

RECOMENDACIONES Y GUÍAS PARA LA REALIZACIÓN DE EVALUACIONES ECONÓMICAS Y ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO EN EL SERVICIO MURCIANO DE SALUD¹

Julio 2014

Memoria justificativa elaborada por el equipo investigador formado por

José María Abellán Perpiñán
Jorge Eduardo Martínez Pérez
Fernando Ignacio Sánchez Martínez



¹ Proyecto “Elaboración de directrices para la evaluación del coste-efectividad y del impacto presupuestario en la evaluación de tecnologías sanitarias” (Orden de la Consejería de Sanidad y Política Social, de Concesión directa de una subvención nominativa a la Universidad de Murcia - BORM Nº 275, 27/11/2013).

ÍNDICE

I. GUÍA DE EVALUACIÓN ECONÓMICA.....	1
1. Introducción.....	1
2. Objetivo y metodología	3
3. Resumen de recomendaciones.....	4
4. Caso base o de referencia.....	7
5. Recomendaciones para el diseño y realización de la evaluación económica.	8
II. GUÍA DE ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO.....	33
1. Introducción.....	33
2. Objetivo y metodología	35
3. Resumen de recomendaciones.....	36
4. Caso base o de referencia.....	39
5. Recomendaciones para el diseño y realización del análisis de impacto presupuestario.....	40
REFERENCIAS.....	54

I. GUÍA DE EVALUACIÓN ECONÓMICA

1. Introducción

La asistencia sanitaria es un pilar básico del Estado del Bienestar que se caracteriza por una gran complejidad. Gran parte de la complejidad reside en la necesidad de tomar decisiones, ya no solo de carácter clínico, como son la elección de un tratamiento para un determinado paciente o grupo de pacientes, sino también decisiones en cuanto a la asignación o distribución de unos recursos presupuestarios que por definición son escasos, entre un gran número de usos alternativos posibles (macroasignación). Este último tipo de decisiones poseen una dimensión económica innegable, siendo preciso adoptarlas con la ayuda o guía de unos criterios metodológicos estandarizados. El enfoque concebido para orientar la toma de decisiones asignativas de los recursos públicos disponibles, es denominado Evaluación Económica (EE).

La EE aplicada al ámbito de la salud, comprende un conjunto de técnicas analíticas de diferente naturaleza, que se caracterizan básicamente por sistematizar la comparación de costes y beneficios de las diferentes tecnologías, programas o intervenciones sanitarias evaluadas, de tal forma que se maximicen los resultados de salud para un nivel de gasto dado. Las técnicas empleadas son variadas, si bien en la práctica, aquellas merecedoras del calificativo de metodologías “completas” son tres: análisis coste-efectividad (ACE), análisis coste-utilidad (ACU) y análisis coste-beneficio (ACB). La diferencia entre estas tres metodologías, como ya se explicará, radica en la unidad de resultados empleada: unidades naturales o clínicas en el primer caso, unidades valorativas o subjetivas en el segundo, y unidades monetarias en el último. Con gran diferencia, predominan en la aplicación práctica los estudios de EE protagonizados por el ACE y el ACU, frente al todavía relativamente infrecuente uso del ACB.

La utilización de la EE con carácter preceptivo y previo a la inclusión de una nueva tecnología sanitaria en la cartera de servicios del sistema sanitario público, es una práctica habitual en varios países de desarrollo económico homologable al nuestro (países OCDE). Tal es el caso de Reino Unido, Países Bajos, Suecia, Bélgica, Canadá, Australia, Francia, etc. En España la iniciativa en esta materia descansa mayormente en

las Comunidades Autónomas (CC.AA.), existiendo previsiones normativas recientes que convierten la evaluación de tecnologías sanitarias en obligatoria en nuestro país (Real Decreto-Ley 16/2012). La Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (SNS) está llamada a ejecutar dicho mandato legislativo coordinando y armonizando las prácticas evaluadoras de las agencias y órganos evaluadores de las diferentes CC.AA. Sin embargo, un prerrequisito para desarrollar un programa evaluador eficaz, es contar con una guía o conjunto de directrices que señalen a aquellos interesados en incluir cualquier nueva prestación en la cartera de servicios común o complementaria a qué parámetros y criterios deben ajustar sus estudios de EE. Este es el propósito que reviste la presente guía, concebida para su aplicación en el ámbito de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia (CARM), si bien podría ser generalizable a otros contextos.

Concluimos esta Introducción subrayando que aunque la mayoría de los criterios recomendados en esta guía gozan de un amplio consenso técnico, hay, no obstante, otros principios que son opinables, habida cuenta de que responden a un determinado juicio de valor o de que no hay una opinión técnicamente unánime respecto de su concreción. Éste es el caso de aspectos tales como la perspectiva que debe adoptarse al plantear una EE o de si los costes y resultados de una intervención deben actualizarse a una tasa de descuento común. En este sentido, hay que interpretar esta guía como una propuesta de “autor”, susceptible por tanto de ser modificada atendiendo a las sugerencias y necesidades del cliente; en este caso, la Consejería de Sanidad y Política Social y el Servicio Murciano de Salud.

2. Objetivo y metodología

El objetivo primordial de la guía que a continuación presentamos, es suministrar una colección de pautas o directrices a las que deberían ajustarse los estudios de EE que acompañen a las peticiones de incorporación de nuevas tecnologías (o de modificación de indicaciones de tecnologías existentes) a la cartera de servicios utilizada en el Sistema Murciano de Salud. Las mismas directrices pueden informar, en su caso, la exclusión, total o parcial, de tecnologías previamente incorporadas (desinversión).

Para su elaboración se ha llevado a cabo una revisión de las guías de EE existentes o propuestas en una decena de países, además de atender las recomendaciones que, en forma de consenso entre expertos y/o de principios de buenas prácticas se han publicado en los últimos años. En el caso particular de España, se han tenido en cuenta tres referencias fundamentales, a saber: la propuesta de *'checklist'* de EE elaborada por el equipo investigador que firma esta guía (Abellán, Sánchez y Martínez, 2009); la propuesta de guía efectuada por López-Bastida et al. (2010); finalmente, la guía de EE (y de análisis de impacto presupuestario) de medicamentos en el ámbito del CatSalut, recientemente presentada en las XXXIV Jornadas de Economía de la Salud de la Asociación de Economía de la Salud (AES).

La descripción de las recomendaciones seleccionadas, serán ilustradas con varios ejemplos aplicados de EE efectuadas en España. Asimismo, la guía, además de proponer un “caso base” o “de referencia” que resume las recomendaciones metodológicas, se ve acompañado de una escala de valoración que permite puntuar la calidad de la EE por comparación con dicho caso de referencia. Se fija, así mismo, una puntuación mínima de 50 (sobre un máximo de 100 puntos) por debajo de la cual la solicitud debería ser rechazada sin ser sometida a consideración detallada por parte de los comités de evaluación competentes. La puntuación de los diferentes ítems de la EE por comparación con la norma que encarna el caso de referencia, constituye un elemento original de esta guía que la diferencia del resto de propuestas.

3. Resumen de recomendaciones

1) *Objetivo y población diana*

Objetivo

La EE debe precisar el objeto de análisis de manera clara, específica y medible. Cuando existan objetivos secundarios relevantes (p.ej. el impacto de la intervención en determinados subgrupos poblacionales), también deben ser formulados.

Población diana

La población diana ha de ser descrita con el mayor detalle posible. Se entiende por población diana la potencialmente beneficiaria de la nueva intervención, debiendo detallarse sus características sociodemográficas y clínicas más relevantes.

En el supuesto de que resulte procedente, se definirán subconjuntos de la población diana al efecto de llevar a cabo análisis de subgrupos.

2) *Perspectiva*

La perspectiva recomendada es la social, debiendo computarse todos los costes y beneficios relevantes, con independencia de quien los soporte. La perspectiva del financiador puede aportarse por separado.

3) *Obtención y calidad de la evidencia técnica*

Debe realizarse una revisión bibliográfica sistemática de la evidencia disponible sobre la efectividad, eficacia y seguridad de las intervenciones de interés.

4) *Término de comparación*

El análisis utilizará como comparador la práctica habitual, entendiéndose como tal la intervención que pretende ser sustituida total o parcialmente por la nueva práctica.

5) *Medida y valoración de resultados*

La medida de resultados recomendada son los Años de Vida Ajustados por la Calidad (AVAC).

Las utilidades o pesos de calidad de vida ajustada por la calidad (CVRS) deben corresponder a los predichos por los instrumentos indirectos EQ-5D y SF-6D.

6) Costes y recursos

Consumo de recursos

Los recursos consumidos como consecuencia de la introducción o extensión de uso de la tecnología deberán describirse con el mayor grado posible de detalle. Así mismo, habrán de desglosarse de manera separada los costes o precios unitarios de cada uno de los recursos.

Costes

Se incluirán todos los costes relevantes, en congruencia con la perspectiva social.

Debe justificarse el método empleado para estimar los costes no sanitarios (pérdidas de productividad y coste de los cuidados informales).

7) Horizonte temporal y descuento

El horizonte temporal debe ser lo suficientemente amplio como para capturar todas las consecuencias sobre los costes y resultados de las tecnologías comparadas.

Los costes se descontarán a una tasa del 3%, mientras que los resultados se descontarán a una tasa del 1,5%.

8) Modelos de decisión y tratamiento de la incertidumbre

Modelo de decisión

Cuando resulte necesario recurrir a un modelo de decisión, se deberán detallar los supuestos estructurales del mismo, así como los parámetros utilizados en el modelo y las fuentes de información de las que estos se hayan extraído. Igualmente, debe justificarse de manera adecuada la elección del modelo en función del objeto de análisis.

Tratamiento de la incertidumbre

Podrán presentarse distintos tipos de análisis de la incertidumbre (univariante, multivariante, de escenarios), siendo en todo caso recomendable la realización de un análisis de sensibilidad probabilístico, de cuyos detalles se de suficiente información.

9) Presentación de resultados

Los resultados del análisis deberían presentarse tanto en términos agregados (costes totales) como desagregados (costes según su naturaleza: medicación, administración, otros costes sanitarios, efectos adversos, etcétera).

Habrà de presentarse la ratio coste-efectividad incremental (RCEI) de las comparaciones de interés.

10) Transferibilidad

Se debe justificar adecuadamente que los datos, métodos y resultados del análisis son transferibles al ámbito de aplicación, esto es, al Servicio Murciano de Salud. En su caso se especificarán las herramientas y supuestos utilizados para adaptar el análisis al entorno específico, con el fin de garantizar la transferibilidad de los resultados.

4. Caso base o de referencia

Ítem	Subítem	Recomendación	Puntuación		
			Ausente	Parcial	Completo
1) Objetivo y población diana	Objetivo	Presentación clara, específica y medible	0	2,5	5
	Población diana	Descripción en detalle de la población diana Análisis de subgrupos si procede	0	2,5	5
2) Perspectiva		Social (sola o junto a la del financiador)	0	5	10
3) Obtención y calidad de la evidencia clínica		Revisión sistemática de la evidencia clínica o metaanálisis	0	5	10
4) Término de comparación		Práctica habitual	0	5	10
5) Medida y valoración de resultados	Unidad de resultados	Años de vida ajustados por calidad (AVAC)	0	2,5	5
	Valoración de la calidad de vida	EQ-5D o SF-6D	0	2,5	5
6) Costes y recursos	Consumo de recursos	Descripción en detalle de los recursos consumidos y costes/precios unitarios	0	2,5	5
	Costes	Costes sanitarios y no sanitarios	0	2,5	5
7) Horizonte temporal y descuento	Horizonte temporal	Suficientemente amplio como para tener en cuenta todas las consecuencias sobre costes y resultados de las tecnologías	0	2,5	5
	Tasa de descuento	3% anual para costes y 1,5% para resultados	0	2,5	5
8) Modelos de decisión y tratamiento de la incertidumbre	Modelo de decisión	Descripción en detalle de los supuestos estructurales, parámetros y fuentes de información del modelo escogido, justificando su elección	0	2,5	5
	Tratamiento de la incertidumbre	Análisis de sensibilidad probabilístico, mostrando sus resultados en detalle	0	2,5	5
9) Presentación de resultados		Costes y resultados agregados y desagregados, incluyendo análisis incremental	0	5	10
10) Transferibilidad*		Datos, métodos y resultados son transferibles al ámbito de aplicación (Servicio Murciano de Salud)	0	5	10

* Si el estudio no es transferible, directamente no se considera la tecnología. *Puntuación mínima* para que la solicitud de inclusión de la tecnología sea considerada (siempre y cuando la puntuación en el ítem 10) Transferibilidad no sea 0): **50**

Puntuación del caso ideal: **100**

5. Recomendaciones para el diseño y realización de la evaluación económica.

1) *Objetivo y población diana*

Objetivo

La primera cuestión que debe determinar de forma nítida cualquier estudio de evaluación económica es su objetivo, esto es, la pregunta a la que pretende dar respuesta. Para ello resulta imprescindible que se encuentre definido de forma precisa el problema clínico objeto de la evaluación. Huelga señalar que dicha pregunta debe ser relevante para la toma de decisiones en la asignación de recursos relativos a la asistencia sanitaria. En ocasiones, el objetivo puede procurar responder a una única cuestión, o por el contrario, englobar varias preguntas de investigación sean éstas secuenciales o no. Cuando existan preguntas secundarias relacionadas relevantes (p.ej. el impacto de la intervención en determinados subgrupos poblacionales), éstas también deberían ser formuladas.

En general, el destinatario último de los estudios de evaluación económica suele ser el decisor, o los organismos o instituciones que realizan las recomendaciones para que éstos adopten sus decisiones. Sin embargo, también existen otros colectivos que pueden tener intereses legítimos en las mismas como son: pacientes, profesionales sanitarios, centros de investigación, etcétera.

Población diana

Resulta imprescindible definir adecuadamente la población objetivo para la que está indicada la intervención objeto de evaluación. Dicha definición debe incluir, de un lado, información de carácter sociodemográfico, y de otra información acerca de las características clínicas de la misma. En relación a la información sociodemográfica, se debería incluir toda aquella que resulte relevante, como puede ser: la edad, el sexo, el estatus socioeconómico, la ubicación o área geográfica concreta, etc... De la misma forma es esencial incluir la información clínica precisa, la comorbilidad, las tasas de adherencia, diferentes estadios o niveles de gravedad, etcétera. Lamentablemente, no

existe una norma única y directa que señale qué información sobre la población es imprescindible; ello dependerá de la pregunta misma de investigación que se esté intentando responder. En ocasiones, será relevante llevar a cabo un análisis estratificado, sobre grupos pequeños y homogéneos si existe evidencia clínica de diferencias importantes con la población general. Estas diferencias se pueden referir tanto a costes como a resultados.

