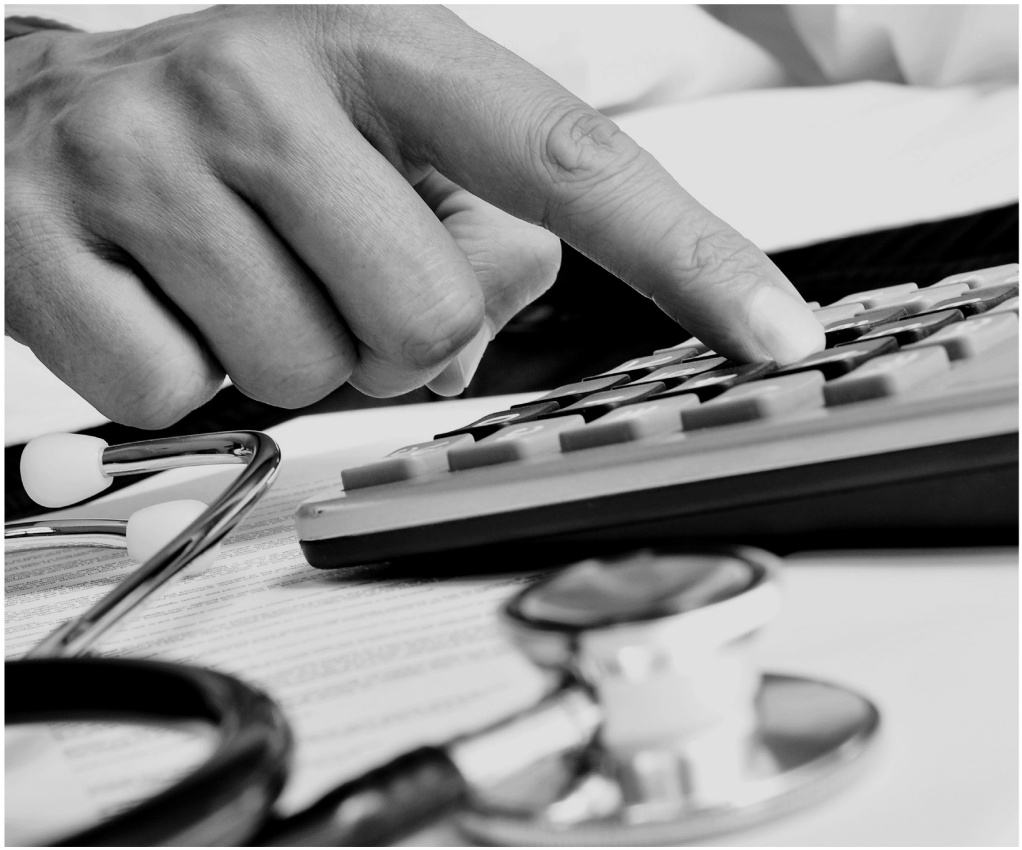
Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos

Guía Práctica

NOVIEMBRE DE 2016.
INCLUYE ACTUALIZACIÓN DEL ÁREA ECONÓMICA DEL PROGRAMA MADRE 4.0.
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN FINANCIADO MEDIANTE LAS AYUDAS A LOS GRUPOS DE LA SEFH 2014-15.



AUTORES:
Ana Ortega Eslava
Roberto Marín Gil
Mª Dolores Fraga Fuentes
Eduardo López-Briz
Francesc Puigventós Latorre

genesis
Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos

sefh
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Ana Ortega Eslava | Roberto Marín Gil
Mª Dolores Fraga Fuentes | Eduardo López-Briz | Francesc Puigventós Latorre

Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos

NOVIEMBRE DE 2016.
INCLUYE ACTUALIZACIÓN DEL ÁREA ECONÓMICA DEL PROGRAMA MADRE 4.0.
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN FINANCIADO MEDIANTE LAS AYUDAS A LOS GRUPOS DE LA SEFH 2014-15.

genesis
Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos

sefh
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Agradecimientos

En el grupo GENESIS-SEFH hemos hecho de la evaluación cooperativa nuestro *leitmotiv*, y nuestra manera de trabajar así lo atestigua. Esta Guía, siguiendo esa línea, no hubiera sido posible sin el concurso de todos aquellos que de una u otra manera han puesto algo de ellos.

