

## Resumen

Las nuevas intervenciones sanitarias tienen que demostrar su eficiencia a través de los estudios de eficiencia o evaluaciones económicas. En la actualidad, Australia, Canadá, Reino Unido, Escocia, Bélgica, Holanda, Suecia, Noruega, Finlandia, Portugal y Hungría emplean formalmente el criterio de coste-efectividad para tomar decisiones en política farmacéutica. El diseño más empleado para su realización son los modelos analíticos de decisión, aunque los estudios clínicos, los registros de pacientes, y la historia clínica electrónica cada vez se emplean más. Los análisis coste-efectividad son los más usados, utilizando los años de vida ganados y los años de vida ajustados por calidad e incluyendo los costes sanitarios y, cuando la perspectiva elegida es la sociedad, también costes no sanitarios y costes indirectos. Para analizar los resultados se calcula el cociente coste/efectividad (o utilidad) incremental, realizando siempre un análisis de sensibilidad, que puede ser univariante y/o probabilístico. Es necesario mejorar aspectos metodológicos en las evaluaciones económicas para que cada vez sean más válidas y transparentes, así como definir su papel en el análisis de decisión multicriterio, en los estudios con datos de vida real, en la evaluación de la inmunooncología y en la medicina personalizada de precisión.

*Palabras clave:* estudios de eficiencia, evaluaciones económicas, aspectos metodológicos, apuntes futuros.

## Abstract

New health interventions have to demonstrate their efficiency through efficiency studies or economic evaluations. Currently, Australia, Canada, the United Kingdom, Scotland, Belgium, the Netherlands, Sweden, Norway, Finland, Portugal and Hungary formally use the cost-effectiveness criteria to make decisions in pharmaceutical policy. The decision analytical models are the most commonly used design, although clinical studies, patient registries, and electronic medical records are increasingly used. The cost-effectiveness analysis are the most used, using the years of life gained and the quality-adjusted life years and including health costs and, when the chosen perspective is society, also non-health costs and indirect costs. To analyze the results, the incremental cost/effectiveness ratio (or cost/utility ratio) is calculated, always carrying out a sensitivity analysis, which can be univariate and/or probabilistic. It is necessary to improve methodological aspects in economic evaluations so that they become increasingly valid and transparent, as well as defining their role in multi-criteria decision analysis, in studies with real-life data, in the evaluation of immuno-oncology and in personalized precision medicine.

*Keywords:* efficiency studies, economic evaluations, methodological aspects, future notes.

*JEL classification:* A20, B40, C50, I20.

# LA TRAYECTORIA METODOLÓGICA DE LA EVALUACIÓN DE LA EFICIENCIA Y SU FUTURO

Javier SOTO

Pfizer

Miguel Ángel CASADO

Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB)

## I. INTRODUCCIÓN

EN el mundo sanitario, con demandas de la población superiores a los recursos existentes, disponer de evidencias sobre la eficacia y seguridad de una alternativa terapéutica no es suficiente para demostrar todo su valor. Es necesario que las nuevas intervenciones sanitarias demuestren que son eficientes frente a los competidores, de manera que logren el máximo de resultados a partir de unos recursos dados, o que, estos resultados sean, al menos, tan elevados como el coste de oportunidad, o que, si se ha comprobado que producen resultados similares frente a los competidores, generen un menor consumo de recursos (Taylor *et al.*, 2004).

El objetivo de las evaluaciones económicas es la descripción, análisis y relación entre los costes y los resultados en salud obtenidos con diferentes opciones terapéuticas en el manejo de una enfermedad, así como su impacto en el Sistema Nacional de Salud (SNS), los pacientes y la sociedad. El conocimiento de la eficiencia nos ayuda en la asignación de los recursos por los decisores y en la priorización de los tratamientos por los profesionales sanitarios.

La evaluación económica en sanidad empezó a desarrollarse

hace más de cincuenta años, en un inicio a través de los análisis coste-beneficio. Posteriormente, en la década de 1960, se publicó el primer análisis coste-efectividad en el manejo de la enfermedad renal crónica. Después, se desarrolló una medida de resultados en salud que aglutinaba la cantidad de años ganados y la calidad de vida durante esa expectativa de vida ganada, y las primeras publicaciones empleando este tipo de evaluación económica (denominado análisis coste-utilidad) se realizaron en la década de 1970 (Blumenschain y Johannesson, 1996). El primer país que introdujo una regulación específica y formal de evaluación basada en criterios de coste-efectividad para decidir la financiación de nuevas intervenciones sanitarias fue Australia en 1993. Canadá, en concreto la provincia de Ontario, fue el segundo país en 1994 en requerir evaluaciones económicas para la financiación de las alternativas terapéuticas.

En Europa, desde mediados de la década de los noventa, el criterio de la eficiencia se ha ido incorporando en las negociaciones del precio y financiación de nuevos medicamentos y productos sanitarios. En estos momentos, hay varios países que han introducido como exigencia formal la disposición de datos de coste-efectividad para nego-

ciar precio y financiación: Reino Unido (su agencia de evaluación de tecnología sanitaria, The National Institute for Health and Care Excellence –NICE–, se creó en 1999), Escocia, Bélgica, Holanda, Suecia, Noruega, Finlandia, Portugal y Hungría. En otros países como Francia, Alemania, Italia, Dinamarca, Austria, Irlanda, Eslovaquia y Polonia estos datos ayudan en las negociaciones y se emplean frecuentemente en la toma de las decisiones (Skoupa, Annemans y Hájek, 2014). De la misma forma, en nuestro país cada vez está más generalizado el uso de las evaluaciones económicas en política sanitaria, y en la actualidad es un requisito para negociar el precio y nivel de financiación de un nuevo medicamento, utilizándose ampliamente en la selección de las alternativas terapéuticas para formularios hospitalarios y guías terapéuticas (Real Decreto Legislativo 1/2015).