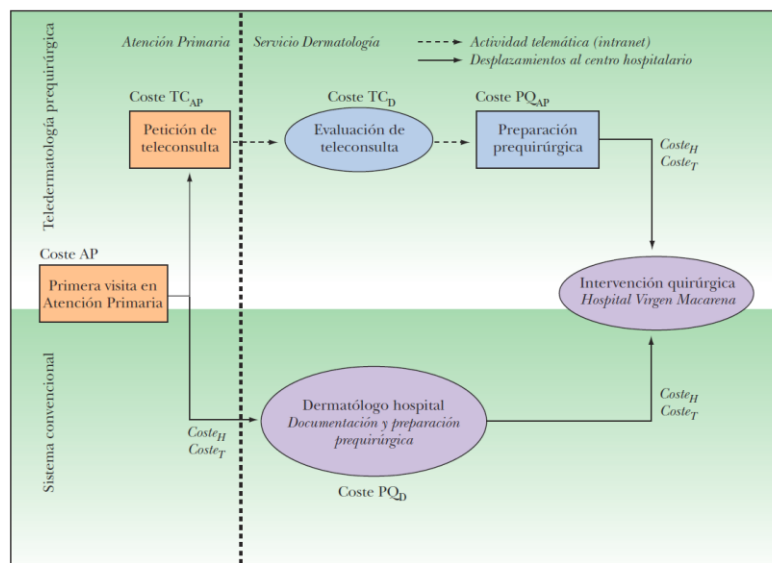
2) Perspectiva

Los estudios de evaluación económica son susceptibles de adoptar diferentes perspectivas, esto es, diferentes visiones acerca de qué costes y beneficios deben contabilizarse. La perspectiva más amplia e integradora posible es la de la sociedad en su conjunto, y la más comúnmente utilizada la del financiador. Además, existen otras perspectivas más restrictivas, como es la de una institución particular (o unidad de gasto) o la de los pacientes o familias.

En el caso base se recomienda la utilización de la perspectiva social contemplando por tanto no sólo los costes a los que el financiador va a tener que hacer frente como consecuencia de la intervención, sino también el resto de costes que deberán ser asumidos por otros agentes (p.ej. las pérdidas de productividad causadas por las bajas laborales). En cualquier caso, la adopción de una perspectiva más restrictiva puede ser necesaria cuando la práctica totalidad de los costes recaigan en el financiador. Si este es el caso, se debe proporcionar la información de ambas perspectivas de modo separado.

Un ejemplo del empleo de la perspectiva social lo encontramos en Ferrándiz *et al* (2008), donde se pretende realizar un evaluación económica de la teledermatología prequirúrgica comparándola con la asistencia convencional. Los costes contemplados quedan recogidos en la siguiente figura.

Figura 1. Mapa de actividades del circuito de teledermatología prequirúrgica y del sistema de asistencia convencional. Coste AP: coste de la primera visita en Atención Primaria; Coste PQ_{AP}: coste derivado de la preparación prequirúrgica del paciente en Atención Primaria; Coste PQ_D: coste derivado de la preparación prequirúrgica del paciente en el Servicio de Dermatología; Coste TC_{AP}: coste de la preparación y solicitud de teleconsultas en Atención Primaria; Coste TC_D: coste de la evaluación de teleconsultas por parte del dermatólogo; Coste_H: coste derivado de la pérdida de jornada laboral; Coste_T: coste de transporte.



Fuente: Ferrándiz *et al.* (2008).

Entre los costes a los que tienen que hacer frente los pacientes, y por tanto ajenos al financiador, se encuentran dos. De un lado, los costes de desplazamiento y de otro la pérdida de horas de trabajo. Los costes de desplazamiento fueron calculados en función del transporte utilizado (público, privado, sanitario), distancia hasta el centro hospitalario y ubicación del centro de salud (urbano o interurbano), empleando para ello las tarifas oficiales publicadas para el transporte público y del precio establecido para el transporte sanitario. El coste medio para el transporte no sanitario fue de 6,34 euros y el del transporte sanitario de 91,19 euros. El coste derivado de las jornadas de trabajo perdidas fue calculado en función del salario mínimo interprofesional, para tener una cota inferior, imputando la pérdida de una jornada laboral por cada desplazamiento al centro hospitalario (17,10 euros/día).

Tabla 2. Análisis de identificación de costes

	Tele dermatología €		Sistema convencional €	
	Paciente sin dificultad para el desplazamiento	Paciente con dificultad para el desplazamiento	Paciente sin dificultad para el desplazamiento	Paciente con dificultad para el desplazamiento
Coste AP	41,77	62,67	41,77	50,12
Coste TC _{AP}	16,68	16,68	–	–
Coste TC _D	14,63	14,63	–	–
Coste PQ _{AP}	26,11	37,6	–	–
Coste PQ _D	–	–	145,92	145,92
Coste _T	6,34	91,19	12,68	182,38
Coste _H	17,1	17,1	34,2	34,2
Coste _E	4,9	4,9	–	–
Coste unitario (€/paciente)	127,53	244,77	234,57	412,62
	156,4		278,42	
Coste global	12.880,53 n = 101	8.077,41 n = 33	23.691,57 n = 101	13.616,46 n = 33
	20.957,94 n = 134		37.308,03 n = 134	

Coste AP: coste de la primera visita en Atención Primaria; Coste_E: coste del equipamiento tecnológico; Coste_H: coste derivado de la pérdida de jornada laboral; Coste PQ_{AP}: coste derivado de la preparación prequirúrgica del paciente en Atención Primaria; Coste PQ_D: coste derivado de la preparación prequirúrgica del paciente en el Servicio de Dermatología; Coste_T: coste de transporte; Coste TC_{AP}: coste de la preparación y solicitud de teleconsultas en Atención Primaria; Coste TC_D: coste de la evaluación de teleconsultas por parte del dermatólogo.

Fuente: Ferrándiz *et al.* (2008).

3) Obtención y calidad de la evidencia clínica

Las medidas de efectividad pueden provenir, a priori, de dos fuentes distintas: los ensayos clínicos aleatorizados controlados y los estudios observacionales. Las implicaciones que encierra escoger entre una u otra fuente han sido caracterizadas por Rittenhouse y O'Brien (1996) como una relación de intercambio entre validez interna y validez externa. Por un lado, los ensayos clínicos aleatorizados controlados poseen una gran validez interna o calidad, debido a que resulta improbable que las diferencias detectadas entre el grupo de tratamiento y el grupo de control estén sesgadas, ya que los sujetos han sido asignados aleatoriamente a cada uno de ellos. Sin embargo, los ensayos pueden tener escasa validez externa o relevancia, ya que suelen desarrollarse en condiciones ideales, muy distantes de la práctica clínica real (p.ej. criterios estrictos de inclusión/exclusión). Por esta razón, suele afirmarse que los ensayos controlados, donde existe un protocolo de supervisión muy exhaustivo, generan realmente datos de eficacia, pero no de efectividad, ya que la efectividad solo se revela en condiciones de práctica clínica habitual (p.ej. donde se trata con una determinada tecnología a pacientes para los que inicialmente no estaba indicada). Por el contrario, los estudios observacionales reflejan las condiciones en que se desarrolla la práctica médica real, pero debido a la ausencia de comparaciones controladas resulta arriesgado extraer conclusiones causa-efecto.

Ante la anterior disyuntiva, se han formulado (Drummond, 1998) dos posibles soluciones. La solución más costosa consistiría en realizar ensayos clínicos con un diseño más pragmático. Estos ensayos serían aleatorios como los ensayos tradicionales de corte experimental, pero se aproximarían más a la práctica clínica normal, evitando por ejemplo la aplicación de protocolos atípicos para la administración de los procedimientos terapéuticos. Sin embargo, ante lo costoso de la implementación de este tipo de ensayos pragmáticos, también denominados "naturalísticos" – coste en términos del tamaño muestral requerido, por ejemplo – se impone la necesidad de alcanzar un equilibrio entre la calidad de los datos y la relevancia de los mismos para la evaluación económica. Esto se consigue mediante la modelización, en la cual se integran los datos experimentales provenientes de los ensayos controlados una vez

corregidos o ajustados para responder en mayor medida a las condiciones efectivas en que se ejerce la práctica clínica.

En cualquier caso, en el caso de referencia se considera que como mínimo debe realizarse una revisión bibliográfica sistemática de la evidencia disponible sobre efectividad, eficacia (en la medida que la tecnología es reciente y la única fuente de información sean ensayos clínicos controlados) y seguridad. En la EE deberá detallarse el protocolo de la revisión, esto es: el objetivo perseguido con la revisión; la metodología aplicada (detallando criterios de inclusión, fuentes de información, estrategia de búsqueda y selección de los estudios, así como el método seguido en el proceso de extracción de datos); y los principales resultados (incluyendo un diagrama de flujo en el que se refleje el número de documentos incluidos en la revisión, aquellos que han sido excluidos y las causas que han motivado la exclusión).

Un paso más allá se sitúa el metaanálisis, una metodología de síntesis cuantitativo de los resultados desprendidos de los estudios aislados incluidos en la revisión. Con ella se pueden obtener estimaciones más precisas que las directamente obtenidas en la revisión. Llegados a este punto, hay que distinguir entre el metaanálisis tradicional y el denominado metaanálisis en red, según todos los estudios seleccionados evalúen la tecnología de interés frente a un mismo comparador, o bien se disponga de una red de múltiples tratamientos comparados, directa e indirectamente (esto es, comparando las intervenciones de interés frente a un comparador común, en lugar de cara a cara). Según Jansen *et al.* (2011), aún cuando los resultados de las pruebas directas sean concluyentes, si éstas se combinan con los resultados de las estimaciones indirectas, puede alcanzarse una estimación más refinada y precisa de las intervenciones directamente comparadas, maximizándose la información existente en la red de comparaciones de los tratamientos. Tanto Jansen *et al.* (2011) como Hoaglin *et al.* (2011) ofrecen una checklist de buenas prácticas para realizar metaanálisis en red. Catalá y Tobías (2013) ofrecen una explicación detallada del metaanálisis en red con comparaciones indirectas.

Sirva como ejemplo de una revisión sistemática en la que además se efectúan comparaciones indirectas, la realizada por Castillo *et al.* (2012). El objetivo de la

revisión es comparar la eficacia y seguridad de las diferentes terapias biológicas en el tratamiento de la espondilitis anquilosante. Se identificaron y seleccionaron ensayos clínicos aleatorios que comparasen directamente las distintas terapias (sólo se encontró 1), así como aquellos otros ensayos en los que se evaluaba la eficacia y seguridad del tratamiento con un agente biológico frente a un comparador común (placebo). Las comparaciones indirectas se efectuaron aplicando el método de Bucher *et al.* (1997). No se observaron diferencias significativas, ni en términos de eficacia, ni de seguridad, entre el tratamiento con infliximab, etarnecept, adalimumab y golimumab. La tabla siguiente muestra el riesgo relativo (RR) e intervalo de confianza (IC) de las comparaciones indirectas ajustadas según el mencionado método de Bucher *et al.* Este procedimiento sólo resulta apropiado, si los estudios comparados son semejantes en términos de las características de los sujetos y diseño metodológico.

<i>Mejora igual o superior al 20% en los criterios ASAS</i>	<i>RR (IC 95%)</i>
Adalimumab vs. etarnecept	1,08 (0,67 – 1,71)
Adalimumab vs. golimumab	0,84 (0,46 – 1,54)
Adalimumab vs. infliximab	0,64 (0,14 – 1,70)
Etarnecept vs. infliximab	0,60 (0,24 – 1,48)
Etarnecept vs. golimumab	0,78 (0,48 – 1,27)
Infliximab vs. golimumab	1,3 (0,49 – 3,50)

Fuente: Castillo *et al.* (2012).

4) *Término de comparación.*

La evaluación económica se constituye como ejercicio de comparación entre dos o más alternativas o cursos de acción. Por ello resulta fundamental la elección de las alternativas que van a ser utilizadas para comparar, ya que una elección no justificada o una omisión relevante puede dar lugar a resultados no deseables para la toma de decisiones. Por tanto, la selección debe realizarse desde el rigor, partiendo de criterios que justifiquen su utilización en la comparación. Dicha selección y los criterios empleados (p.ej. uso habitual; disponibilidad reciente; dudas sobre su eficiencia;...) deben ser convenientemente explicitados. Lamentablemente, no existe un criterio único e infalible para juzgar si el término de comparación es el ideal en todos los casos.

En el caso base o de referencia se ha optado por elegir como comparador la práctica habitual, aún siendo conscientes de que en puridad deberían realizarse todas las comparaciones pertinentes. Por práctica habitual se entiende la intervención que pretende ser sustituida total o parcialmente por la nueva práctica. En ocasiones determinar la práctica habitual puede ser una tarea compleja, ya sea porque no existe consenso o tratamiento único, ya sea porque se produce un tratamiento combinado, o por otras razones. Estas circunstancias deberán ser explicitadas a la hora de llevar a cabo la justificación de la elección del comparador.

En algunas ocasiones está justificado que se incluya la alternativa de no hacer nada, ya no sólo cuando ésta sea la práctica habitual, esto es, no existía tratamiento disponible y se están juzgando uno o varios tratamientos frente a la no intervención, sino también cuando existan dudas sobre la eficiencia de intervenciones que están extendidas como práctica habitual.

Un ejemplo que ilustra la elección del comparador es el estudio de Antoñanzas *et al.* (2011), en el que se evalúa el coste-efectividad del uso de la combinación dutasterida y tamsulosina frente a la práctica habitual de solo emplear tamsulosina para pacientes con hiperplasia benigna de próstata moderada-grave con riesgo de progresión.