En un lugar de honor deben figurar nuestros expertos: Emilio Alegre del Rey, Ana Clopés Estela, Max Brosa Riestra, Beatriz González López-Valcárcel, Ana Lozano Blázquez, Javier Mar Medina, Iciar Martínez López, Ricard Meneu de Guillerna, Alfonso Muriel García, Juan Oliva Moreno, Ana Isabel Rigueira García, José Manuel Rodríguez Barrios, Bernardo Santos Ramos y Marta Trapero Bertran. Ellos, con sus atinados comentarios, generaron en parte el germen de esta Guía y de la futura Guía ampliada. Es preciso reconocer que no fueron escogidos por azar: la mayor parte de ellos tuvieron un papel muy relevante en la revisión de MADRE 4.0, a la que también nos ayudaron, y algunos forman parte del grupo coordinador de GENESIS.

La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria nos proporcionó la ayuda económica necesaria para llevar a cabo el proyecto, y sin su apoyo hubiera sido imposible que la Guía viera la luz.

Joaquín Primo Vera (*Ximo Primo*), digestólogo del Hospital de Sagunto (Valencia), nos ha permitido incluir en esta Guía su calculadora de subgrupos. Esta calculadora viene a completar la nutrida colección que Ximo pone a disposición de los profesionales de manera absolutamente desinteresada (hecho poco frecuente en la actualidad) y cuya cesión agradecemos profundamente.

Susana Sanchez Fidalgo fue de gran ayuda en la gestión de la enorme cantidad de información que hubo que manejar y en la ordenación de las ideas generadas en este proyecto.

Por último, pero no por ello menos importante, queremos expresar nuestro agradecimiento a nuestros compañeros del grupo coordinador de GENESIS: Emilio Alegre del Rey, Vicente Arocas Casañ, Rocío Asensi Díez, Ana Clopés Estela, Sandra Flores Moreno, Iciar Martínez López, Ana Lozano Blázquez, Noemí Martínez López de Castro, Meritxell Salazar Bravo y Jesús Francisco Sierra Sánchez. Tener como ayuda y soporte a un grupo de personas con su acreditada experiencia y entrega al grupo ha hecho mucho más fácil nuestro trabajo. Muchas gracias, compañeros.

Los autores

Ana Ortega Eslava, Roberto Marín Gil, Mª Dolores Fraga Fuentes, Eduardo López-Briz, Francesc Puigventós Latorre

Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos.
Guía práctica asociada al programa MADRE v 4.0.

© LOS AUTORES

Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH).

© EDITA

SEFH. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Diseño, maquetación e impresión:
Iberoprinter

ISBN: 978-84-617-6757-1
D.L.: M-1459-2017

Disponible en:
http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis

Un manotazo duro, un golpe helado,
un hachazo invisible y homicida,
un empujón brutal te ha derribado.

Miguel Hernández.
Elegía.

Esta guía está dedicada a la imborrable memoria de nuestro compañero y coordinador *Roberto Marín Gil*, que participó en este proyecto desde su idea inicial y cuyo resultado final no ha podido lamentablemente conocer.
Su esfuerzo, su trabajo y su talento al servicio de GENESIS-SEFH desde los principios de su andadura sembraron la semilla de lo que hoy somos, de lo que hacemos y de lo que haremos.

Descansa en paz, Roberto.

Ana Ortega Eslava

Mª Dolores Fraga Fuentes

Eduardo López-Briz

Francesc Puigventós Latorre

Índice

I. Introducción 13

II. Área descriptiva del medicamento 15

III. Desarrollo de la guía de evaluación económica 17

7. AREA ECONÓMICA 17

7.0 Aspectos generales. Perspectiva y comparadores 19

- Observación 1. Perspectiva del análisis 21
- Observación 2. Selección del comparador 21

7.1 Costes. Coste incremental 23

- Instrucciones 26
- Observación 1. Costes unitarios 34
- Observación 2. Tasa de descuento 35
- Observación 3. Costes no sanitarios 35
- Observación 4. Horizonte temporal 35
- Observación 5. Incertidumbre 36