En estos momentos, existen multitud de guías para elaborar evaluaciones económicas, la mayoría de ellas auspiciadas por las administraciones sanitarias de distintos países o por sociedades científicas. Todas persiguen el mismo objetivo: ayudar a aquellos que diseñan y ponen en marcha una evaluación económica a que esta sea de calidad, válida y transparente, por lo que, en la mayoría de ellas, los aspectos metodológicos están en línea (veáse ISPOR, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research). En España, en 2010 se publicó una propuesta de guía para el diseño, la realización y el análisis de evaluaciones económicas de medicamentos, productos sanitarios y otras intervenciones sanitarias, con principios similares a los de otras guías (López Bastida *et al.*, 2010).

En los primeros años del desarrollo de la evaluación económica en sanidad, los aspectos metodológicos de máxima preocupación fueron la incorporación apropiada de la calidad de vida, decidir los costes a incluir, qué perspectiva debería ser adoptada, cómo unir los análisis coste-beneficio y coste-efectividad, entre otros. Además de los avances conceptuales de las evaluaciones económicas de las últimas décadas, también se han producido importantes avances metodológicos en su realización, análisis e interpretación.

La evaluación económica es considerada una disciplina relativamente nueva, en la que confluyen metodologías de distintas áreas de conocimiento (medicina, farmacia, epidemiología, estadística, psicometría, economía, etc.). Por este motivo, la evolución de la metodología empleada en su elaboración ha sido lenta y no sin controversias. En fechas recientes, se han dado importantes pasos para avanzar en la estandarización y homogenización de los métodos empleados en su diseño, incrementando su validez, credibilidad, y relevancia para los profesionales sanitarios y otros decisores del SNS, facilitando, de esta forma, la comparación de diferentes evaluaciones realizadas con la misma opción o con diferentes alternativas terapéuticas. Con este fin, a mediados de la década de los noventa, se creó un panel de coste-efectividad en salud y medicina que publicó unas recomendaciones sobre metodología. Uno de los aspectos más innovadores fue definir el denominado «caso base de referencia» y establecer unas directrices sobre algunos aspectos claves, tales como: a) perspectiva a elegir; b) evaluación de los recursos consumidos y de los resultados

obtenidos; c) costes a incorporar; d) medición de los resultados obtenidos a través de los años de vida ajustados por calidad; e) tasa de descuento aplicable a costes y resultados. En 2016, este panel actualizó sus recomendaciones sobre el caso base de referencia, e incorporó además la recomendación de incluir en la evaluación económica dos casos de referencia diferentes: uno basado en la perspectiva del SNS, y el otro en la perspectiva social, así como crear un inventario del impacto de la nueva alternativa evaluada, incluyendo costes no sanitarios e informales y resultados en salud generados en la esfera del paciente (calidad de vida relacionada con la salud, longevidad, etc.) (Sander *et al.*, 2016).

A continuación, se revisará la trayectoria o evolución de los aspectos metodológicos más importantes en una evaluación económica a lo largo del tiempo, destacando los aspectos metodológicos estándar en estos momentos.

## II. OBJETIVO Y DEFINICIÓN

El objetivo de la evaluación económica deberá estar definido de forma concisa y evaluable, describiendo claramente la hipótesis del estudio o la cuestión que abordará. En un inicio, el objetivo de las evaluaciones era más amplio y académico, mientras que, en los últimos años, dada la limitación importante de recursos disponibles, su objetivo es más específico. En la actualidad, se evalúa si las nuevas intervenciones son eficientes frente a los tratamientos estándar y, sobre todo, se pretende conocer el impacto que su financiación supondrá en el SNS.

### III. PERSPECTIVA A ELEGIR

La perspectiva es el punto de vista de la evaluación, identificando al agente social que necesitará los resultados del estudio para tomar decisiones con la mayor información posible. Su elección es importante, ya que establecerá qué tipo de costes se incluirán en la evaluación.

Tradicionalmente, las perspectivas más empleadas han sido el SNS, el hospital (en intervenciones de uso hospitalario), gerencia de Atención Primaria (en tratamientos de Atención Primaria), aunque en estos momentos se considera que la perspectiva a adoptar de manera rutinaria debería ser la de la sociedad, incorporando todos los costes sin importar a quién afecten y dónde se produzcan, lo que generaría datos de eficiencia más útiles para los decisores sanitarios y el global de la sociedad (Jönsson, 2009). Si no se incluye la perspectiva social en el caso base de referencia, al menos debería incorporarse en el análisis de sensibilidad.

### IV. ELECCIÓN DEL COMPARADOR

Habitualmente, una evaluación económica lleva implícita la comparación de una nueva opción terapéutica frente a otra alternativa que suele ser la terapia estándar existente en el mercado, con el objetivo de conocer si el nuevo tratamiento es eficiente frente al comparador.