5) Medida y valoración de resultados

La tradición biomédica ha basado la medición del estado de salud de los pacientes en criterios objetivos sustentados en la observación clínica. Las pruebas de laboratorio, los procedimientos diagnósticos o la propia exploración clínica ofrecen mediciones cuantificables en unidades físicas/clínicas, que pueden aplicarse para evaluar la efectividad y eficacia de los programas sanitarios. No obstante, tales evaluaciones sólo tendrán sentido si el efecto de los programas que se comparan puede reducirse a una única e idéntica dimensión. Dicha dimensión suele consistir en una característica bioquímica (p.ej. saturación de oxígeno de la hemoglobina), fisiológica (p.ej. carga viral), anatómica (p.ej. ángulo de giro de la rodilla), funcional (p.ej. capacidad para caminar sin ayuda) o relacionada con la supervivencia o la longevidad. Este tipo de medidas son las empleadas en el ACE.

El número de tecnologías que pueden ser comparadas entre sí sobre la base de una única dimensión es, no obstante, muy reducido. Si la EE se quiere emplear para distribuir eficientemente los recursos disponibles, entonces se han de comparar entre sí programas de muy diverso tipo, como, por ejemplo, anticoagulantes orales, programas de cribado de cáncer de colon o programas de deshabituación tabáquica. Para comparar cabalmente intervenciones tan dispares se requiere de una medida integral de morbi-mortalidad o, dicho de otro modo, de una medida que sintetice los cambios acaecidos en la cantidad y la calidad de vida de los pacientes. La medida por antonomasia que reúne esa capacidad son los Años de Vida Ajustados por la Calidad (AVAC), que constituye la medida de resultados recomendada en el caso de referencia de esta guía.

El AVAC puede interpretarse como un año en buena salud. En consecuencia, los AVAC derivados de una determinada intervención pueden concebirse como el número de años en buena salud equivalentes a la ganancia bruta de supervivencia procurada por aquella. Así, por ejemplo, una esperanza de vida de 80 años puede corresponderse con una esperanza de vida ajustada por la calidad de, digamos, 70 años. Los 10 años de diferencia representarían la “carga” que supone la enfermedad a lo largo del periplo vital de la persona.

Los AVAC generados por un tratamiento que actúa sobre una condición permanente, se calculan como el producto de dos factores: los años de vida y la utilidad o peso asociado a la calidad de vida ajustada por la calidad (CVRS) en la que se va a vivir durante esos años. En caso de que el estado de salud o CVRS del paciente varíe a lo largo del tiempo, el número total de AVAC se obtiene mediante la suma de los AVAC correspondientes a cada periodo disjuncto de tiempo. Por ejemplo, en el caso del perfil de salud 5 años en el estado X, seguido por otros 5 años en el estado Y, el monto total de AVAC es igual a la suma de los AVAC asociados a los primeros 5 años y los AVAC vinculados a los 5 años siguientes (Abellán, 2003).

La clave en el cálculo de los AVAC radica en la medición de la utilidad o peso de CVRS. La utilidad de un estado de salud no es sino un índice cardinal de bienestar o, lo que es lo mismo, una medida cardinal de las preferencias individuales. Para obtener dicha utilidad es preciso, primeramente, caracterizar la CVRS de la población diana. Acto seguido deben medirse las preferencias asociadas a dicha caracterización (Abellán, 2013).

La forma más eficaz de caracterizar la CVRS es mediante la utilización de escalas o cuestionarios, compuestos de ítems agrupados en diferentes dimensiones. Estas medidas de CVRS pueden ser específicas o genéricas, según estén concebidas para capturar los cambios habidos en la CVRS de pacientes afectados por una determinada patología (p.ej. migrañas) o bien puedan aplicarse de forma indistinta a diferentes colectivos (como es el caso de medidas como el SF-36, SF-12, Sickness Impact Profile, Nottingham Health Profile, etc.). Ya se emplee una u otra, incluso cuando el cuestionario posibilite la obtención de puntuaciones parciales (p.ej. por dimensión) o totales, debe observarse que en esas puntuaciones no se están reflejando las preferencias de la población. Esto significa que dichas puntuaciones no pueden emplearse sin más para calcular AVAC (Sánchez, Abellán y Martínez, 2010).

Hay dos maneras de estimar las utilidades o pesos de CVRS. Una forma consiste en medir directamente las preferencias de la población diana con técnicas ad hoc. La otra forma de medición es indirecta, ya que realiza un *by-pass* entre los referidos cuestionarios de CVRS y las utilidades. En concreto, las utilidades de estas medidas

indirectas son generadas por un modelo estadístico inferido a partir de mediciones directas realizadas en una muestra amplia y representativa de la población general (Abellán, 2012).

Dentro de las medidas directas de preferencias, las que cuentan con un mayor respaldo académico son los instrumentos basados en elecciones, como es el caso de la lotería estándar o el intercambio temporal, en contraposición a procedimientos que podríamos calificar como introspectivos, como es el caso de la escala visual analógica (Torrance, 1986).

La utilización de las medidas indirectas, sin embargo, ofrece varias ventajas. En primer lugar, no es preciso medir las utilidades cada vez, con el ahorro de tiempo y esfuerzo que esto representa, ya que una vez estimado el modelo, la parrilla o tarifa de utilidades es siempre la misma. Otra ventaja es que estas medidas son coherentes con la perspectiva social, ya que las preferencias que sirven de base al modelo estimado han sido obtenidas de la población general, no de un grupo específico de pacientes o de cualquier otra muestra de conveniencia.

Dentro de los diferentes tipos de medidas indirectas que existen, el caso base contempla dos: el EQ-5D y el SF-6D. Ambos instrumentos cuentan con tarifas estimadas en España. En el caso del EQ-5D, para su versión tradicional, con tres niveles por dimensión (Badía *et al.*, 2001); en el caso de la tarifa española del SF-6D (Abellán *et al.*, 2012), las utilidades estimadas pueden asociarse a las respuestas otorgadas a 11 de los 36 ítems del SF-36 (versión 2).

Así pues, el modo recomendado de calcular los AVAC es caracterizando en primer lugar la CVRS de la población diana bien mediante el auto-clasificador EQ-5D, bien mediante el cuestionario SF-36 v2, para a continuación asociar a los estados de salud resultantes las utilidades predichas por los modelos del EQ-5D o del SF-6D, según proceda.

La no utilización del EQ-5D o el SF-6D (asociado al SF-36) como medida de utilidad deberá justificarse debidamente, informando sobre las propiedades psicométricas del instrumento escogido en su lugar, explicando en cualquier caso con la debida claridad de qué forma se han obtenido las utilidades. En caso de que no sea factible calcular

AVAC, se utilizará una medida natural de resultados finales, preferiblemente Años de Vida Ganados (AVG).

A modo de ejemplo de cómo puede insertarse el cálculo de AVAC en una EE referimos el estudio de Casado *et al.* (2011), quienes evalúan el coste-efectividad (empleando como medida de resultados AVAC y AVG) de la combinación rituximab, fludarabina y ciclofosfamida (R-FC) en comparación con la de fludarabina y ciclofosfamida (FC) en dos tipos de pacientes con leucemia linfática crónica (LLC): no tratados previamente o bien en recidiva/resistentes al tratamiento previo. Las utilidades asociadas a los estados de supervivencia libre de progresión y de progresión de la enfermedad se extrajeron de un informe del Reino Unido. La adición de rituximab a la quimioterapia con FC aumentó los AVG y los AVAC tanto en primera como en segunda línea de tratamiento. La razón de coste-eficacia incremental fue de 20.703 € por AVG y de 19.343 € por AVAC con la primera línea de tratamiento, y de 23.183 € por AVG y 24.781 € por AVAC con la segunda línea de tratamiento.

6) Costes y recursos

Identificación de los costes

En congruencia con la perspectiva social recomendada en esta guía, idealmente la EE debería incluir todos los costes relevantes, con independencia de la persona o institución sobre la que éstos recaigan. Esto significa que, siguiendo la clasificación de Drummond *et al.* (2005), en principio deberían computarse no solo los costes soportados por el sector sanitario (pruebas, medicamentos, material, personal, instalaciones), sino también los costes para el paciente y su familia (transporte, tiempo, cuidado de personas dependientes, etc.), y los costes para otros sectores (los costes no sanitarios soportados por otras entidades públicas o por la sociedad en su conjunto, como es el caso de los costes ocasionados por las pérdidas de productividad derivadas de la morbilidad y la mortalidad). En definitiva, de acuerdo a la perspectiva social deben estimarse todos los costes, tanto los sanitarios como los no sanitarios.

Consumo de recursos

Los recursos consumidos deben indicarse en detalle en unidades físicas de forma previa a su transformación monetaria. La medición del consumo de recursos puede hacerse mediante dos metodologías: los métodos sintéticos y los métodos primarios, que se corresponden con un enfoque retrospectivo y un enfoque prospectivo, respectivamente. Los métodos primarios proporcionan una medida más exhaustiva, detallada y desagregada, de los recursos empleados. La razón de ello estriba en que los datos sobre uso de recursos se obtienen de modo prospectivo, bien en el marco de ensayos clínicos, o bien en el curso del propio estudio de evaluación. Así, se pueden obtener datos completamente individualizados acerca de la utilización de los diferentes recursos y las posibles relaciones entre las características de los pacientes y los consumos individuales.

Los métodos sintéticos, por su parte, recurren a fuentes de información de carácter secundario (bases de datos o registros administrativos, revisión de la literatura) y se utilizan con mucha frecuencia en los estudios coste-efectividad. Las razones de ello son diversas, aunque resulta evidente que este enfoque retrospectivo es más atractivo en términos de coste para el investigador que el método prospectivo. Por otra parte, no

deja de ser cierto que, por aproximarse más a la práctica real, los métodos sintéticos basados en datos secundarios proporcionan estimaciones del uso de recursos y de los costes externamente válidas. En contrapartida, al no ser posible establecer relaciones entre consumos y características de los pacientes, las mediciones obtenidas no son más que estimaciones medias.

Costes

En general, el valor de los recursos empleados se debería establecer en referencia a su coste de oportunidad. En principio, tal coste de oportunidad vendría reflejado por el precio de mercado, pero en un contexto de servicios sanitarios financiados públicamente, con precios regulados, parece más adecuado para la valoración de los recursos recurrir al concepto de coste de producción del servicio analizado.

En el caso de los costes no sanitarios la valoración es más complicada, por cuanto no está clara cuál es la mejor forma de aproximar dichos costes. En lo que a las pérdidas de productividad respecta, se dispone de dos enfoques alternativos: el enfoque del capital humano y el de los costes de fricción. En el primer caso, se valoran dichos costes mediante la pérdida potencial de producción debida a la reducción del tiempo de trabajo remunerado, utilizándose los salarios como medida de esta pérdida de producción experimentada por la sociedad. El segundo de los enfoques señala que lo auténticamente relevante para el cómputo de los costes de productividad no es la pérdida de producción potencial, sino el coste que tiene reemplazar la pérdida (temporal o indefinida) ocasionada por la ausencia del trabajador, con un nuevo trabajador que se encontraba previamente en desempleo y tiene una productividad similar al anterior.

En lo concerniente al valor monetario del trabajo no remunerado (cuidadores informales), cabe utilizar diferentes métodos, siendo los más conocidos los siguientes: el método del coste de oportunidad (que valora el tiempo por el salario al que se renuncia); el método del coste de reemplazo (cuya valoración equivale al coste que entrañaría la contratación de cuidados formales); y el método de la valoración contingente (basado en la estimación de la disposición a pagar/a aceptar por evitar/aceptar un cambio en el tiempo o composición de los cuidados).

Dado que no existe un consenso en torno a qué métodos de estimación de los costes sanitarios son los más adecuados, debe justificarse en todos los casos la elección efectuada.

Un estudio de costes directos realizado en España es, por ejemplo, el de Becerra *et al.* (2011), quienes comparan los costes de tres tratamientos para cáncer de próstata localizado (prostatectomía, radioterapia y braquiterapia). Los recursos consumidos de cada paciente en términos de visitas a especialistas, pruebas complementarias, urgencias, ingresos hospitalarios e intervenciones quirúrgicas, se estimaron retrospectivamente, a partir de las bases de datos hospitalarias. Puesto que el Sistema Nacional de Salud español no dispone de información de precios ni de costes por procesos de tratamiento, para la valoración monetaria de los consumos se revisaron diversos precios o tarifas y se escogieron los considerados más pertinentes. Así, se obtuvieron estimaciones de costes directos de las visitas a las consultas externas y a urgencias, los ingresos, la intervención quirúrgica de prostatectomía y las sesiones de radioterapia, de la contabilidad analítica de los hospitales relacionados con el estudio. El precio de los implantes utilizados para la braquiterapia se obtuvieron de licitaciones públicas. El resto de consumos se valoraron con tarifas públicas.

7) Horizonte temporal y Tasa de Descuento

La mayoría de las intervenciones en salud no concentran todos sus costes y efectos en un mismo momento del tiempo. Además, dos intervenciones de salud diferentes, pueden tener una distribución temporal de costes y resultado de salud muy diferente. Es por ello que cuando se realiza una evaluación económica resulta crucial el horizonte temporal elegido, ya que éste debe recoger la totalidad de costes y efectos sobre la salud de las dos alternativas objeto de comparación. La elección de dicho horizonte temporal está claramente condicionada por las propias características clínicas de los problemas de salud tratados. Así por ejemplo, para dolencias de carácter crónico el horizonte temporal relevante es la totalidad de la esperanza de vida del paciente.

En muchas ocasiones, por razones de eficiencia, los estudios limitan el horizonte temporal de forma notable, ya sea porque no hay información fiable disponible a mayor plazo o ya sea porque los costes o resultados muy distanciados en el tiempo son poco importantes y la gran mayoría se concentran en el corto plazo. Sea como fuere, debe aparecer debidamente razonada y justificada esta elección metodológica.

Cuando el horizonte temporal elegido supera el año resulta preciso emplear una tasa de descuento para calcular el valor presente descontado de los flujos anuales futuros, tanto de los costes como de los resultados de salud. No existe consenso entre los expertos, sin embargo, en cuanto a si la tasa a la que se descuenten costes y resultados debe ser igual o diferente. Buena prueba de ello es como dos países con larga tradición del uso de la evaluación económica, como Reino Unido y Países Bajos, siguen criterios diferentes, y cambiantes en el tiempo. La razón última para emplear una tasa de descuento no es otra que la existencia de una genuina preferencia temporal. En relación a los costes, la mayoría de las personas los encara de un modo “paciente” (cuanto más se posterguen los pagos, mejor), mientras que en el caso de los beneficios, la actitud preeminente es la “impaciencia” (cuanto antes se perciban los cobros, mejor).