7.2 Evaluaciones económicas publicadas 37

7.2.a Búsqueda de evaluaciones económicas publicadas 39

7.2.b Extracción de datos de las evaluaciones económicas publicadas 39

- Instrucciones 41
- Observación 1. Revisión crítica y aplicabilidad de los estudios farmacoeconómicos publicados 45

- Observación 2. Validez interna 45
- Observación 3. Validez externa 47

7.3 Evaluación económica de elaboración propia 49

7.3.0 Consideraciones generales y selección del tipo de evaluación económica 51

- Instrucciones 53

a. Horizonte temporal 53

b. Variables de resultado 53

b.1 Análisis de supervivencia 54

b.2 Años de vida ajustados por calidad (AVAC) 54

c. Identificación de subgrupos 55

d. Tipo de evaluación económica 57

- Observación 1. Análisis de supervivencia y AVAC. Media frente a mediana 57
- Observación 2. Modelos de extrapolación de supervivencia 57
- Observación 3. Valoración crítica de los valores de utilidad 59
- Observación 4. Fuente de obtención de los datos de AVAC 60
- Observación 5. Subgrupos 61
- Observación 6. Tipos de evaluaciones económicas 65
- Observación 7. Evidencia de equivalencia 66

7.3.1 Análisis de minimización de costes. Estudios propios 67

- Instrucciones 68

7.3.2 Coste-efectividad. Estudios propios. 68

- Instrucciones 71

7.3.3 Coste-utilidad. Estudios propios 75

- Instrucciones 76

7.3.4 Análisis de sensibilidad 79

- Instrucciones 81

- Observación 1. Tipos de análisis de sensibilidad 83
- Observación 2. Interpretación del análisis de sensibilidad 84

7.4 Estimación del impacto presupuestario y de los beneficios esperados en salud 85

7.4.1 Estimación de la población diana 87
- Instrucciones 90
- Observación 1. Tasa de reemplazo 95
- Observación 2. Fuentes de datos 95

7.4.2 Estudios publicados de impacto presupuestario 96
- Instrucciones 97
- Observación 1. Descripción de los escenarios 98
- Observación 2. Puntos clave del Análisis de Impacto Presupuestario (AIP) 98
- Observación 3. Estudios de impacto presupuestario de la Industria 99

7.4.3 Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud 99

7.4.3.1 Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud en el hospital 99
- Instrucciones 101
- Observación 1. Análisis de sensibilidad 103

7.4.3.2 Estimación propia del impacto presupuestario y beneficios en salud en atención primaria 105
- Instrucciones 105

7.4.3.3 Estimación propia del impacto presupuestario y beneficios en salud en a nivel autonómico/estatal 107
- Instrucciones 108

7.5 Propuesta de posicionamiento 115
- Observación 1. Precio de los medicamentos 117
- Observación 2. Umbral de coste efectividad incremental por AVAC 118
- Observación 3. Precio del medicamento e impacto presupuestario: la sostenibilidad 119
- Observación 4. Medicamentos huérfanos 121

7.5.1 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico añadido respecto a la terapia de referencia. 124

- Instrucciones 127
- Observación 1. Análisis de sensibilidad: otros umbrales 128

7.5.2 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico equivalente a la terapia de referencia 129

7.5.3 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico menor que la terapia de referencia. 129

- Instrucciones 129

7.5.4 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico añadido para algún subgrupo de pacientes. 130

- Instrucciones 130

IV. Bibliografía 131

Anexo I. Glosario 137

Anexo II. Lista de acrónimos. 155

I. *Introducción*

Este documento constituye una Guía de ayuda para la realización del apartado del área económica de los informes de evaluación de medicamentos destinados a las Comisiones de Farmacia y Terapéutica.

El grupo GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) dispone de un programa, MADRE, para la elaboración de informes de evaluación de medicamentos que han de ser presentados a las Comisiones de Farmacia y Terapéutica para la toma de decisiones sobre posicionamiento de los medicamentos en la terapéutica y la selección de los mismos en el abordaje terapéutico de los pacientes.