Durante muchos años, los comparadores de las evaluaciones económicas han sido los de menor coste, o los más eficaces. En la actualidad, los comparadores habituales son los más

empleados en la práctica médica diaria en el medio donde se está realizando el análisis, o aquellos a los que, presumiblemente, va a sustituir la nueva opción evaluada.

Dado que cada vez es más homogéneo el tratamiento de las enfermedades en diferentes países, en las evaluaciones económicas actuales el comparador empleado suele ser la opción estándar para tratar esa enfermedad, normalmente el competidor utilizado en los ensayos clínicos fase III del programa de desarrollo clínico del nuevo medicamento, que suele ser también el tratamiento de elección hasta la llegada del nuevo medicamento. Siempre hay que justificar fehacientemente el comparador elegido con argumentos sólidos que apoyen esta decisión. Independientemente del comparador, en la actualidad se recomienda incorporar en el análisis de sensibilidad los datos de las opciones más efectivas, las más empleadas en la práctica médica y las de menor coste, para valorar como podrían modificarse los resultados (Rovira y Antoñanzas, 2005).

### V. DISEÑO METODOLÓGICO DE LA EVALUACIÓN

Aunque el diseño más empleado para realizar evaluaciones económicas se ha basado tradicionalmente en los modelos analíticos de decisión (MAD), cada vez se emplean más los estudios clínicos. De hecho, en los últimos años es frecuente que se realicen evaluaciones económicas en el desarrollo de ensayos clínicos fase III prerregistro, con resultados de gran validez interna y fiabilidad. Además, se ha avanzado en los aspectos metodológicos de las evaluaciones

económicas incorporadas en los ensayos clínicos, sobre todo, en el análisis estadístico de los costes generados (siempre hay que emplear la media, y no la mediana), el cálculo del cociente coste/efectividad incremental (CCEI) (siempre es necesario calcular el intervalo de confianza a través del análisis de remuestreo) y en el análisis de la incertidumbre (Motheral *et al.*, 2003), por lo que los resultados son, cada vez, más creíbles y relevantes.

De la misma manera, cada vez es más usual que se realicen evaluaciones económicas a través de registros clínicos, bases de datos e historia clínica electrónica, ya que ofrecen una alta validez externa y su realización es relativamente rápida. Además, se ha producido un avance en las técnicas estadísticas que analizan los resultados clínicos obtenidos (método del emparejamiento, análisis de regresión y técnica del índice de propensión), así como en el cálculo del CCEI, empleándose también la técnica del análisis de remuestreo (Kreif, Grieve y Sadique, 2013; Berger *et al.*, 2012).

Sin embargo, el método más empleado a lo largo de los años (y actualmente) para efectuar evaluaciones económicas son los MAD, por su flexibilidad y realización rápida, permitiendo disponer de datos de eficiencia cuando la nueva terapia empieza a ser evaluada por la Administración Central y las comunidades autónomas.

Durante muchos años, los MAD más empleados fueron los modelos simples creados a través de árboles de decisión, sencillos y de fácil análisis, sólo útiles para enfermedades agudas con horizontes temporales cortos, pero

muy limitados para realizar evaluaciones económicas en enfermedades crónicas. A partir de la década de 1980, su uso decayó paulatinamente, y a día de hoy este tipo de MAD se emplea en pocos casos, y en algunos como paso previo para incorporar otro tipo de MAD, como los modelos de transición entre estados de salud, siendo los modelos de Markov y los modelos de simulación individual de pacientes (modelos de microsimulación) los más representativos.

Los modelos de Markov son modelos estocásticos útiles para la representación de la historia natural de la enfermedad que cursa con: a) estados de salud que cambian con el tiempo; b) cuando en el modelo existen parámetros dependientes del tiempo; c) cuando es necesario capturar eventos que se repiten en el tiempo; y d) en patologías que presentan eventos debidos a la exposición de riesgo. Este tipo de MAD se emplean mucho por su versatilidad y relativa sencillez, ya que se ha avanzado de forma relevante en aspectos metodológicos de su elaboración y conceptualización, tales como el cálculo de las probabilidades de transición entre los estados de salud del modelo, la obtención del valor de utilidad de los pacientes, el manejo de la incertidumbre del modelo, la verificación y validación del modelo y el cálculo de las probabilidades de transición o progresión de los pacientes en el modelo, por ejemplo en oncología, en los cuales se estima la supervivencia global a partir de la supervivencia libre de progresión de los pacientes en los ensayos clínicos (Briggs *et al.*, 2012; Dahabreh *et al.*, 2016).

Las limitaciones más importantes de los modelos de Markov son la ausencia de memoria, por

lo que la probabilidad de moverse de un estado a otro de salud no tiene en cuenta la historia previa del paciente (ni las comorbilidades asociadas) y la duración fija de los ciclos (cuando los pacientes pueden moverse de un estado de salud a otro) que no se pueden modificar a lo largo del horizonte temporal del modelo. Por esta razón, en la última década se han desarrollado otros tipos de MAD, tales como los modelos de simulación de eventos discretos (que reflejan bien la historia natural de la enfermedad y son flexibles a la hora de permitir ajustar el número de eventos y el momento en el que estos van a aparecer en los pacientes), y los modelos dinámicos de transición, que se emplean básicamente en el mundo de las infecciones y las vacunas, ya que permiten capturar tanto el efecto directo de la vacunación junto al efecto indirecto (efecto rebaño). La realización de estos dos tipos de MAD es más complicada, por lo que es necesario tener un conocimiento elevado de su metodología y manejar programas específicos para su elaboración (Standfield, Comans y Scuffham, 2014; Caro y Möller, 2016; Prades y Antoñanzas, 2009). En los últimos años, también se ha desarrollado otro tipo de MAD que incorpora los métodos bayesianos en su elaboración y análisis, aunque no se emplean de manera rutinaria, a pesar de que sus defensores consideran que resuelven de manera sencilla problemas complejos no garantizados con otros MAD (Armero, Garcé-Donato y López-Quilez, 2010).