Para el caso base o de referencia se ha decidido recomendar una tasa diferente para costes y resultados, a semejanza de lo contemplado en la guía utilizada en Bélgica (KCE, 2012). En concreto, se contempla como valor de referencia una tasa del 3% para

los costes, y un valor del 1,5% para los resultados en salud. Estos valores se encuentran dentro del rango empleado por las principales agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, situados entre 1,5% y 5%. Precisamente, también se recomienda la realización de análisis de sensibilidad empleando distintas tasas de descuento dentro del rango más amplio. Finalmente, resulta recomendable que se proporcione también información separada sobre los flujos de costes y beneficios sin descontar a lo largo de todo el horizonte temporal contemplado.

Un ejemplo sobre la relevancia del horizonte temporal elegido y la necesidad de descontar los flujos futuros de costes y resultados, lo podemos encontrar en el estudio de Rutten *et al.* (2007). En dicho trabajo se pretende realizar una evaluación del coste-efectividad a 5 años vista de tres broncodilatores (tiotropium, salmeterol y ipratropium) empleado para la EPOC. El horizonte de 5 años se proyecta mediante un modelo dado que, por ahora, solo se tiene información procedente de ensayos clínicos que tienen una duración de 6 meses a un año, y desde el punto de vista del decisor lo relevante es el largo plazo puesto que la EPOC es una condición crónica. Con la finalidad de tener en cuenta la preferencia temporal, en el estudio se emplea una tasa de descuento del 6% para costes y beneficios, en el escenario base. Pero además, para el análisis de sensibilidad se contempla tanto no descontar los costes y beneficios, como emplear una tasa de descuento diferente, del 6% para los costes y del 3% para los beneficios de salud.

8) Modelos de decisión y tratamiento de la incertidumbre

Modelos de decisión

Cualquier modelo busca realizar la mejor representación posible de forma simple de una realidad ciertamente compleja. Esta precisamente es la finalidad de los modelos que se emplean en la evaluación económica donde se trata de explicitar de forma sintética toda la información relevante disponible, en términos de costes y resultados de salud, de la intervención sanitaria objeto de evaluación. Pero además, son el instrumento necesario para poder realizar extrapolaciones, en al menos las siguientes situaciones:

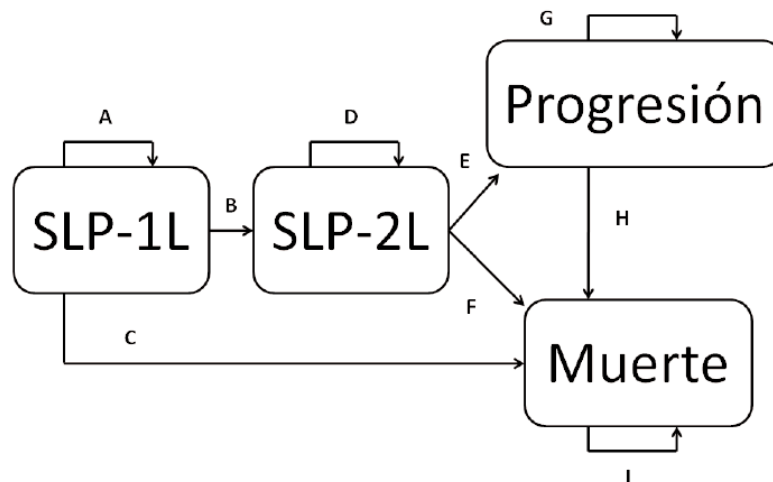
- a) Cuando sólo se dispone de medias intermedias de resultados (p.ej. niveles de colesterol), pero se precisan de medidas finales (p.ej. supervivencia).
- b) Cuando existen diferencias relevantes entre la información disponible de los ensayos clínicos y la evaluación económica que se quiere llevar a cabo (p.ej. en relación a las alternativas comparadas; o cuando es preciso realizar extrapolaciones en el medio y largo plazo, pues sólo se tiene información de corto plazo; o cuando existen diferencias notables entre los perfiles clínicos/sociodemográficos de los pacientes de los ensayos clínicos).

En general es deseable usar el modelo más simple posible que capture el nivel de complejidad que es absolutamente necesario y para el cual hay datos disponibles para describir los parámetros del modelo. Aunque existen muchas posibilidades (árboles de decisión; modelos de Markov; análisis de regresión; método bayesianos; simulación de eventos discretos, etc.), no se puede afirmar que exista una aproximación óptima para todas las evaluaciones, siendo la mejor elección dependiente del problema estudiado y de la disponibilidad de datos para llevarlo a cabo. En este sentido, hay que tener en cuenta que siempre existe una relación de intercambio entre transparencia y complejidad del modelo. Sea como fuere, la elección del tipo de modelo a emplear debe estar justificada de forma razonable. De igual forma, se deben explicitar todos los supuestos relevantes sobre los parámetros (o sus formas distribucionales) de forma exhaustiva y la estructura del modelo, así como justificar adecuadamente su elección y, en su caso, las fuentes de información.

En este sentido se ha de recordar que la solidez de los resultados obtenidos por el modelo dependerá básicamente de los inputs recibidos. Por ello, es preciso que se cuente con información detallada sobre todas las fuentes de datos empleados, la calidad de las mismas y las posibles limitaciones que incorporen. En general, resulta preferible que los datos provengan de ensayos clínicos aleatorizados, si bien, además de su origen resulta relevante saber si éstos son realmente fiables y comparables. La utilización de datos no provenientes de ensayos clínicos puede ser conveniente cuando se trate de evaluar una intervención en la práctica clínica real o de extrapolar para horizontes temporales mayores.

Un ejemplo de empleo de utilización de un modelo de Markov lo encontramos en Castro *et al.* (2012). En dicho estudio, se pretende realizar un análisis coste-efectividad sobre el tratamiento de mantenimiento con rituximab del linfoma folicular. Para ello se emplea un modelo de Markov para linfoma folicular con cuatro estados de salud (supervivencia libre de progresión en primera o segunda línea, progresión y muerte), según se muestra en la siguiente figura.

Figura 1
 Estructura del modelo de Markov para la simulación del tratamiento de mantenimiento con rituximab en el linfoma folicular que responde a la terapia de inducción en primera línea



SLP-1L: supervivencia libre de progresión en pacientes que responden a la terapia de inducción en primera línea (R-CHOP, R-CVP o R-FCM) seguida de mantenimiento con rituximab u observación.
 SLP-2L: supervivencia libre de progresión en pacientes que recaen después de SLP-1L y responden a una segunda línea de inducción seguida de mantenimientos con rituximab
 A-C: Probabilidades de transición obtenidas a partir del estudio PRIMA.
 D-I: Probabilidades de transición obtenidas a partir del estudio EORTC 20981

Fuente: Castro *et al.* (2012).

Las probabilidades de transición entre estados se obtuvieron de los ensayos clínicos PRIMA y EORTC 20981. Las utilidades de los estados de salud se obtuvieron de la

literatura, el uso de los recursos de un panel de expertos y los costes unitarios para el año 2011 de fuentes españolas. Las principales asunciones y premisas quedan recogidas en la siguiente tabla donde se señalan las referencias.

Tabla 1
Principales premisas y asunciones tomadas en el análisis farmacoeconómico realizado mediante un modelo de Markov

Ítem						Referencia
1.Estados de salud del modelo: SLP-1L, SLP-2L, Progresión, Muerte (figura 1)						9
2. Pacientes con linfoma folicular que responde a la terapia de inducción en primera línea						7
3. Edad (60,0 años), peso corporal (64,3 kg) y estatura (161,50 cm) medios de la cohorte						9,37
4. Pauta de mantenimiento con rituximab: 375 mg/m ² cada 8 semanas (2 años frente a observación)						7
5. Probabilidades de transición consideradas en el modelo:						7,15
Transición (figura 1)	desde	hasta	previo	Rituximab	Observación	
A	SLP-1L	SLP-1L	-	HR= 0,55 (IC95% 0,44; 0,68)		
B	SLP-1L	SLP-2L	RIT	26%	74%	
			OBS	49%	51%	
C*	SLP-1L	Muerte	-	0,0003	0,0002	
D*	SLP-2L	SLP-2L	-	0,00118		
E*	SLP-2L	progresión	RIT	0,01927	0,01850	
			OBS	0,01664	0,05509	
F*	progresión	muerte	-	0,02305	0,05016	
6.Duración del ciclo de transición: mensual, con corrección de medio ciclo						9
7.Horizonte temporal del análisis: hasta la muerte o 30 años (se estima que solo el 5% de la cohorte sobreviviría a ese periodo) [10-30 años]*						13
8. Modelo de Weibull para la extrapolación de la permanencia en SLP o la transición a progresión o muerte, en el horizonte temporal (cálculo de las probabilidades de transición) [distribuciones gamma, exponencial, log-logística, log-normal y Gompertz]*.						14
9. Mortalidad por todas las causas en España.						17
10.Modelo de mínimos cuadrados ordinarios para estimar la mortalidad desde el estado de progresión en segunda línea						16
11. Utilidades de los estados: SLP-1L: 0,880; SLP-2L: 0,790; Progresión: 0,620						11,12
12. Perspectiva del análisis: Sistema Nacional de Salud						9
13.PVL de rituximab (con descuento: 100 mg= 229,90 €; 500 mg= 1.149,28 €) [sin descuento: 100 mg= 250,81 €; 500 mg= 1.247,00 €)]*						36
14. Coste por paciente de la inducción con los esquemas de quimioterapia (excluido rituximab): CHOP= 27,43 € CVP= 10,44 € FCM= 238,70 €						31-36
15. Coste de la administración de rituximab: proporcional a la duración de la infusión IV en el hospital de día: 273,27 € [± 20%]*						22-30
16. Coste de los efectos adversos de los tratamientos: según la frecuencia observada en el ensayo clínico y los costes unitarios de los GRD correspondientes para los efectos adversos moderados o graves o el coste de una consulta de urgencia en atención primaria en el caso de los efectos adversos leves						7, 22
17. Coste mensual del tratamiento de soporte - SLP-1L, grupo de rituximab: 199,44 € - SLP-1L, grupo de observación: 139,14 € - SLP-2L: 227,25 € - SLP-3L: 2.701,31 €						Panel de expertos
18. Tasas anuales de descuento para costes y utilidades: 3,5% [1,5-6,0%]*						18

1L: primera línea de tratamiento; 2L: segunda línea de tratamiento; 3L: tercera línea de tratamiento; CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona; CVP: ciclofosfamida, vincristina, prednisolona; FCM: fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona; GRD: grupos relacionados por el diagnóstico; HR: hazard ratio; PVL: precio de venta del laboratorio; SLP: supervivencia libre de progresión. * Entre corchetes se indican los valores aplicados en los análisis de sensibilidad.

Fuente: Castro *et al.* (2012).

Tratamiento de la incertidumbre

La evaluación económica como cualquier técnica que utilice datos cuantitativos para la toma de decisiones está sujeta a la presencia de incertidumbre. Existen dos fuentes principales para dicha incertidumbre: de un lado, la que está relacionada con los datos que se utilizan para la evaluación; de otro, la que se refiere al proceso de evaluación mismo. La primera de las fuentes es connatural a los datos y surge del hecho de que éstos se han extraído de una muestra, y por tanto, pueden existir diferencias entre lo observado en la muestra y el comportamiento de la población. Cuanto mayor sea el tamaño muestral, menor será la incertidumbre de este tipo. La segunda de las fuentes de incertidumbre tiene como origen el proceso de extrapolación seguido (p.ej. de una medida clínica intermedia hasta una medida final de salud, o desde una población a otra), como también el propio modelo de decisión empleado.

La forma más sencilla de tratar la incertidumbre es mediante la incorporación de un análisis de escenarios, o análisis de sensibilidad determinista. Esto es posible cuando, por ejemplo, se trata de datos de un ensayo clínico y se dispone de información sobre el consumo por parte de los pacientes y los resultados de salud de los mismos. En dicho caso se podrá calcular, además de una estimación puntual, el correspondiente intervalo de confianza al 95%. Para el caso de que se trate de otro tipo de datos, p.ej. procedente de revisiones de la bibliografía, se puede llevar a cabo un análisis de sensibilidad sobre las variables y supuestos empleados en la evaluación, de esta forma se objetiviza la dependencia de los resultados de los supuestos realizados. Estos análisis de sensibilidad variando un parámetro del modelo o varios simultáneamente, no resultan la mejor opción, dado que, en la realidad, difícilmente unos datos permanecen inalterados cuando otros son modificados, hay cierta correlación, por lo que se estará sobrevalorando o infravalorando la incertidumbre.

Por ello, en el caso de referencia o caso base se aconseja que el análisis de sensibilidad se lleve a cabo mediante métodos probabilísticos, donde se recoge la incertidumbre mediante distribuciones probabilísticas (en lugar de estimaciones puntuales) y simulaciones, dando lugar a distribuciones conjuntas de costes y resultados que representan de forma simultánea la incertidumbre asociada a cada uno de ellos.

Huelga señalar que las distribuciones elegidas, deben estar justificadas a partir de los datos observacionales. Los resultados de estos análisis deben mostrarse en el plano coste-efectividad y la curva de aceptabilidad. Otro tipo de aproximaciones, como los análisis bayesianos, el bootstrapping o los modelos de elección discreta, pueden también ser una opción válida en determinadas ocasiones. Por ejemplo, en caso de los ensayos clínicos, puesto se dispone de información sobre la medición y valoración de los costes a nivel de paciente, junto con los resultados de salud, es frecuente la utilización del bootstrapping para recoger la incertidumbre asociada a la ratio coste-efectividad.

Puede servir como ejemplo de tratamiento de la incertidumbre el estudio de Mar *et al.* (2006) sobre el coste-efectividad del tratamiento con presión continua en la vía respiratoria nasal del síndrome de la apnea obstructiva del sueño. En este estudio se emplea un modelo de Markov, de tipo probabilístico donde las variables (probabilidades; riesgos relativos; utilidades y costes) se introducen en forma de distribuciones.