Este programa, MADRE, contiene los apartados correspondientes a los pilares básicos sobre los que se recomienda tomar estas decisiones de posicionamiento de los medicamentos: eficacia, seguridad y eficiencia. Este último apartado incluye los costes, la evaluación económica y el impacto presupuestario.

Tras la última revisión de MADRE, se constató la necesidad de mejorar el área económica de los informes de evaluación, y por ello se pensó en llevar a cabo el presente proyecto de elaboración de una guía que facilitara la redacción de este apartado, el apartado 7. AREA ECONÓMICA, del programa MADRE 4.0. Esta Guía se engloba, por tanto, dentro de este contexto del programa MADRE y sigue su esquema, formato y numeración.

El proyecto se ha llevado a cabo con la financiación de la SEFH de ayudas a grupos de trabajo. Se realizó en primer lugar un análisis de los principales puntos de mejora del apartado económico en los informes (*Ortega et al., 2015)* y una revisión de la bibliografía. Posteriormente, y siguiendo el método RAND/UCLA, se incluyó una tormenta de ideas electrónica, una generación de escenarios y una puntuación de los mismos en dos rondas por un grupo de expertos. Por último se ha desarrollado la presente guía por parte del equipo investigador con las ideas generadas en las fases anteriores.

Este producto inicial del proyecto, al que denominamos Guía Práctica, tiene un enfoque que intenta responder a su nombre, totalmente práctico, para la elaboración de informes con aplicación en el día a día, principalmente en el entorno hospitalario, aunque puede ser aplicado también en el ámbito extrahospitalario. Por ello, en muchos apartados, siendo conscientes de que existen métodos más complejos que requieren más tiempo, se ha optado por recomendaciones que permitan realizar la evaluación económica y el impacto presupuestario de forma más sencilla, práctica y aplicable en el contexto clínico cotidiano con limitación de recursos y de tiempo. Un producto más complejo, generado también con este proyecto, tendrá el aspecto de una guía más extensa, e incluirá discusiones

metodológicas más amplias, así como referencias completas. En paralelo, se han desarrollado unas hojas en Excel® de soporte para facilitar los cálculos de cada uno de los apartados de la Guía, disponibles en la web del grupo GENESIS (http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis).

La presente Guía Práctica se estructura de modo que en cada apartado se dan en primer lugar las tablas e información a incluir en el informe de evaluación del medicamento, para posteriormente proporcionar unas instrucciones para rellenar esta información con algunos ejemplos, y finalmente unas observaciones sobre temas concretos que amplían la información respecto a ciertos aspectos e incluyen recomendaciones. Los ejemplos que se incluyen tienen el objetivo de ilustrar conceptos y no deben ser tomados al pie de la letra como datos reales y actuales.

Para la elaboración del área económica de los informes se hace necesario hacer referencia a otros apartados del programa MADRE, y por tanto de los informes de evaluación de los medicamentos, y en ocasiones ha sido preciso actualizar ciertos conceptos, como por ejemplo el análisis de supervivencia, el análisis de subgrupos, etc. que en principio serían evaluación de eficacia más que evaluación económica pero cuya puesta al día era imprescindible para la realización de ésta.

La guía sigue la estructura y la numeración de los puntos del programa MADRE 4.0 (*Marín et al. 2013).*

II. *Área descriptiva del medicamento*

El programa MADRE incluye un apartado previo al área de evaluación económica (el punto 3.1) que hace referencia al área descriptiva del medicamento. Para que su contenido sea acorde con el apartado de evaluación económica que se desarrolla en esta guía se propone que la información que contenga sea la que se indica a continuación.

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico:

Nombre comercial:

Laboratorio:

Grupo terapéutico. Denominación: Código ATC:

Vía de administración:

Tipo de dispensación:

Información de registro:

Tabla 3.1. Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVP + IVA (1)	Coste por unidad PVL + IVA (1)

(1) Indicar los precios notificados del medicamento

Instrucciones

En la parte descriptiva del medicamento figurarán los precios **notificados del medicamento, el PVL con IVA y el PVP con IVA.**

En el caso de un medicamento con varias indicaciones en el que existan diferentes precios o condiciones de financiación, se especificarán éstos de manera diferenciada.