## VI. RESULTADOS EN SALUD A VALORAR

Es imprescindible detallar cómo se van a medir los resultados en salud y cuál será la unidad

de efectividad elegida en la evaluación. Durante muchos años, la medida de los resultados en salud estaba orientada a variables intermedias (complicaciones evitadas, milímetros de mercurio disminuidos, número de síntomas reducidos, etc.). En estos momentos, la mayoría de las evaluaciones económicas consideran los resultados en salud en términos de vidas salvadas, años de vida ganados o años de vida ajustados por calidad ganados, por ser variables más relevantes para los profesionales sanitarios y otros decisores. Hay patologías en las cuales se suelen emplear otras unidades para evaluar los resultados, como en oncología donde es frecuente utilizar la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión o el año de vida ganado libre de enfermedad, parámetros claves en evaluaciones económicas con nuevas terapias, especialmente en inmunooncología (Tappenden *et al.*, 2006).

Ahora, la mayoría de las evaluaciones económicas miden los resultados en salud en años de vida ajustados por calidad (AVAC). Aunque durante bastante tiempo se emplearon métodos indirectos para obtener el valor de utilidad (equivalencia temporal y juego estándar, primordialmente), en estos momentos se recomienda emplear cuestionarios validados y adaptados ampliamente, tales como el Euro QoL 5D-5L, HUI-3 o SF-6 (Wolowacz *et al.*, 2016).

Tradicionalmente, los datos de resultados en salud se han obtenido de los ensayos clínicos efectuados con la nueva terapia, aunque de forma reciente se han empezado a obtener de estudios de vida real (prospectivos o retrospectivos a través de

bases de datos o de historia clínica electrónica). Además, cada vez se emplean más datos de resultados en salud obtenidos a través de revisiones sistemáticas, comparaciones indirectas y metaanálisis en red, ya que es frecuente que los nuevos medicamentos de una misma familia se comparen en los ensayos clínicos con el mismo comparador, pero no entre ellos directamente (Jansen *et al.*, 2011). De manera complementaria, siempre siguiendo metodologías válidas y transparentes, se emplean resultados en salud proporcionados por paneles de expertos, debido a la dificultad en la obtención de algunos datos de resultados no comunicados en estudios clínicos (Iglesias *et al.*, 2016).

## VII. COSTES INCLUIDOS

Básicamente, en las evaluaciones económicas se han incluido los costes directos médicos o sanitarios, que son los relacionados directamente con la atención sanitaria (hospitalización, medicamentos, pruebas complementarias, analíticas, visitas médicas, etc.), mientras que los costes directos no médicos o no sanitarios (transporte al hospital, servicios sociales, cuidados informales, pago a cuidadores, etc.) y los costes indirectos que se asocian con el absentismo laboral producido por la pérdida de capacidad productiva (horas/días de baja o absentismo laboral) derivados de su enfermedad, se han incorporado con menos frecuencia.

En la última década se han desarrollado propuestas que recomiendan incorporar el precio real de los medicamentos (incluyendo descuentos, bonificaciones, etc.) en las evaluaciones económicas (Hay *et al.*, 2010),

así como especificar con claridad el tipo de método que se ha seguido para obtener los costes, técnica de microcostes o datos agregados (tipo Grupos Relacionados por el Diagnóstico - GRD), ya que según el método utilizado los resultados podrían ser diferentes (Frappier *et al.*, 2015).

Además, en los últimos tiempos se ha avanzado en la metodología disponible para medir de manera adecuada e incorporar en el análisis otros tipos de costes importantes en evaluaciones económicas en patologías crónicas, tales como los costes informales (Hoelman, van Exel y Brouwer, 2013), o los costes indirectos en enfermedades que afectan a pacientes en edad laboral activa (Tang, 2015).

## VIII. TIPO DE EVALUACIÓN ECONÓMICA EMPLEADA

De los tipos de evaluaciones económicas, durante muchos años, uno de los más empleados fueron los análisis de minimización de costes, ya que su análisis es muy sencillo, al asumir que los resultados en salud son similares o equivalentes, evaluando únicamente los costes asociados. El gran error metodológico con este tipo de análisis ha sido considerar, sin evidencias sólidas, la equivalencia de resultados en salud, o incluso aceptar, en base al efecto clase, que los resultados en salud de opciones terapéuticas de la misma familia presentan resultados similares, aunque no se hubieran realizado estudios que lo sustentasen. Debido a lo anterior, desde hace bastantes años, este tipo de evaluación se utiliza en pocas ocasiones (Briggs y O'Brian, 2001).