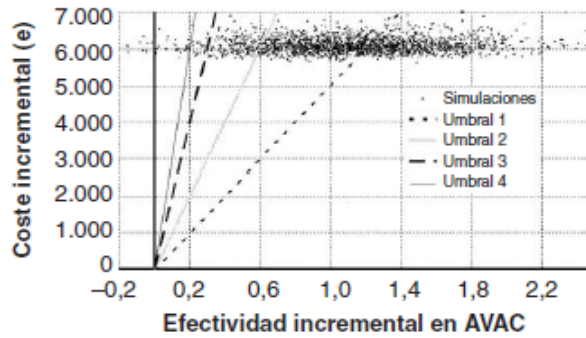
La información sobre las distribuciones queda recogida en la tabla que aparece a continuación. El modelo se procesa con 2.000 simulaciones, para cada una de las cuales se calcula el coste-efectividad incremental, dando lugar al plano coste-efectividad, y la curva de aceptabilidad tal y como se muestra en la figura de la página siguiente.

Tabla 1. Distribuciones de los parámetros del modelo probabilístico		
Tipo de distribución	Parámetros	
Distribución normal	Media	Error estándar
Utilidad ganada	0,073	0,0296
Distribución beta	Alfa	Beta
Adhesión al tratamiento	1.398	293
Prevalencia del SAOS	1.691	2.641
Distribución logarítmica normal	Media Ln (x)	Desviación estándar Ln (x)
EIC, RR	0,170	0,072
Ictus, RR	0,0843	0,035
Accidentes de tráfico, RR	2,0919	0,606
Muerte postictus, RR	0,0843	0,035
Distribución logarítmica normal	Media Ln (x)	Desviación estándar Ln (x)
Coste del ictus	8,2469	0,4104
Coste de la EIC	7,9999	0,3503

SAOS: síndrome de la apnea obstructiva del sueño; EIC: enfermedad isquémica del corazón; RR: riesgo relativo.

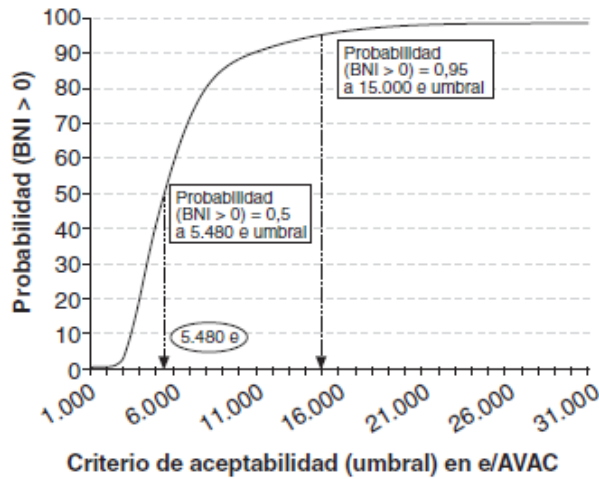
Fuente: Mar *et al.* (2006).

Figura 1. Plano coste-efectividad.



Umbral 1: 5.000 €/AVAC; umbral 2: 10.000 €/AVAC; umbral 3: 20.000 €/AVAC; umbral 4: 30.000 €/AVAC; AVAC: año de vida ajustado por calidad.

Figura 2. Curva de aceptabilidad.



BNi: beneficio neto incremental; AVAC: año de vida ajustado por calidad.

Fuente: Mar *et al.* (2006).

9) Presentación de resultados

El resultado primordial de una EE es la ratio coste-efectividad incremental (RCEI), esto es, la comparación de incrementos en costes con incrementos en efectividad, para de este modo conocer cuál es el coste extra por unidad adicional de efectividad del programa que se evalúa en relación al programa de referencia. Sin embargo, la presentación por separado de los costes y beneficios en salud antes de la agregación y el descuento es aconsejable, en aras de una mayor riqueza y transparencia informativa. Además, es recomendable presentar la RCEI para diferentes subgrupos de pacientes, de existir diferencias significativas entre los costes o resultados de los mismos.

La siguiente tabla extraída del estudio de Piñol *et al.* (2007) muestra la desagregación de los costes y resultados para el caso base y tres subgrupos de pacientes derivado de la adición de al acarbosa al tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en España.

Tabla 4. Resultados del análisis de coste-efectividad para el caso base y para los 3 subgrupos

	Esperanza de vida (años)	AVAC (años)	Costes (€)	RCEI basado en la esperanza de vida (€/AVG)	RCEI basado en AVAC (€/AVAC)
Caso base					
Acarbosa	8,73	5,99	29.305		
Placebo	8,50	5,78	28.837	2.002	2.199
Diferencia	0,23	0,21	468		
Subgrupo tratado con acarbosa más dieta en comparación con dieta					
Acarbosa	8,65	6,05	24.833		
Placebo	8,45	5,85	23.976	4.257	4.274
Diferencia	0,20	0,20	857		
Subgrupo tratado con acarbosa más sulfonilureas en comparación con sulfonilureas					
Acarbosa	8,57	5,63	32.112		
Placebo	8,32	5,42	31.603	2.018	2.381
Diferencia	0,25	0,21	509		
Subgrupo con historia de enfermedades cardiovasculares					
Acarbosa	7,89	5,34	28.092		
Placebo	7,60	5,09	27.886	698	809
Diferencia	0,29	0,25	206		

AVAC: años de vida ajustados por calidad; AVG: años de vida ganados; RCEI: razón coste-efectividad incremental.

Fuente: Piñol *et al.* (2007).

10) Transferibilidad

Según Boulanger et al. (2005), los datos, métodos y resultados de un estudio de evaluación económica son transferibles si: a) los potenciales usuarios pueden evaluar su aplicabilidad a sus contextos (transferibilidad general) y b) son aplicables a ese contexto (transferibilidad específica).

Para evaluar la transferibilidad general de los estudios hay que considerar factores objetivos. En caso de no satisfacerse algún factor crítico, el estudio se califica directamente como no transferible. Esto sucede si el estudio en cuestión es de baja calidad metodológica.

La transferibilidad específica requiere también de la evaluación de factores, en este caso subjetivos (dependen de la información concreta que se tenga del ámbito de actuación de la tecnología objeto de evaluación, así como de la capacidad para adaptar los resultados del estudio al contexto de aplicación). Como antes, si algún factor crítico no se halla presente, el estudio se declara no transferible.

En esta guía optamos por considerar la transferibilidad específica de las evaluaciones económicas, una vez valorada su calidad. Esta secuencia sigue la lógica inspirada por la definición de Boulanger et al. (2005). La transferibilidad general queda implícitamente evaluada al revisar la calidad del estudio de EE a la luz de las valoraciones alcanzadas en los 9 primeros ítems. La transferibilidad específica es valorada en el último ítem del caso de referencia.

II. GUÍA DE ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

1. Introducción

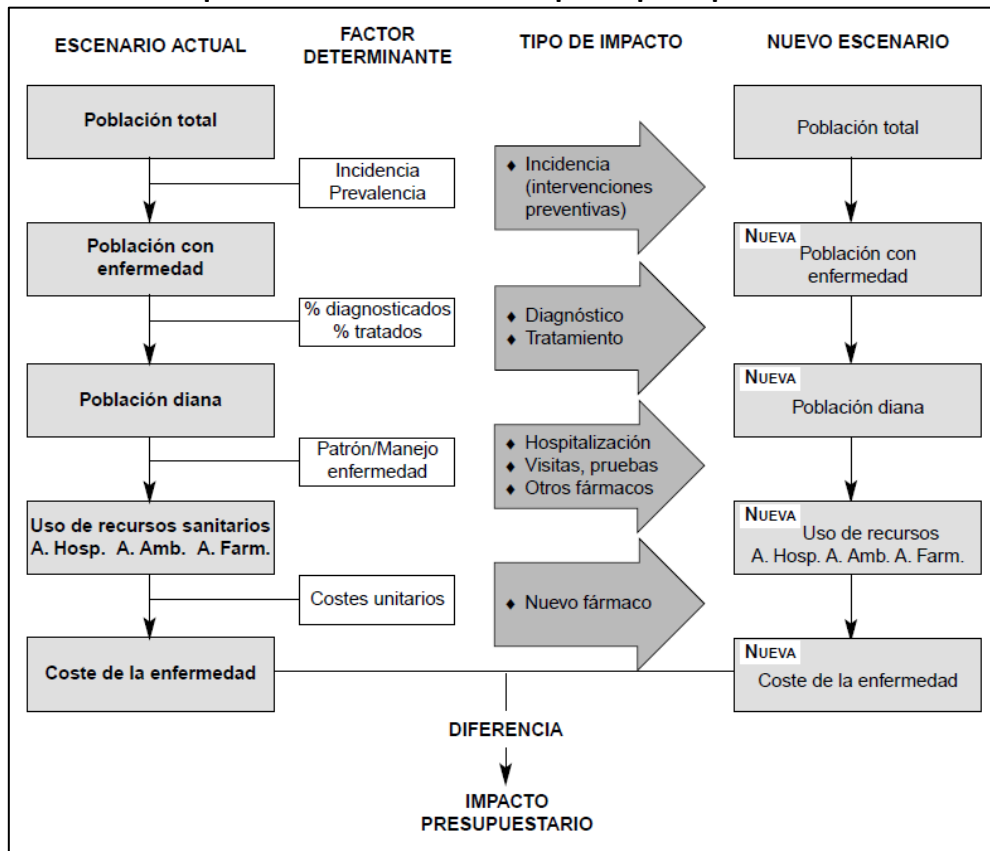
El análisis de impacto presupuestario (AIP) constituye un elemento básico, junto con el análisis coste-efectividad (ACE), del proceso de evaluación económica, entendida ésta en un sentido amplio, que ha de informar las decisiones sobre incorporación de nuevas tecnologías sanitarias al catálogo de prestaciones objeto de cobertura pública.

La razón de ser del AIP es la necesidad de disponer de una estimación de las consecuencias financieras que tendrá la adopción o extensión de una nueva tecnología o intervención sanitaria en un determinado contexto. Esta estimación valora el impacto sobre el gasto público que resulta del cambio en la combinación existente de intervenciones para el tratamiento de un problema de salud como consecuencia de la incorporación de una nueva tecnología.

El AIP es, por tanto, un análisis que complementa al ACE, no un sustituto de éste. El ACE estima el grado de eficiencia relativa de una tecnología, evaluando sus costes y resultados en relación con los de una alternativa que sirve como comparador, a lo largo de un horizonte temporal determinado. El AIP, por el contrario, se centra en la corriente de gastos que se deriva del hecho de adoptar nuevas tecnologías, con el fin último de evaluar si el sistema puede o no permitirse tal incremento en los recursos destinados al tratamiento de la patología o problema de salud en cuestión. La Figura 1 representa de modo esquemático en qué consiste un AIP.

Resulta obvio que los principales “usuarios” de un AIP son los responsables de la gestión de los presupuestos sanitarios, bien se trate de quienes gestionan los recursos de un sistema de salud en su conjunto (a escala nacional o regional), o bien de los gerentes de un área de salud, de un hospital o de un servicio con dotación presupuestaria diferenciada.

Esquema de un análisis de impacto presupuestario.



Fuente: Brosa et al. (2005).

El AIP es utilizado regularmente en el proceso de toma de decisiones en países como Australia, Bélgica, Canadá, Estados Unidos, Francia, Hungría, Italia, Países Bajos, Polonia y Reino Unido². Muchos de estos países disponen, además, de guías metodológicas de aplicación obligada en el diseño, realización y presentación de resultados de los AIP; algunas de estas guías han servido de referencia para la elaboración del presente documento.

² Mauskopf et al. (2007).

2. Objetivo y metodología

El objetivo del presente documento es proporcionar una serie de recomendaciones a las que deberían atenerse los AIP que, necesariamente, habrán de acompañar a las solicitudes de incorporación de nuevas tecnologías (o de ampliación de indicación de tecnologías existentes) a la práctica clínica en el seno del Sistema Regional de Salud, así como, en su caso, a las propuestas de desinversión relativas a tecnologías ya incorporadas al sistema.

Para su elaboración se ha llevado a cabo una revisión de las guías de AIP existentes en el entorno, además de atender las recomendaciones que, en forma de consenso entre expertos y/o de principios de buenas prácticas se han publicado en los últimos años. Así mismo, se han seleccionado varios ejemplos aplicados de AIP en España que se utilizarán con fines ilustrativos en los diferentes apartados en los que se desarrollan las recomendaciones propuestas en esta guía.

Junto a lo anterior, la principal singularidad de la guía que se propone para su utilización en el ámbito del Servicio Murciano de Salud radica en que, además de proponer un “caso base” o “de referencia” que resume las recomendaciones metodológicas, éste se acompaña de una escala de valoración que permite puntuar la calidad del AIP por comparación con dicho caso de referencia. Se fija, así mismo, una puntuación mínima de 50 puntos (sobre un máximo de 100) por debajo de la cual la solicitud debería ser rechazada sin ser sometida a consideración detallada por parte de los comités de evaluación competentes.

3. Resumen de recomendaciones.

1) *Objetivo y población diana*

Objetivo

El AIP debe precisar el objeto de análisis de manera clara, específica y medible. Han de ser también especificadas todas las estrategias alternativas a la intervención o tecnología objeto de análisis, así como las condiciones en las que puede tener lugar la sustitución de aquéllas por ésta.

Población diana

La población diana ha de ser descrita con el mayor detalle posible. Se entiende por población diana la potencialmente beneficiaria de la nueva intervención, teniendo en cuenta los cambios en la prevalencia e incidencia, el ritmo de incorporación de la nueva tecnología y la gravedad de la enfermedad, a lo largo del horizonte temporal del análisis.

En el supuesto de que resulte procedente, se definirán subconjuntos de la población diana al efecto de llevar a cabo análisis de subgrupos.

2) *Perspectiva*

La perspectiva (o las perspectivas) del análisis debe estar claramente identificada, siendo imprescindible en todo caso incluir la perspectiva del Servicio Murciano de Salud en su calidad de ente financiador, bien como única opción, bien acompañada de las de otros agentes con responsabilidades financieras en la decisión (Gerencia, Hospital, Servicio de Farmacia, etc.).

3) *Término de comparación*

El análisis utilizará como comparador el escenario actual, esto es, la situación previa a la introducción de la nueva tecnología (o a la ampliación de la ya existente).

4) Costes y recursos

Consumo de recursos

Los recursos consumidos como consecuencia de la introducción o extensión de uso de la tecnología deberán describirse con el mayor grado posible de detalle. Así mismo, habrán de desglosarse de manera separada los costes o precios unitarios de cada uno de los recursos.