También se indicará al pie de la tabla de presentaciones y precios si, de acuerdo con la normativa española (*RDL 8/2010)*, el medicamento evaluado se ve afectado por una reducción en su precio del 4%, del 7,5% o del 15%. Pueden consultarse estas condiciones en la web del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/notasInfor.htm.

Todos los medicamentos tienen **precio notificado** (PN, precio de venta aprobado) y la mayoría tienen un **precio financiado** (PF, precio inferior al PN para las estructuras del SNS). Mientras que el primero es público, el segundo no lo es y está sometido a cláusulas de confidencialidad destinadas a proteger las negociaciones de precio del laboratorio fabricante con las administraciones sanitarias de terceros países.

En esta Guía se recomienda que en la descriptiva del medicamento y en el análisis basal se empleen los precios notificados de los medicamentos. Se recomienda también incorporar otros posibles precios de compra para el hospital o servicio de salud en el análisis de sensibilidad. Si el informe se realiza en un hospital concreto, se puede valorar incluir el precio real de compra en el análisis basal.

7. ÁREA ECONÓMICA

7.0. Aspectos generales. Perspectiva y comparador/es

7.0. Aspectos generales. Perspectiva y comparador/es

Indicar:

- La perspectiva del análisis.
- El comparador o comparadores que se van a considerar: La alternativa o alternativas con la/s que se va a comparar el fármaco evaluado.

Observación 1. Perspectiva del análisis

Dadas las características de los destinatarios de los informes GENESIS (Comisiones de Farmacia y Terapéutica de hospitales y comisiones de evaluación de medicamentos de comunidades autónomas), la perspectiva adoptada será generalmente la del proveedor, el **Sistema Sanitario**, diferenciándose los costes para el hospital y los costes de atención primaria.

Se mencionará específicamente que los costes sociales no se han considerado o que no tienen una entidad relevante. Si las diferencias entre los costes para la sociedad y los costes para el sistema sanitario son muy relevantes, por ejemplo en casos de incapacidad importante del paciente, se añadirá un párrafo indicando este aspecto.

Por ejemplo, si se está evaluando un medicamento para la leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo en niños y como consecuencia de este nuevo tratamiento se modifican los costes soportados por la familia, que pueden llegar a ser del 30% (*Barr et al, 2004*), en el informe se podría incluir un párrafo como el siguiente: "Se realizará el análisis basal desde el punto de vista del Sistema Sanitario; sin embargo, la perspectiva adecuada sería la perspectiva social ya que los costes soportados por la familia podrían suponer el 30% de los costes totales. Se analizará la posible influencia de estos costes y esta perspectiva en el análisis de sensibilidad".

Observación 2. Selección del comparador

La elección de las alternativas debe reflejar tanto el estado de evidencia disponible como la práctica habitual, pero en cualquier caso ha de justificarse de manera pormenorizada.

Por ello, se incluirán como alternativas el o los comparadores de los ensayos clínicos publicados y las alternativas que se están utilizando actualmente en la práctica para esa indicación, incluido no hacer nada o terapia de soporte si esta es una alternativa en los ensayos o en la práctica, así como el uso fuera de ficha técnica de un medicamento si se está utilizando habitualmente. También se considerará el tratamiento más adecuado y la disponibilidad de tratamientos nuevos para esa misma indicación.

Ejemplo: en el informe de evaluación GENESIS de oritavancina (nuevo lipoglicopéptido indicado en infección de piel y tejidos blandos) se contemplaron como alternativas tanto vancomicina (comparador en los ensayos clínicos) como otros medicamentos utilizados o indicados en la práctica clínica real en este tipo de cuadros (linezolid, tedizolid, teicoplanina, daptomicina, dalvabancina y ceftarolina) (*García-Robles et al. 2016)*.

Si no existen ensayos clínicos comparativos con la práctica habitual debe comprobarse si existen comparaciones indirectas con calidad suficiente o es posible realizar una (consultar el apartado de comparaciones indirectas del programa MADRE). Si no puede recurrirse a ninguna de las alternativas enunciadas, se presentarán los resultados en salud de las alternativas para tener al menos una idea general de sus consecuencias y dejar patente su existencia.