Hoy en día, el tipo de evaluación económica más empleado (y estándar en muchas agencias de evaluación de tecnologías sanitarias de distintos países, tales como Reino Unido, Canadá, Suecia, Holanda) es el análisis coste-utilidad (considerado por algunos autores como una variante del análisis coste-efectividad), ya que el parámetro que define este tipo de evaluación, el año de vida ajustado por calidad, es el que mejor recoge los resultados en salud ganados por el paciente aunando la expectativa de vida ganada y la calidad de vida percibida por el paciente de esos años ganados. La variable que ajusta los años de vida ganados es la «utilidad», definida como la preferencia relativa de un paciente por un estado de salud concreto. Dado que existen distintos instrumentos o métodos para medir el valor de la utilidad, siempre habrá que justificar por qué se ha empleado uno en concreto. En este sentido, cada vez es más frecuente realizar revisiones sistemáticas de la literatura para conocer su valor, en especial, en evaluaciones económicas a través de modelos (McIernon, Dillon y Donnan, 2008). Cada vez hay más voces que abogan por modificar el cálculo de la utilidad, de tal forma que refleje de manera más precisa todo el valor que aporta una nueva opción terapéutica, incluyendo otras dimensiones, tales como satisfacción, adherencia, seguridad, conveniencia, y no solo calidad de vida y preferencia (Revicki y Lenderking, 2012).

En los últimos años, el análisis de impacto presupuestario (impacto de la incorporación de un nuevo tratamiento en el presupuesto del financiador) ha cobrado mucho interés para el SNS, de forma que en la actua-

lidad es uno de los análisis casi obligatorios en la evaluación de una nueva alternativa, tanto por la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia, como por las agencias evaluadoras de las comunidades autónomas y las comisiones de farmacia y terapéutica de los hospitales.

## IX. AJUSTE TEMPORAL DE COSTES Y RESULTADOS

La sociedad y los individuos prefieren disfrutar de los beneficios terapéuticos cuanto antes y diferir los costes lo más posible, esto es, existe una preferencia temporal en relación con los costes y beneficios futuros.

Como consecuencia, cuando el horizonte temporal del estudio es superior a un año (tiempo en el que se van a recopilar los costes generados y los resultados en salud producidos), es necesario un ajuste temporal (descuento), de los costes y de los resultados en salud, con el fin de actualizarlos y transformarlos a valores del momento presente en el que se efectúa la evaluación económica (Severens y Milne, 2004).

Mientras que siempre ha habido unanimidad absoluta a la hora de recomendar el ajuste temporal a los costes, en el ajuste de los beneficios clínicos todavía en la actualidad hay diversidad de opiniones. Así, hay investigadores que opinan que los resultados no deberían actualizarse (ya que no entienden que haya que asignar valores diferentes a las mejoras en salud en función del momento del tiempo en que se disfruten) (Bos, Postme y Annemans, 2005). No obstante, hace unos años se ha llegado

a un consenso para actualizar tanto los costes como los resultados en salud, empleando la misma tasa de descuento, o una para los costes y otra para los resultados.

El hecho de efectuar ajustes temporales facilita la comparación de los resultados de diferentes evaluaciones económicas realizadas con distintos horizontes temporales, tema muy importante en las revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas.

Aunque a lo largo de los años se han empleado distintas tasas de descuento, en la actualidad se recomienda emplear una tasa entre el 3 por 100 y el 6 por 100, (en nuestro país se recomienda en la actualidad utilizar una tasa del 3 por 100) y, además, se recomienda que en el análisis de sensibilidad se incluyan valores extremos de tasa de descuento, por ejemplo 0 y 8 por 100.

## X. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA

Durante mucho tiempo, a la hora de analizar los resultados de una evaluación económica se calculaba el cociente coste/efectividad medio de cada una de las opciones en estudio por separado, lo que permitía conocer cuál era la alternativa con menor coste por unidad de resultado evaluado, pero sin considerar si una de las alternativas conseguía más resultados en salud que la otra. Por ello, en este momento, se recomienda calcular siempre el cociente coste/efectividad (o utilidad) incremental, restando en el numerador los costes de

las alternativas en evaluación y en el denominador los resultados en salud obtenidos con las opciones en estudio. Dado que habitualmente el tratamiento que genera mayores costes es también el que produce mejores resultados, este cociente suele ser positivo, aunque podría ser negativo, complicando la toma de decisión final. Por este motivo, desde hace unos años se recomienda notificar los resultados también a través del cálculo del beneficio neto sanitario aportado por las alternativas en estudio, lo que permite obviar este problema (Krummeaver y Landwehr, 2005).

## XI. MANEJO DE LA INCERTIDUMBRE

En cualquier evaluación económica existen parámetros en los que hay incertidumbre sobre su valor, siendo necesario conocer cómo las modificaciones de estas variables afectan al resultado final de la evaluación. Por esta causa, clásicamente esta incertidumbre se ha manejado a través de los análisis de sensibilidad. Los más empleados han sido los análisis de sensibilidad determinísticos (los más frecuentes el univariante y, a veces, los multivariantes), que se representan gráficamente como un análisis de tornado.

Sin embargo, en los últimos años cada vez se recomienda más realizar análisis de sensibilidad probabilísticos (análisis de Montecarlo si la evaluación se ha desarrollado a través de un modelo, o análisis de remuestreo si se ha realizado a través de un diseño prospectivo), lo que va a permitir obtener el intervalo de confianza del cociente coste/efectividad incremental y

va a proporcionar una evaluación más detallada de la incertidumbre asociada con los parámetros de la evaluación y las posibles interacciones entre ellos. Además, el análisis probabilístico permite valorar la dispersión de los cocientes coste-efectividad incremental en el plano coste-efectividad y la elaboración de la curva de aceptabilidad, que nos va a indicar la probabilidad de que las opciones evaluadas sean coste-efectivas, en función de la disponibilidad a pagar por conseguir una unidad adicional de efectividad (un año de vida ganado, un año de vida ajustado por calidad, un evento evitado, etc.) (Soto, 2012).