Costes

Únicamente se incluirán los costes sanitarios asociados a la nueva tecnología, sin perjuicio de que, en el supuesto de que se considere relevante presentar los resultados desde una perspectiva más amplia que la del Servicio Murciano de Salud (p.ej. la de la administración pública autonómica en su conjunto), se incorporen otros costes de diferente naturaleza.

5) Horizonte temporal y descuento

Sin perjuicio de que las características de la tecnología evaluada o de la patología en cuestión aconsejen un horizonte más amplio, el análisis debería extenderse a lo largo de un período de entre 3 y 5 años.

No se deben descontar las magnitudes monetarias, dado que los resultados del análisis se han de presentar para cada una de las anualidades que constituyen el horizonte temporal de manera separada.

6) Modelos de decisión y tratamiento de la incertidumbre

Modelo de decisión

Cuando resulte necesario recurrir a un modelo de decisión, se deberán detallar los supuestos estructurales del mismo, así como los parámetros utilizados en el modelo y las fuentes de información de las que estos se hayan extraído. Igualmente, debe justificarse de manera adecuada la elección del modelo en función del objeto de análisis.

Tratamiento de la incertidumbre

Podrán presentarse distintos tipos de análisis de la incertidumbre (univariante, multivariante, de escenarios), siendo en todo caso recomendable la realización de un análisis de sensibilidad probabilístico, de cuyos detalles se dé suficiente información.

7) Presentación de resultados

Los resultados del análisis deberían presentarse tanto en términos agregados (costes totales) como desagregados (costes según su naturaleza: medicación, administración, otros costes sanitarios, efectos adversos, etcétera).

Habrà de reflejarse en los resultados el impacto presupuestario en cada una de las anualidades que forman parte del horizonte temporal del análisis.

8) Transferibilidad

Se debe justificar adecuadamente que los datos, métodos y resultados del análisis son transferibles al ámbito de aplicación, esto es, al Servicio Murciano de Salud. En su caso se especificarán las herramientas y supuestos utilizados para adaptar el análisis al entorno específico, con el fin de garantizar la transferibilidad de los resultados.

4. Caso base o de referencia

Ítem	Subítem	Recomendación	Puntuación		
			Ausente	Parcial	Completo
1) Objetivo y población diana	Objetivo	Presentación clara, específica y medible	0	5	10
	Población diana	Descripción en detalle de la población diana (población potencialmente beneficiaria teniendo en cuenta cambios en la prevalencia e incidencia, tasa de implementación y gravedad de la enfermedad a lo largo del horizonte temporal) Análisis de subgrupos si procede	0	5	10
2) Perspectiva		Financiador	0	5	10
3) Término de comparación		Escenario actual (previo a la introducción de la tecnología)	0	5	10
4) Costes y recursos	Consumo de recursos	Descripción en detalle de los recursos consumidos y costes/precios unitarios	0	5	10
	Costes	Costes sanitarios	0	5	10
5) Horizonte temporal y descuento		De 3 a 5 años sin aplicar tasa de descuento	0	5	10
6) Modelos de decisión y tratamiento de la incertidumbre	Modelo de decisión	Descripción en detalle de los supuestos estructurales, parámetros y fuentes de información del modelo escogido, justificando su elección	0	2,5	5
	Tratamiento de la incertidumbre	Análisis de sensibilidad probabilístico, mostrando sus resultados en detalle	0	2,5	5
7) Presentación de resultados		Coste agregado y desagregado Impacto presupuestario anual	0	5	10
8) Transferibilidad*		Datos, métodos y resultados son transferibles al ámbito de aplicación (Servicio Murciano de Salud)	0	5	10

*: Si el estudio no es transferible, directamente no se considera la tecnología. *Puntuación mínima* para que la solicitud de inclusión de la tecnología sea considerada (siempre y cuando la puntuación en el ítem 10) Transferibilidad no sea 0): **50**

Puntuación del caso ideal: **100**

5. Recomendaciones para el diseño y realización del análisis de impacto presupuestario

1) Objetivo y población diana

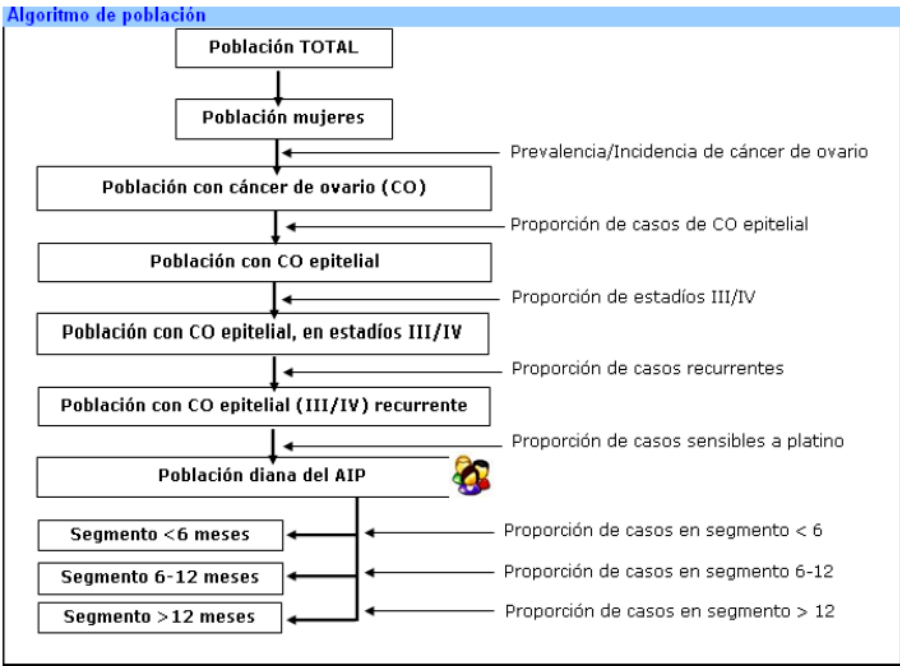
Objetivo

El AIP debe precisar el objeto de análisis de manera clara, específica y medible. Han de ser también especificadas todas las estrategias alternativas a la intervención o tecnología objeto de análisis, así como las condiciones en las que puede tener lugar la sustitución de aquéllas por ésta.

Población diana

La población diana ha de ser descrita con el mayor detalle posible. Se entiende por población diana la potencialmente beneficiaria de la nueva intervención, teniendo en cuenta los cambios en la prevalencia e incidencia, el ritmo de incorporación de la nueva tecnología y la gravedad de la enfermedad, a lo largo del horizonte temporal del análisis.

Por ejemplo, en el AIP de un tratamiento para el cáncer de ovario recurrente semi-sensible al platino, la población diana se determinó a partir de la secuencia siguiente:



Fuente: PORIB (2010).

Otro ejemplo es el del AIP de la telemedicina para mejorar la calidad de las espirometrías en pacientes de EPOC en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) que se muestra en la tabla siguiente.

Tabla 3: Población mayor de 40 años, susceptible de EPOC, a la que se realiza EF.

	Año 2010	Año 2011	Año 2012	Año 2013	Año 2014
Población >40 en la CAPV	1.192.803	1.230.200	1.246.500	1.262.300	1.278.400
Población susceptible de padecer EPOC en la CAPV *	121.666	125.480	127.143	128.755	130.397
Población susceptible de padecer EPOC a la que se realiza EF en la CAPV †	32.850	33.880	34.329	34.764	35.207
Población susceptible de padecer EPOC a la que se realiza EF en la CAPV por CS ^	119	123	125	126	128

* Prevalencia del 10,2%

† Intra-diagnóstico del 73,1%, lo que implica un diagnóstico mediante EF del 27%

^ Se estima que 275 CS realizan EF en la CAPV

Fuente: Bayón, *et al.* (2012).

En el supuesto de que resulte procedente, se definirán subconjuntos de la población diana al efecto de llevar a cabo análisis de subgrupos. Así, por ejemplo, el trabajo de Casado *et al.* (2006) sobre impacto presupuestario del tratamiento de la hepatitis C desde la perspectiva de un hospital, aunque no presenta análisis por subgrupos, sugiere que sería interesante hacerlo diferenciando, por ejemplo, genotipos 1/4 de genotipos 2/3, patrones de respuesta virológica o, entre los pacientes con genotipo 1, los que presentan baja y alta carga viral. El estudio de Bonet *et al.* (2013) sobre sustitución de acenocumarol por Dabigatrán en pacientes con fibrilación auricular tampoco lleva a cabo de manera expresa un análisis de subgrupos, si bien en sus conclusiones apoya la restricción de la estrategia terapéutica a subgrupos de alto riesgo o de difícil control, a la vista del elevado impacto presupuestario.

2) Perspectiva

La perspectiva (o las perspectivas) del análisis debe estar claramente identificada, siendo imprescindible en todo caso incluir la perspectiva del Servicio Murciano de Salud en su calidad de ente financiador. El AIP se presentará, bien únicamente bajo la perspectiva del SMS, o bien complementando dicha perspectiva con las de otros agentes con responsabilidades financieras en la decisión (Gerencia, Hospital, Servicio de Farmacia, etc.).

En los AIP publicados en España podemos hallar ejemplos de varias de estas opciones metodológicas. Así, encontramos análisis realizados desde la perspectiva de un servicio de farmacia hospitalaria (Casado *et al.* 2006), de un hospital y un servicio regional de salud (González *et al.* 2013), de un sistema regional de salud (Bayón *et al.* 2012; Bonet *et al.* 2013) y del Sistema Nacional de Salud en su conjunto (De Salas *et al.* 2010).

Dado que los AIP que debieran ajustarse a las presentes recomendaciones han de servir al proceso de toma de decisiones acerca de la incorporación de nuevas tecnologías (o la ampliación del uso de las preexistentes) por parte del CRETS y la CRFT, la perspectiva del financiador, esto es, del Servicio Murciano de Salud se considera prioritaria. Ello no obsta a la posible adopción de otras perspectivas complementarias cuando ello se considere relevante a los efectos de informar la toma de decisiones.

3) Término de comparación

El análisis utilizará como comparador el escenario actual, esto es, la situación previa a la introducción de la nueva tecnología (o a la ampliación de la ya existente).

Por ejemplo, en el AIP de la combinación fija de amlodipino y atorvastatina para el tratamiento de la hipertensión (De Salas *et al.* 2010), el escenario de referencia está constituido por la combinación terapéutica previa a la intervención, que incluye el tratamiento con amlodipino en exclusiva y el tratamiento con fármacos BCC. En el estudio de Bonet *et al.* (2013) sobre Dabigatrán en pacientes con fibrilación atrial se utilizó como término de comparación el tratamiento con acenocumarol para evaluar dos escenarios de sustitución de dicho tratamiento por el Dabigatrán, cada uno de ellos con diferentes dosis de este último fármaco (110 mg. y 150 mg.).

En el AIP de las tele-espirometrías (Bayón *et al.* 2012), la alternativa respecto de la cual se compara la intervención es la “práctica habitual”, según la cual el personal de atención primaria realiza las espirometrías solicitadas por el médico con los espirómetros disponibles en los Centros de Salud.

Un caso diferente es el del AIP de González *et al.* (2013), quienes evalúan el impacto derivado de ampliar los intervalos de administración de adalimumab (de dos a tres semanas) y etanercept (de una a dos semanas) en el tratamiento de la artritis reumatoide y espondiloartropatías.

4) Costes y recursos

Consumo de recursos

Los recursos consumidos como consecuencia de la introducción o extensión de uso de la tecnología deberán describirse con el mayor grado posible de detalle. Conviene distinguir los siguientes elementos en un AIP: los costes directos de la tecnología evaluada, los costes adicionales generados como consecuencia de su adopción y los costes evitados a resultas del cambio introducido.

Al identificar el uso de recursos se ha de atender no solo a los recursos sanitarios en sentido estricto (medicación, personal médico, otro personal sanitario, etc.) sino que también habrán de tenerse en cuenta los costes administrativos y de gestión que recaigan sobre el financiador.

Por ejemplo, en el reciente estudio de Bonet *et al.* (2013) en la alternativa con acenocumarol se consideraron los costes del fármaco, los derivados de la extracción de la muestra para determinar el INR (*International Normalized Ratio*) en el centro de salud y la posterior transmisión de datos al servicio de hematología del hospital (donde se centraliza la prescripción). En las alternativas con Dabigatrán se consideró el coste del fármaco. Y en ambas se incluyeron los costes hospitalarios de los infartos cerebrales no prevenidos y de las hospitalizaciones por hemorragia intracraneal o digestiva y por infarto agudo de miocardio.

Únicamente se deben incluir los costes sanitarios asociados a la nueva tecnología, sin perjuicio de que, en el supuesto de que se considere relevante presentar los resultados desde una perspectiva más amplia que la del Servicio Murciano de Salud (p.ej. de la administración pública autonómica en su conjunto), se incorporen otros costes de diferente naturaleza (p.ej. servicios sociales).

Costes

Los costes o precios unitarios de cada uno de los recursos consumidos deben desglosarse de manera separada. La información debe ser completa de manera que sea posible reproducir los cálculos, lo que requiere que se especifiquen las hipótesis utilizadas en los cálculos (y su justificación), así como las fuentes de datos. Véase, por

ejemplo, la siguiente tabla referida a tiempos de dedicación para el control de INR en el citado estudio de Bonet *et al.* (2013).

Tabla 1
Estimación tiempos de dedicación de personal al control de la International Normalized Ratio (INR)

	Administrativo		Enfermería		Hematólogos
	Hospital	Primaria	Hospital	Primaria	Hospital
Minutos/día	180	70	60	2.617	540
Horas/año	792	308	264	11.515	2376
Meses/año	5,1	2	1,7	75	15,4
TOTAL meses/año	7,1		76,5		15,4
Salario Medio	1.284		2.130		3.206

Fuente: Bonet, *et al.* (2013).

5) Horizonte temporal y descuento

El horizonte temporal en un AIB suele ser de corto o medio plazo. La necesidad de compatibilizar el ritmo de penetración o difusión de una nueva intervención con el punto de vista de la planificación presupuestaria conducen a que en la mayoría de los casos se fije un horizonte temporal no superior a los 5 años ni inferior a 3 años. Por debajo de este umbral se corre el riesgo de no dar tiempo suficiente a que la tecnología se difunda y genere todos sus efectos. Más allá de los 5 años pueden surgir problemas de validez en los supuestos usados en el modelo para proyectar los efectos.