7.1. Costes. Coste incremental

7.1. Costes. Coste incremental

En este apartado incluiremos el medicamento evaluado y los comparadores seleccionados en el apartado anterior.

Tabla 7.1.1. Costes de la terapia con el medicamento y con las diferentes alternativas

	Medicamento A Presentación	Medicamento B Presentación	Medicamento C Presentación
Precio unitario (PVL+IVA) *			
Posología			
Coste por día o por ciclo			
Coste tratamiento completo ** o tratamiento/año			
Costes directos asociados ***			
Coste global **** o coste global tratamiento/año			
Coste incremental (diferencial) ***** respecto al medicamento evaluado			

* Para informes de referencia GENESIS emplear precio notificado, y en análisis de sensibilidad valorar otros posibles precios. Para informes de un hospital o de un servicio de salud, valorar precio del medicamento según ofertas, precios de acuerdo marco, concurso centralizado, etc. e indicar a qué precio hace referencia.

** Por ejemplo, en oncología el coste global se calculará según la media del nº de ciclos recibidos (si no se dispone de la media se usará la mediana, aunque la diferencia puede ser importante en algunas situaciones, en cualquier caso dejar claro con nota a pie de tabla cómo se ha calculado) hasta el horizonte temporal elegido (ver apartado de coste-efectividad). Si se usan los resultados de eficacia de un ensayo clínico deberán figurar los ciclos recibidos en él. En el caso de tratamientos continuos se pondrá el coste por año y se podrá añadir otra fila justo debajo en la tabla con la duración media del tratamiento en la fuente de donde se sacarán los datos de eficacia, ej. un ensayo clínico.

***Costes directos asociados: Son costes que podemos considerar además del coste del medicamento estudiado. Por ejemplo otros medicamentos adicionales requeridos, pruebas de monitorización y laboratorio, pruebas de cribado (farmacogenética, biomarcadores), material de infusión, manejo de complicaciones, hospitalización, etc. Se tendrán en cuenta cuando sean relevantes.

****Suma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados. En este caso, también se aplican las instrucciones dadas en **.

*****Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado.

Como alternativas en columnas se pueden incluir opciones no medicamentosas cuando son relevantes. En caso necesario se pueden añadir más columnas y más filas, por ejemplo, una fila del coste por unidad de tiempo relevante (coste/ciclo en tratamientos de quimioterapia en oncología). Esta fila se recomienda añadirla entre el coste por día y el coste del tratamiento completo.

Instrucciones

En esta tabla se deben recoger los **comparadores** seleccionados en el apartado anterior.

Dado que se comparan los costes entre las diferentes alternativas y se calcula el coste diferencial entre ellas, no es necesario incluir los costes que sean comunes a las alternativas, ya que se restarán. Sin embargo, es importante ser conscientes de que al excluir los costes comunes, el coste total no reflejará el coste total real de cada alternativa. Por tanto, si luego se desea comparar alguna de estas alternativas con otras diferentes puede ser necesario considerar otros costes.

En la primera fila figurará el **coste unitario de cada medicamento.** Para los estudios de evaluación económica llevados a cabo en el **medio hospitalario** se recomienda utilizar el **PVL+IVA** notificado como base para realizar las comparaciones, sin tener en cuenta los descuentos singulares a que se pueda haber llegado tras la negociación particular. Si la decisión debe tomarse a nivel de **un hospital específico** se podrán incluir los datos de **precios ofertados o negociados** en el momento de redacción del informe. En este caso se recomienda indicar ambos precios, y especificar con cuál se han hecho los cálculos restantes y la fecha, ya que el precio de las ofertas puede no ser mantenido en el tiempo.

Si en el momento de realizar el informe se manejan **otros posibles precios** de los medicamentos, estos se podrán considerar en el análisis de sensibilidad.

Al PVP+IVA puede accederse a través del nomenclátor de especialidades dispensables a través de oficina de farmacia (http://www.msc.es/profesionales/nomenclator.do) y al PVL a través de las listas de precios del laboratorio. La base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (BotPlus, suscripción) recoge ambos precios.