Recientemente, se ha empezado a calcular el valor esperado de la información perfecta (VEIP) (coste que el SNS estaría dispuesto a pagar por obtener evidencias adicionales que ayudasen a disponer de mayor información y poder tomar la decisión correcta en el futuro), ya que la información perfecta eliminaría completamente la posibilidad de tomar una decisión equivocada. Cuando este VEIP es elevado, es esperable que la investigación adicional pueda tener mayores retornos que cuando es bajo (Claxton y Sculpher, 2006).

Es recomendable que los resultados de la evaluación económica se presenten en formatos interactivos (por ejemplo, aplicaciones de hojas de cálculo) en ordenadores portátiles o iPad, de forma que el decisor pueda modificar los datos introduciendo cifras locales (si estuviesen disponibles), pudiendo analizar los resultados considerando sus propios datos y no utilizar los de otros contextos.

## XII. CONCLUSIONES DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA

Las conclusiones extraídas deberán contestar a la hipótesis testada y deberán ser coherentes y apropiadas según los resultados obtenidos.

Es importante comentar, expresar y discutir las posibles limitaciones, puntos débiles y posibles sesgos de la evaluación económica realizada (Klepser, 2002), reflejando de manera clara y honesta aquellos aspectos a mejorar en futuros estudios de similares características, incrementando la credibilidad de los resultados. La publicación reciente de listas-guías para comunicar los resultados de evaluaciones económicas orientadas a los editores de las revistas (como el documento CHEERS) ayudan en esta tarea (Husereau *et al.*, 2013).

Desde hace poco tiempo, también se fomenta que en las conclusiones de las evaluaciones económicas se discuta sobre los posibles aspectos éticos de su implantación en relación a la eficiencia, y cómo pueden interrelacionarse entre ellos (Jahri, 2012).

A lo largo del tiempo, se ha mejorado la comunicación de los resultados de las evaluaciones económicas a los profesionales sanitarios y otros decisores del SNS y, en la actualidad, se han desarrollado formatos y herramientas que lo permiten (Sullivan, Wells y Coyle, 2015).

De la misma manera, es imprescindible valorar cómo generalizar los resultados, esto es, la extrapolación o aplicabilidad externa de los resultados de la evaluación. Además, en el mo-

mento actual es necesario explorar la transferibilidad de los resultados obtenidos en un país a otros países, lo que evitaría duplicidad en su realización en contextos diferentes (Sculpher y Drummond, 2006).

En la actualidad, ha cobrado mucha importancia la información sobre la fuente de financiación de la evaluación y quién encarga su realización, así como especificar la posible existencia de conflicto de intereses entre los investigadores que han participado en el diseño, realización e interpretación del análisis.

## XIII. APUNTES PARA EL FUTURO

La evaluación económica ha alcanzado la edad adulta, tanto en su metodología como en su aplicación en el SNS. Su utilización como criterio de ayuda en la toma de decisiones en política sanitaria aumentará en el futuro, debido a que los recursos sanitarios cada vez serán más limitados para satisfacer las necesidades en atención sanitaria crecientes de la sociedad, siendo, por tanto, fundamental priorizar el uso de las opciones terapéuticas más eficientes.

Por este motivo, es necesario mejorar algunos aspectos metodológicos en las evaluaciones económicas, para que cada vez sean más válidas, transparentes y fáciles de emplear por los decisores. Existen algunos retos metodológicos en los que habría que avanzar en el futuro, como es el hecho de incorporar habitualmente los costes futuros relacionados con la enfermedad diana en las evaluaciones económicas (Gros, Soto y Casado, 2015). Además, habría que favorecer la

estandarización de la metodología para diseñar los MAD (sobre todo en el área de oncohematología, donde sería deseable disponer de unas listas-guía específicas para su elaboración) y transferir válidamente sus resultados de un país a otro, así como favorecer conversaciones tempranas entre las agencias de evaluación de tecnología sanitaria y las compañías farmacéuticas, con el fin de que se pueda establecer, de manera conjunta y consensuada, el tipo y características de la evaluación económica más idónea para las innovaciones terapéuticas que lleguen al mercado (Tordrup *et al.*, 2017). Por otra parte, para que las evaluaciones económicas y el criterio de la eficiencia se pueda emplear en nuestro SNS, sería importante establecer el valor umbral del coste social que el SNS está dispuesto a pagar por ganancias en salud (por ejemplo, cada AVAC ganado). En este sentido, en nuestro país recientemente se ha publicado un estudio para fijar este umbral de manera oficial (Thokala *et al.*, 2018; Vallejo *et al.*, 2018).

Además, en los últimos tiempos han surgido tres temas de importancia creciente en la toma de decisiones en el mundo de los medicamentos y tecnologías sanitarias, y en todos ellos las evaluaciones económicas van a tener un papel importante, aunque aún hay que definir la manera en que deberían integrarse.