Sin perjuicio de que las características de la tecnología evaluada o de la patología en cuestión aconsejen un horizonte más amplio, se recomienda que el análisis se extienda a lo largo de un período de entre 3 y 5 años. Este horizonte es el más común en los AIP que se utilizan como ejemplos ilustrativos a lo largo de los distintos apartados de esta guía de recomendaciones, si bien alguno de los estudios citados lleva a cabo el AIP en un horizonte temporal de uno (Bonet *et al.* 2013) o dos años (González *et al.* 2013). El resto de análisis aquí glosados abarcan un periodo de 3 años (PORIB, 2010; De Salas *et al.* 2010), 5 años (Casado *et al.* 2006; Bayón *et al.* 2012)

En principio, no se deben descontar las magnitudes monetarias, dado que los resultados del análisis se han de presentar para cada una de las anualidades que constituyen el horizonte temporal de manera separada. No obstante, en caso de presentar resultados agregados de impacto presupuestario, será preciso justificar adecuadamente la elección del año de referencia elegido para el cálculo. Solo uno de los AIP utilizados como referencia en estas guías (PORIB, 2010) aplica una tasa de descuento a los costes de las alternativas, concretamente un 3% (si bien en el análisis de sensibilidad se obtienen los cálculos para tasas del 0% y del 5%).

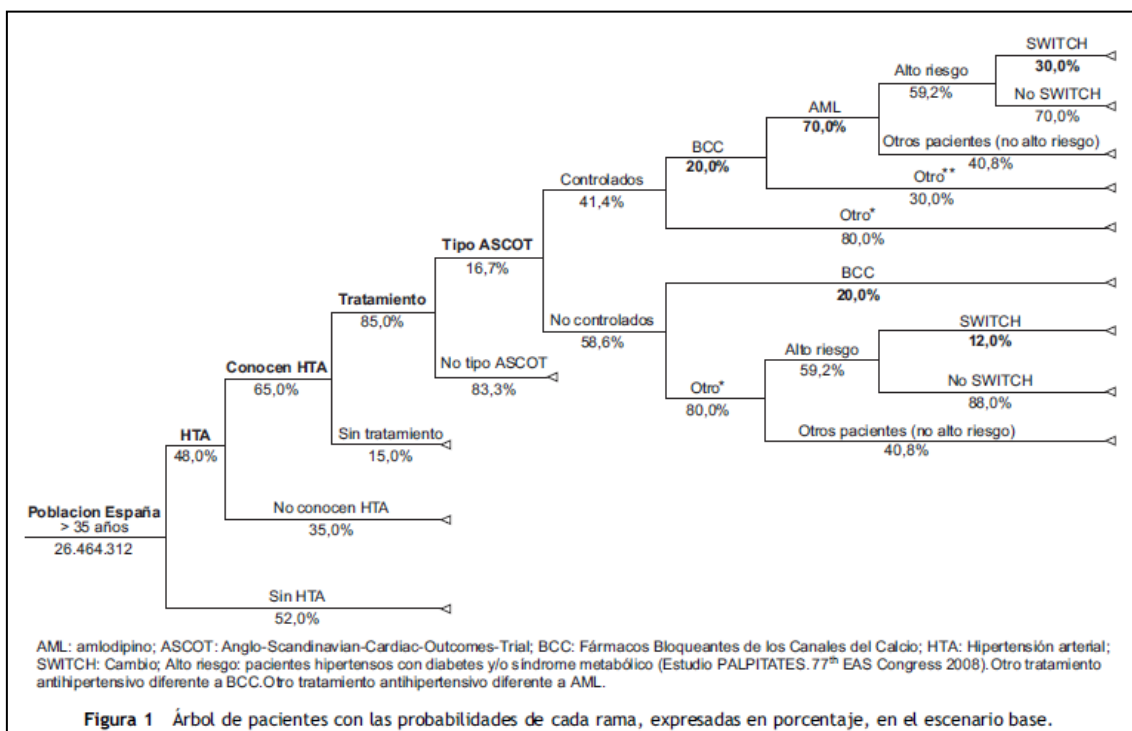
6) Modelos de decisión y tratamiento de la incertidumbre

Modelo de decisión

Cuando resulte necesario recurrir a un modelo de decisión, se deberán detallar los supuestos estructurales del mismo, así como los parámetros utilizados en el modelo y las fuentes de información de las que estos se hayan extraído. Igualmente, debe justificarse de manera adecuada la elección del modelo en función del objeto de análisis.

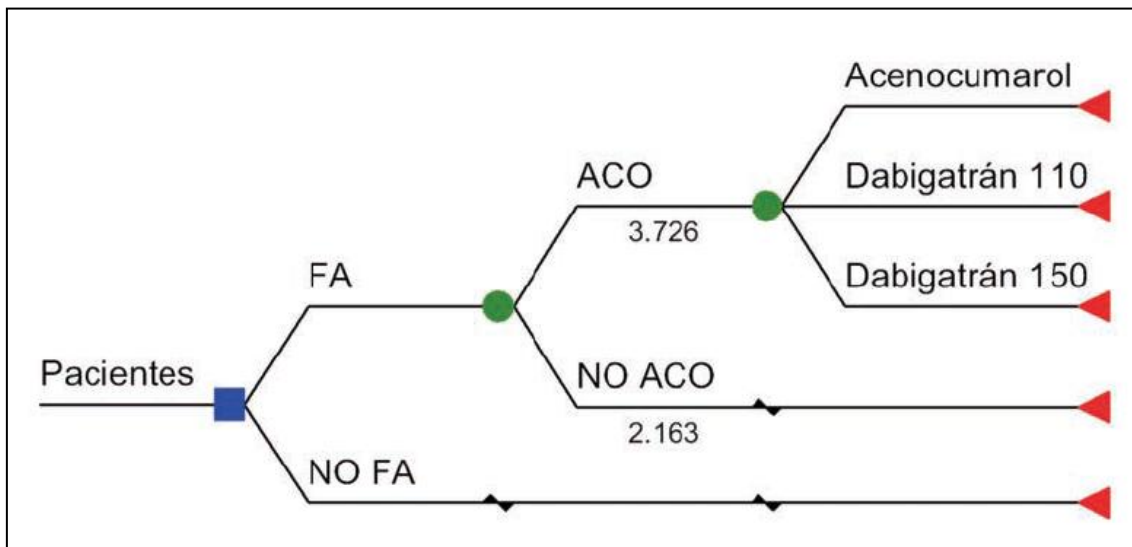
Los datos que se incorporen al modelo podrán proceder de estadísticas demográficas y proyecciones de población; estudios epidemiológicos sobre prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control; investigaciones de mercado (para las tasas de penetración), opiniones de expertos, etc.

Un ejemplo del uso de árboles de decisión lo encontramos en el AIP de la combinación fija (CF) de amlodipino y atorvastatina en pacientes con hipertensión.



Fuente: De Salas, *et al.* (2010).

Otro ejemplo, más simple aún que el anterior en su formulación, es el árbol que modeliza el AIP de la sustitución de acenocumarol por Dabigatrán en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación atrial.



Fuente: Bonet, *et al.* (2013).

Debe facilitarse el acceso al modelo por parte del destinatario del análisis, de manera que éste pueda replicar los resultados o rehacer los cálculos modificando valores de los parámetros o supuestos del modelo (Brosa *et al.* 2005).

Tratamiento de la incertidumbre

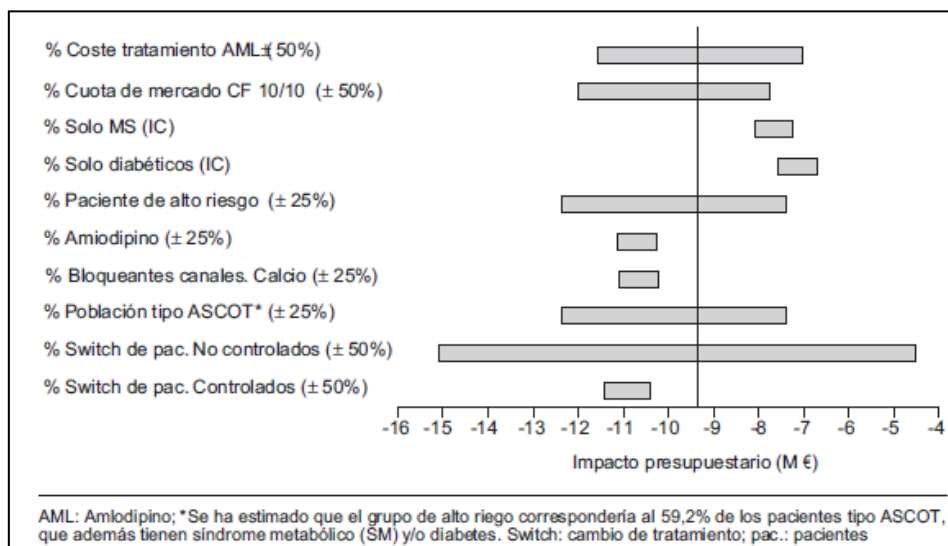
La incertidumbre afecta a los resultados de un AIP de manera similar a cómo incide en los resultados de las evaluaciones económicas (coste-efectividad). Puede existir incertidumbre en los supuestos que se incorporan al análisis, del mismo modo en que están sujetos a incertidumbre los valores concretos que se asignan a los parámetros: costes unitarios, porcentaje de efectividad de las intervenciones, prevalencia de las patologías, tasas de introducción de los tratamientos (p.ej. fármacos), etcétera.

El tratamiento de la incertidumbre ha de pasar por la realización de análisis de sensibilidad (univariante, multivariante, probabilístico, ...). El análisis de sensibilidad debería servir para contrastar el efecto sobre los resultados del AIP que se derivaría de modificar los supuestos y/o los parámetros del modelo; al menos, de aquellos más susceptibles de influir sobre los resultados.

Así, por ejemplo, en el AIP de trabectedina + DLP en cáncer de ovario (PORIB, 2010), se aplicó un análisis de sensibilidad univariante modificando tres parámetros: la tasa de descuento, el precio del fármaco y el número de ciclos de tratamiento. Casado *et al.* (2006) también aplicaron diversos análisis de sensibilidad univariante que afectaron a

la distribución de pesos de los pacientes con hepatitis C, los precios de los medicamentos (interferones), el ajuste de dosis por acontecimientos adversos y la contitudad de los pacientes sin respuesta virológica temprana. El análisis de sensibilidad univariante del AIP sobre tele-espirometrías (Bayón *et al.* 2012) incluyó la prevalencia de EPOC, la tasa de población con EPOC infradiagnosticada, el número de centros de salud que se incorporan al procedimiento, el número de espirometrías por paciente y año, el número de veces que las pruebas de mala calidad se repiten al año y el tiempo empleado por el personal sanitario en el taller de formación.

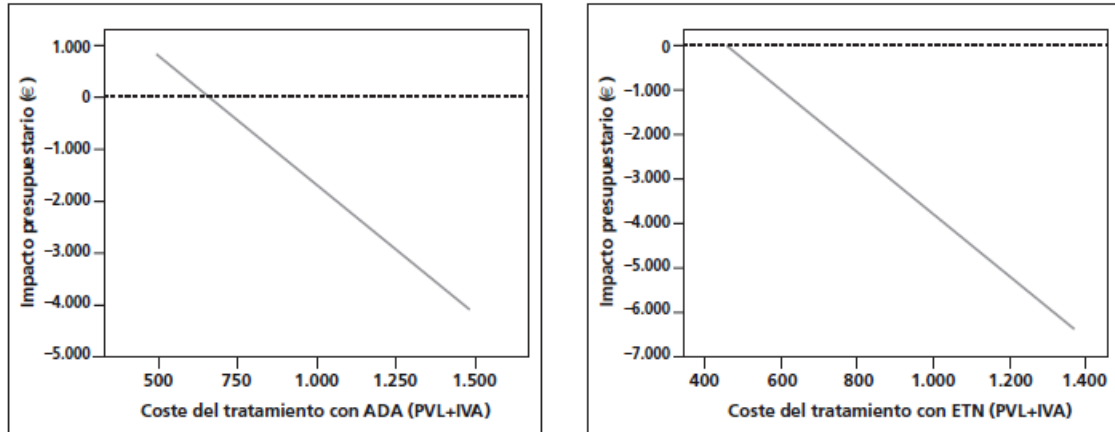
De Salas *et al.* (2010) optan por realizar diversos análisis de sensibilidad univariantes para un conjunto de variables cuyos resultados se presentan en un gráfico tipo tornado, como el que se muestra a continuación.



Fuente: De Salas, *et al.* (2010).

Este estudio incorpora también la realización de análisis univariantes tipo umbral con una serie de variables seleccionadas, entre las que se encuentran el precio del tratamiento, el porcentaje de pacientes hipertensos que cambian de tratamiento a la combinación fija de amolodipino y atorvastativa o el coste por evento prevenido. Una opción similar es la seguida por González *et al.* (2013), cuyo análisis de umbral alcanzó el coste del tratamiento con adalimumab (ADA) y etanercept (ETN), el porcentaje de pacientes en tratamiento con ADA y el porcentaje de pacientes en tratamiento con ETN candidatos a la ampliación del intervalo posológico. En la figura siguiente se

muestra el resultado de los análisis de sensibilidad referidos a dos de estos parámetros: el coste del tratamiento con ADA y el costes del tratamiento con ETN.



Fuente: González, *et al.* (2013).

Si bien son posibles, como se ha dicho, distintos tipos de análisis de la incertidumbre, se recomienda la realización de un análisis de sensibilidad probabilístico, de cuyos detalles se ofrezca suficiente información.

7) Presentación de resultados

Dada la finalidad de los AIP, que no es otra que la de servir de base para la toma de decisiones, es imprescindible que los resultados del análisis se presenten del mejor modo posible en función de este fin último. Esto es, la presentación debe estar orientada a facilitar la toma de decisiones, lo que exige un esfuerzo a la hora de detallar los resultados de manera pormenorizada, así como adaptar el lenguaje empleado en la redacción de las conclusiones del análisis a los destinatarios: gestores, clínicos, etc.

Los resultados del análisis deberían presentarse tanto en términos agregados (costes totales) como desagregados (costes según su naturaleza: medicación, administración, otros costes sanitarios, efectos adversos, etcétera).

