceutical and Healthcare Marketing.* 2011.
54. Hughes-Wilson W, Palma A, Schuurman A, Simoens S. Paying for the Orphan Drug System: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments? *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:74.

55. EURORDIS. 2014; http://www.eurordis.org/es/news/las-prioridades-y-perspectivas-de-eurordis-para-2014.
56. Sanz-Granda A. Farmacoeconomía de medicamentos huérfanos. *Panorama actual del medicamento.* 2014.
57. Soohoo N, Schneider JA, Kaplan RM. A cost-effectiveness analysis of the orphan drug cysteamine in the treatment of infantile cystinosis. *Med Decis Making.* Apr-Jun 1997;17(2):193-198.
58. All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. *AWMSG Secretariat Assessment Report. Pegvisomant (Somavert®) 10 mg, 15 mg and 20 mg powder and solvent for solution for injection. AWMSG* 2013. 2228.
59. Bentley A, Gillard S, Spino M, Connelly J, Tricta F. Cost-utility analysis of deferiprone for the treatment of beta-thalassaemia patients with chronic iron overload: a UK perspective. *Pharmacoeconomics.* Sep 2013;31(9):807-822.
60. Crespo C, Moreno E, Sierra J, Serip S, Rubio M. Cost-effectiveness analysis of azacitidine in the treatment of high-risk myelodysplastic syndromes in Spain. *Health economics review.* 2013;3(1):28.
61. Gisbert R, Brosa M. eSalud Sanitary cost database. Barcelona. 2011; http://www.oblikue.com.
62. Organización Farmacéutica Colegial. BotPlus 2.0. 2014; http://portalfarma.com.
63. Instituto Nacional de Estadística. Productos y servicios. El IPC. Servicios. http://ine.es.
64. TUFTS cost-effectiveness analysis registry. http://research.tufts-nemc.org.
65. Garrison LP, Wang ST, Huang H, et al. The cost-effectiveness of initial treatment of multiple myeloma in the U.S. with bortezomib plus melphalan and prednisone versus thalidomide plus melphalan and prednisone or lenalidomide plus melphalan and prednisone with continuous lenalidomide maintenance treatment. *Oncologist.* 2013;18(1):27-36.
66. Moore DJ, Adi Y, Connock MJ, Bayliss S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review and economic evaluation. *Bmc Endocr Disord.* 2009;9:20.

ACTELION ALEXION IPSEN Innovation for patient care Instituto Max Weber