El primero de ellos son los análisis de decisión multicriterio, que permiten sistematizar y simplificar decisiones complejas, estableciendo y estimando las preferencias de los agentes decisores de una manera explícita, preferiblemente desde una perspectiva multidisciplinar, definiendo el valor adicional que una

nueva opción terapéutica puede producir frente a los tratamientos ya existentes (Marsh, Lanitis y Necsham, 2014). Estos análisis podrían ser una herramienta que facilitase la implantación de nuevas formas de financiación, como el pago por resultados.

El segundo, es la utilización de datos de vida real (en inglés *Real-World Data*), del *big data* en salud y de la inteligencia artificial, lo que permitirá disponer de datos de efectividad, seguridad, y costes de los nuevos medicamentos y tecnologías sanitarias en la práctica médica diaria, tras su comercialización, y hacer evaluaciones continuadas o re-evaluaciones de estas nuevas opciones terapéuticas, modificando las condiciones de uso y financiación. La principal barrera para la explotación de los datos de vida real consistirá en asegurar su homogenización y calidad. En este sentido, los datos de coste-efectividad en práctica médica rutinaria del mundo real serán complementarios a otros datos de adherencia terapéutica y calidad de vida, en la toma de decisiones terapéuticas en la práctica médica rutinaria (Garrison *et al.*, 2007; Berger *et al.*, 2017).

El tercer tema de interés es la incorporación de la inmunoncología (I-O) que está consiguiendo que los pacientes que padecen distintos tipos de tumores tengan supervivencias cada vez mayores (incluso, es posible que algunos pacientes se curen definitivamente), aunque con un coste elevado para el SNS. Consecuentemente, será clave disponer de datos de eficiencia para decidir la política de acceso de estas nuevas familias terapéuticas. En este sentido, se hace necesario el avance en algunos aspectos metodológicos en la

realización de los MAD en I-O, ya que los cálculos a realizar requieran técnicas estadísticas distintas a las empleadas hasta ahora en oncología, lo que va a complicar su elaboración y su interpretación por los profesionales sanitarios y decisores del SNS (Gibson, Kobibaver y Begun, 2017).

## BIBLIOGRAFÍA

- ARMERO, C., GARCÉ-DONATO, G. y LÓPEZ-QUILEZ, A. (2010). Bayesian methods in cost-effectiveness studies: objectivity, computation and other relevant aspects. *Health Econ*, 19, pp. 629-643.
- BERGER, M., DREYER, N., ANDERSON, F., TOWSE, A., SEDRAKYAN, A. y NORMAND, S. L. (2012). Prospective observational studies to assess comparative effectiveness: the ISPOR good practices task force report. *Value Health*, 15, pp. 217-230.
- BERGER, M. L., SOX, H., WILLKE, R. J., BRIXNER, D. L., EICHLER, H. G., GOETTSCH, W. *et al.* (2017). Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the Joint ISPOR-ISPE Special Task Force on Real-World Evidence in Health Care Decision Making. *Value Health*, 20, pp. 1003-1008.
- BLUMENSCHAIN, K. y JOHANNESSON, M. (1996). Economic evaluation in healthcare. A brief history and future directions. *Pharmacoeconomics*, 10, pp. 114-122.
- BOS, J. M., POSTME, M. J. y ANNEMANS, L. (2005). Discounting health effects in pharmacoeconomic evaluations: current controversies. *Pharmacoeconomics*, 23, pp. 639-649.
- BRIGGS, A. y O'BRIAN, B. (2001). The death of cost-minimization analysis? *Health Econ*, 10, pp. 179-184.
- BRIGGS, A. H., WEINSTEIN, M.C., FENWICK, E. A. L., KARNON, J., SCULPHER, M. J. y PALTIEL, D. (2012). Model parameter estimation and uncertainty: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-6. *Value Health* 2012, 15, pp. 835-842.
- CARO, J. J. y MÖLLER, J. (2016). Advantages and disadvantages of discrete-event simulation for health economic analyses. *Exp Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*, 16, pp. 327-329.
- CLAXTON, K. y SCULPHER, M. (2006). Using value of information analysis to prioritise health research. Some lessons from recent UK