Habrà de reflejarse en los resultados el impacto presupuestario en cada una de las anualidades que forman parte del horizonte temporal del análisis.

Bayón *et al.* (2012) presentan los resultados de su análisis sobre tele-espirometrías en la tabla siguiente:

Tabla 18: Escenario 2, coste total anual de las EF realizadas con calidad A y B y con calidad C, D y F

	Año 2010	Año 2011	Año 2012	Año 2013	Año 2014	Total
Escenario 1:						
Coste total anual EF	1.246.619,55	1.311.456,09	1.368.657,36	1.427.716,41	1.489.256,10	6.843.705,51
Escenario 2:						
Coste total anual EF	1.264.670,70	1.379.076,53	1.485.778,76	1.587.046,44	1.694.512,91	7.411.085,34
Impacto presupuestario	18.051,15	67.620,44	117.121,40	159.330,03	205.256,81	567.379,83

Fuente: Bayón *et al.* (2012).

En Bonet *et al.* (2013) encontramos una tabla resumen de resultados que no distingue anualidades debido a que el horizonte temporal en este caso se limitó a un año:

Tabla 5
Impacto presupuestario y coste incremental por ictus evitado

	Escenario base (acenocumarol)	dabigatrán 110 mg	Dabigatran 150 mg
Coste total en cada escenario			
Coste TOTAL	1.119.412	4.985.095	4.981.266
Impacto presupuestario	-	3.865.683	3.861.854
Costes unitarios por paciente con AO			
Coste total	300	1.338	1.337
Impacto presupuestario	-	1.038	1.037
Coste incremental por ictus evitado			
Ictus evitados	0	5	21
Coste ictus evitado	-	741.063	181.833

Fuente: Bonet, *et al.* (2013).

Otro ejemplo de presentación de resultados es el del AIP de De Salas *et al.* (2010):

Tabla 3 Estimación de los costes anuales (€) del tratamiento con la combinación fija de amlodipino 5/10 mg y atorvastatina 10 mg en el escenario base a partir de las estimaciones de población tratada

	Año			IP 3 años ^a
	2009	2010	2011	
Costes pacientes tratados con CF 5/10	9.398.667	11.787.736	14.256.847	
Costes pacientes tratados con CF 10/10	6.514.460	8.170.387	9.881.792	
Coste anual	15.913.127	19.958.123	24.138.639	60.009.889
Costes evitados por sustitución de tto con amlodipino ^b	1.323.838	1.574.440	1.833.095	4.731.374
Costes evitados por sustitución de tto no BCC ^c	8.848.130	11.274.728	13.783.334	33.906.192
Total costes evitados por sustitución ttos	10.171.968	12.849.169	15.616.429	38.637.566
Costes evitados por ECV prevenido en 3 años ^d	4.016.808	10.393.594	16.827.042	31.237.445
Total costes evitados	14.188.776	23.242.763	32.443.472	69.875.011
Resultado neto (coste anual -costes evitados)	1.724.351	-3.284.640	-8.304.833	-9.865.121

BCC: bloqueantes de los canales del calcio; CF: combinación fija; ECV: evento cardiovascular; tto: tratamiento.

^aIP: Impacto presupuestario asumiendo un promedio de 301 días de tratamiento al año.

^bCalculado con amlodipino a precio de referencia año 2009.

^cCalculado como un promedio de coste día de 0,753 € a partir de la referencia 31.

^dCoste actualizado ECV en 3 años sin ttos farmacológicos estimado en 524€ según referencia 24 y ponderado anualmente según referencia 7 (ver explicación del cálculo en texto).

Fuente: De Salas, *et al.* (2010).

8) Transferibilidad

Se debe justificar adecuadamente que los datos, métodos y resultados del análisis son transferibles al ámbito de aplicación, esto es, al Servicio Murciano de Salud. En su caso se especificarán las herramientas y supuestos utilizados para adaptar el análisis al entorno específico, con el fin de garantizar la transferibilidad de los resultados.

Cabe distinguir, siguiendo a Boulanger (2005) entre transferibilidad general y transferibilidad específica. La primera hace referencia a la posibilidad que tienen los potenciales usuarios de un estudio (un AIP en este caso) de evaluar su aplicabilidad en el contexto que les es propio. La segunda apela a la posibilidad de aplicar a dicho contexto los datos, métodos y resultados del análisis.

La transferibilidad general queda reflejada en los requisitos de calidad que implícitamente se exigen en el resto de ítems que componen el caso de referencia (recomendaciones 1 a 7). Un análisis que no alcanza una puntuación mínima al serle aplicada la lista de chequeo del caso de referencia no verifica el criterio de transferibilidad general.

Por su parte, la transferibilidad específica, esto es, la aplicabilidad del análisis al contexto concreto es la que se evalúa en el ítem número 9 al que hace referencia la recomendación incluida en el primer párrafo de este apartado.

REFERENCIAS

Abellán JM, Sánchez FI, Martínez JE, Méndez I. Lowering the 'floor' of the SF-6D scoring algorithm using a lottery equivalent method. *Health Economics*, 2012; 21, 1271-1285.

Abellán JM, Sánchez FI, Martínez JE. La medición de la calidad de los estudios de evaluación económica. Una propuesta de 'checklist' para la toma de decisiones. *Revista Española de Salud Pública* 2009; 83: 71-84.

Abellán JM. El AVAC como indicador de la esperanza y la calidad de vida. En Hidalgo A y Llano J. Medidas de resultados en salud y su incorporación a la evaluación económica. *Cuadernos de evaluación sanitaria*, 2013.

Abellán JM. El modelo AVAC: limitaciones y propuestas de cambio. En Pinto JL y Sánchez FI. Métodos para la evaluación económica de nuevas prestaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2003.

Abellán JM. Utilidades SF-6D para España. Guía de uso 2012/8. Sevilla: Cátedra de Economía de la Salud. Universidad Pablo de Olavide. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía.

Antoñanzas F, Rodríguez-Ibeas R, Juárez C, Hutter F, Lorente R, Pinillos M. Transferability indices for health economic evaluations: methods and applications. *Health economics* 2009; 18(6):629-643.

Antoñanzas F, Brenes F, Molero J, Fernández A, Huerta A, Palencia R, Cozar J. Coste-efectividad de la combinación dutasterida y tamsulosina en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata en España. *Actas Urológicas Españolas* 2011, 35(2):65-71.

Badia X, Roset M, Herdman M, Kind P. A Comparison of United Kingdom and Spanish General Population Time Trade-off Values for EQ-5D Health States. *Medical Decision Making* 2001; 21: 7-16.

Bayón FC, Gutiérrez A, Marina N, Gáldiz JB, López de Santa María E. Análisis de impacto presupuestario de un procedimiento de telemedicina en programas de aseguramiento

de la calidad de las espirometrías en pacientes con EPOC. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: Nº: ECU I12-02.

Becerra V, Cots F, Guedea F, Pera J, Boladeras A, Aguiló F, Suárez F, Gallo P, Murgui LL, Pont A, Cunillera O, Pardo Y, Ferrer M. Comparación de costes de tres tratamientos del cáncer de próstata localizado en España: prostatectomía radical, braquiterapia prostática y radioterapia conformacional externa 3D. *Gaceta Sanitaria*, 2011; 25(1): 35-43.

Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). Belgian guidelines for economic evaluations and budget impact analyses: second edition; 2012.

Bonet A, Gosalbes V, Ridaio-López M, Navarro J, Navarro B, Peiró S. Dabigatrán *versus* acenocumarol para la prevención del ictus en la fibrilación atrial. Análisis de impacto presupuestario en un departamento sanitario. *Revista Española de Salud Pública* 2013; 87: 331-342.

Boulenger S, Nixon J, Drummond M, Ulmann P, Rice S, de Pouvourille G. Can economic evaluations be made transferable? *European Journal of Health Economics* 2005; 6(4):334-346.

Brosa M, Gisbert R, Rodríguez JM, Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis de impacto presupuestario en sanidad. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles* 2005; 2:65-79.

Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology* 1997 Jun; 50(6):683-91.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada [3rd Edition]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2006.

Casado L et al. Evaluación económica de rituximab en combinación con fludarabina y ciclofosfamida en comparación con fludarabina y ciclofosfamida en el tratamiento de la leucemia linfática crónica. *Gaceta Sanitaria*, 2011; 25(4): 274-281.

Casado MA, Álvarez-Rubio L, Miró S, Mariño EL, Buti M. Análisis de impacto presupuestario en el tratamiento de la hepatitis por virus C en un hospital. *Farmacia Hospitalaria* 2006; 30: 291-299.

Castillo M, Ubago R, Marin R, Beltrán C, Flores S, Rodriguez R. Terapias biológicas en el tratamiento de la espondilolitis anquilosante: eficacia y seguridad comparada entre los diferentes agentes inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2013.

Castro A, López A, Rueda A, Salar A, Varela C, Rubio C. Análisis coste-efectividad del tratamiento de mantenimiento con rituximab en pacientes con linfoma folicular que responden a la terapia de inducción en primera línea. *Revista Española de Salud Pública* 2012, 86:163-176.

Catalá-López F, Tobías A. Síntesis de la evidencia clínica y metaanálisis en red con comparaciones indirectas. *Medicina Clínica*, 2013; 140(4):182-187.

College voor zorgverzekeringen (CVZ). Guidelines for pharmacoeconomic research, updated version. Netherlands; 2006.

De Salas M, Fernández de Bobadilla J, Ferro B, Rejas J. Análisis del impacto presupuestario para el Sistema Nacional de Salud de la combinación fija de amlodipino 5 o 10 mg y atorvastatina 10 mg. *Farmacia Hospitalaria* 2010; 34(4): 170-180.

Drummond MF (1998). Experimental versus Observational Data in the Economic Evaluation of Pharmaceuticals. *Medical Decision Making*, 18(2): s12-s18.

Drummond MF, Schulpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2005.

Edling A, Stenberg AM. General guidelines for economic evaluations from the Pharmaceutical Benefits Board (LFNAR). Sweden: Pharmaceutical Benefits Board; 2003.

Ferrández L, Moreno D, Ruiz A, Nieto A, Moreno P, Galdeano R, Camacho F. Teledermatología prequirúrgica en pacientes con cáncer cutáneo no melanoma. Evaluación económica. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2008, 99:785-802.

González A, Gómez M, Borrás J, Giner EJ. Análisis de impacto presupuestario de adalimumab y etanercept en artritis reumatoide y espondiloartropatías. *Farmacia Hospitalaria* 2013; 37(3): 192-197.

Haute Autorité de Santé (HAS). *A Methodological Guide. Choices in Methods for Economic Evaluation*. France: Department of Economics and Public Health Assessment; 2012.

Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: Report of the ISPOR Task Force on indirect treatment comparisons good research practices-Part 2. *Value in Health*, 2011;14(4):429-437.

Institut für Qualität and Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *General Methods for the Assessment of the Relation of Benefits to Costs*. Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care; 2009.

Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, Boersma C, Annemans L, Cappelleri JC. Interpreting indirect treatment comparisons and networks meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 1. *Value in Health*, 2011; 14(4):417-428.

López-Bastida J y Oliva J (coord.). *Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias*. Ministerio de Sanidad y Consumo y Servicio Canario de Salud. Sta. Cruz de Tenerife, 2009.

López-Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García A, Gisbert A, Mar J, Puig-Junoy J. *Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias*. *Gaceta Sanitaria* 2010; 24 (2): 154-170.

Mar J, Gutierrez S, Chilcott J. Análisis coste-efectividad de tipo probabilístico del tratamiento de la apnea del sueño. *Gaceta Sanitaria* 2006, 20(1):47-53.

Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, Orlewska E, Watkins J, Trueman P. *Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report*

of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Budget Impact Analysis. *Value in Health* 2007; 10 (5): 336-347.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Guide to the methods of technology appraisal*. England and Wales, 2013.

Peña I, Pérez N, Cortés M, Amela C. Coste-efectividad de la vacunación contra varicela en adolescentes en España. *Gaceta Sanitaria* 2004, 18(4):287-294.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). *Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Version 4.3)*. Australia: Australian Government, Department of Health and Ageing; 2008.

Pharmacoeconomics and Outcomes Research Iberia (PORIB). *Análisis impacto presupuestario para el Sistema Nacional de Salud: Trabectedina (Yondelis®) en combinación con DLP en el tratamiento del cáncer de ovario recurrente semi-sensible a platino*. Comunicación presentada al 55 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). 2010. 19 al 22 de octubre. Madrid. [disponible en http://www.sefh.es/55congresoInfo/documentos/2a_20_1330_itziar.pdf].

Pinto JL, Sánchez FI. *Métodos para la evaluación económica de nuevas prestaciones*. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003.

Piñol C, Roze S, Valentine W, Evers T. Coste-efectividad de la adición de la acarbosa al tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2 en España. *Gaceta Sanitaria*, 2007; 21(2): 97-104.

Puig-Junoy J, Oliva J, Trapero-Bertran M, Abellán JM, Brosa M. *Guía y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario de medicamentos en el ámbito del CatSalut*. Servei Català de la Salut (CatSalut), 2014.

Rittenhouse BE, O'Brien BJ (1996). Threats to the validity of pharmacoeconomic analyses based on clinical trial data. In Spilker B (ed). *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven.

Rutten M, Oostenbrink J, Miravittles M, Monz, B. Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic

obstructive pulmonary disease in Spain. *European Journal of Health Economics* 2007, 8:123-135.

Sánchez FI, Abellán JM, Martínez JE. Métodos de evaluación económica para la toma de decisiones en el sector sanitario. En Cabo J (dir.). *Gestión sanitaria integral: pública y privada*. Ediciones CEF: Madrid, 2010.

Scottish Medicines Consortium (SMC). *Guidance to Manufacturers for Completion of New Product Assessment Form (NPAF)*. Scotland: Scottish Medicines Consortium; 2007.

Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, Orlewska E, Penna P, Rodríguez Barrios JM, Shau WY. *Budget Impact Analysis-Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force*. *Value Health*. 2014 Jan; 17(1):5-14.

The Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). *Belgian guidelines for economic evaluations and budget impact analyses: second edition*. KCE Report 183C, 2012.

Torrance, GW. *Measurement of health-state utilities for economic appraisal: A review*. *Journal of Health Economics*, 1986; 5: 1-30.