<p>experience. <i>Pharmacoeconomics</i>, 24, pp. 1055-1068.</p> <p>DAHABREH, I. J., TRIKALINOS, T. A., BALK, E. M., WONG, J. B. (2016). Recommendations for the conduct and reporting of modeling and simulation studies in health technology assessment. <i>Ann Intern Med</i> 2016, 165, pp. 575-581.</p> <p>FRAPPIER, J., TREMBLAY, G., CHARNY, M. y CLOTIER L. M. (2015). Costing bias in economic evaluations. <i>J Med Econ</i>, pp. 1-4.</p> <p>GARRISON, L. P., NEUMANN, P. J., ERIKSON, P., MARSHAL, D. y MULLINS, D. (2007). Using real world data for coverage and payment decision: the ISPOR real world data task force report. <i>Value Health</i>, 10, pp. 326-335.</p> <p>GIBSON, E., KOBIBAUER, I. y BEGUN, N. (2017). Modelling the survival outcomes of immuno oncology drugs in economic evaluations: a systematic approach to data analysis and extrapolation. <i>Pharmacoeconomics</i>, 35, pp. 1257-1270.</p> <p>GROS, B., SOTO, J. y CASADO, M. A. (2015). Incorporation of future costs in health economic analysis publications: current situation and recommendations for the future. <i>Exp Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res</i>, 15, pp. 465-469.</p> <p>HAY, J. W., SMEEDING, J., CARROLL, N. V., DRUMMOND, M., GARRISON, L. P., MANSLEY, E. C. et al. (2010). Good research practices for measuring drug costs in cost-effectiveness analyses: issues and recommendations: The ISPOR drug cost task force report-Part I. <i>Value Health</i>, 13, pp. 3-7.</p> <p>HOELMAN, R. J., VAN EXEL, J., BROUWER, W. (2013). How to include informal care in economic evaluations. <i>Pharmacoeconomics</i>, 31, pp. 1105-1119.</p> <p>HUSEREAU, D., DRUMMOND, M., PETROU, S., CARSWELL, C., MOHER, D., GREENBERG, D. ET AL. (2013). Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. <i>J Med Econ</i>, pp. 1-7.</p> <p>IGLESIAS, C. P., THOMPSON, A., ROGOWSKI, W. H. y PAUNE, K. (2016). Reporting guidelines for the use of expert judgement in</p>	<p>model-based economic evaluations. <i>Pharmacoeconomics</i>, 34, pp. 1161-1172.</p> <p>INTERNATIONAL SOCIETY FOR PHARMACOECONOMICS AND OUTCOMES RESEARCH (ISPOR). <i>Pharmacoeconomic guidelines around the world</i>. En: <a href="http://www.ispor.org">www.ispor.org</a></p> <p>JAHRI, M. (2012). Can cost-effectiveness analysis integrate concerns for equity? Systematic review. <i>Int J Technol Assess HealthCare</i>, 28, pp. 125-132.</p> <p>JANSEN, J. P., FLEURENCE, R., DEVINE, B., ITZLER, R., BARRETT, A., HAWKINS, N. et al. (2011). Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: Part 1. <i>Value Health</i>, 14, pp. 417-428.</p> <p>JÖNSSON, B. (2009). Ten arguments for a societal perspective in the economic evaluation of medical innovations. <i>Eur J Health Econ</i>, 10, pp. 357-359.</p> <p>KLEPSE, D.G. (2002). Pitfalls associated with commonly used methods for pharmacoeconomics analyses. <i>Pharmacotherapy</i>, 22 (2 Pt 2), pp. 355-385.</p> <p>KREIF, N., GRIEVE, R., SADIQUE, Z. (2013). Statistical methods for cost-effectiveness analyses that use observational data: a critical appraisal tool and review of current practice. <i>Health Econ</i>, 22, pp. 486-500.</p> <p>KRUMMEAVER, F. y LANDWEHR, I. (2005). Incremental cost-effectiveness evaluation in clinical research. <i>Eur J Med Res</i>, 10, pp. 18-22.</p> <p>LÓPEZ BASTIDA, J., OLIVA, J., ANTOÑANZAS, F., GARCÍA-ALTÉS, A., GISBERT, R., MAR, J. et al. (2010). Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias: una guía práctica. <i>Gaceta Sanitaria</i>, 24, pp. 209-214.</p> <p>MARSH, K., LANITIS, T., NECSHAM, D. (2014). Assessing the value of healthcare interventions using multi-criteria decision analysis; a review of the literature. <i>Pharmacoeconomics</i>, 32, pp. 345-365.</p> <p>MCLERNON, D. J., DILLON, J., DONNAN, P. T. (2008). Health-state utilities in liver</p>	<p>disease: a systematic review. <i>Med Decis Making</i>, 28, pp. 582-592.</p> <p>MOTHERAL, B., BROOKS, J., CLARK, M. A., CROWN, W. H., DAVEY, P. y HUTCHINS, D. (2003). A checklist for retrospective database studies-Report of the ISPOR Task Force on retrospective databases. <i>Value Health</i> 2003, 6, pp. 90-97.</p> <p>PRADES, R., y ANTOÑANZAS, F. y MIR, J. (2009). Modelos matemáticos para la evaluación económica: Los modelos dinámicos basados en ecuaciones diferenciales. <i>Gaceta Sanitaria</i>, 223, pp. 473-478.</p> <p>Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Sábado 25 de julio de 2015; <i>BOE</i> n.º 177.</p> <p>REVICKI, D. A. y LENDERKING, W. R. (2012). Methods and issues associated with the use of quality-adjusted life years. <i>Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res</i>, 12, pp. 105-144.</p> <p>ROVIRA, J. y ANTOÑANZAS, F. (2005). Estudios de evaluación económica en salud. <i>Med Clin</i>, 125- 8Suppl 1, pp. 61-71.</p> <p>SANDER, G. D., NEUMANN, P.J., BASU, A., BROCK, D. W., FEENY, D., KRAHN, M. et al. (2016). Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analysis. Second panel on cost-effectiveness in health and medicine. <i>JAMA</i> 2016, 316, pp. 1093-1103.</p> <p>SCULPHER, M. J. y DRUMMOND, M. F. (2006). Analysis sans frontiers: can we ever make economic evaluations generalisable across jurisdictions? <i>Pharmacoeconomics</i>, 24, pp. 1087-1099.</p> <p>SEVERENS, J. y MILNE, R. J. (2004). Discounting health outcomes in economic evaluation: the ongoing debate. <i>Value Health</i>, 7, pp. 397-401.</p> <p>SKOUPA, J., ANNEMANS, L. y HÁJEK, P. (2014). Health economics data requirements and availability in the European Union: results of a survey among 10 European countries. <i>Value Health Reg Issues</i>, 4c, pp. 53-57.</p>
--	--	---