Como ya se ha especificado en el apartado de Descriptiva del medicamento, deberán hacerse constar también las deducciones especiales de precio recogidas actualmente en la legislación española (http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/notasInfor.htm).

Si el **medicamento aún no tiene precio en España,** la cuestión adquiere caracteres diferentes y la dificultad radica en encontrar un precio que pueda servir de referencia a la hora de la evaluación económica. Aceptando que la estructura y el nivel de los costes pueden ser muy diferentes entre los distintos países y que la información no

siempre es fácil de conseguir, el conocimiento del precio en determinados países de nuestra órbita puede servir como referente a la hora de anticipar el precio que el medicamento podría tener en España.

Si el medicamento tiene ya fijado un precio cuando es importado del extranjero para pacientes concretos a través de la solicitud de medicamentos en situaciones especiales de la AEMPS (https://mse.aemps.es/mse/loginForm.do), se utilizará este precio mientras no se disponga de un precio en España.

Respecto al **aprovechamiento de viales** en fármacos de alto coste, usualmente en las unidades de mezclas de los hospitales se optimiza el rendimiento de las fracciones no usadas de los medicamentos inyectables mediante este procedimiento de acuerdo con los datos de estabilidad de los que se disponga.

Si el medicamento es de uso habitual y se puede prever con seguridad el aprovechamiento de viales, se considerará éste en el análisis basal o principal, ya que se estima que será el escenario más plausible, y el coste sin aprovechamiento de viales en el análisis de sensibilidad. Sin embargo, si el medicamento no es de uso habitual, y el escenario más plausible es que no se puedan aprovechar los viales, se recomienda realizar el análisis principal o basal sin aprovechamiento de viales y considerar el aprovechamiento sólo en el análisis de sensibilidad.

Tabla 7.1.2. Ejemplo de costes de ipilimumab con y sin aprovechamiento de viales

	Ipilimumab
Precio unitario (PVL-7,5%+IVA)	Vial de 50 mg 4.088,5 € (81,77 €/mg) Vial de 200 mg 16.354 € (81,77 €/mg)
Posología	4 ciclos de 3 mg/kg
Coste por ciclo (si paciente de 70 kg) - Sin aprovechamiento de viales - Con aprovechamiento de viales	 210 mg = 16.354 +4.088,5 = 20.442,5 € 210 mg = 210 x 81,77 = 17.171,7 €
Coste tratamiento completo (4 ciclos) - Sin aprovechamiento de viales - Con aprovechamiento de viales	 81.770 € 68.686,8 €

Con respecto a la **posología**, se indicarán las dosis habituales incluidas en las fichas técnicas y usadas en la práctica. Si éstas no coinciden con las utilizadas en el ensayo clínico del que luego se van a extraer los datos de eficacia para calcular el coste-eficacia incremental, es necesario indicarlo y calcular el coste tanto con las **dosis del ensayo clínico como con las dosis habituales.** Para la evaluación económica se utilizará en el análisis principal/basal la dosificación que corresponda a los resultados principales que se analicen; por ejemplo, si se utilizan los resultados de eficacia del ensayo clínico se usará la dosificación de tal estudio.

Para calcular la dosis por paciente y luego calcular el coste del fármaco por paciente en el caso de que el medicamento se dosifique por kg de peso o por superficie corporal (s.c.), se pueden usar los pesos medios o s.c. medias del ensayo clínico, ya que reflejarán probablemente los de la población que va a recibir ese tratamiento. Si no se dispone de ese dato, se utilizará para la población general 70 kg o 1,7 m^2. Si el medicamento lo va a recibir una población diferente (p. ej. solo mujeres, solo niños, etc.) se podrán usar otros valores que representen mejor la población a estudio.

Coste del tratamiento completo o tratamiento/año: En oncología el coste global se calculará según la media del nº de ciclos recibidos hasta el horizonte temporal elegido (ver apartado de coste-efectividad, pero si se usan los resultados de eficacia de un ensayo clínico serán los ciclos recibidos en el ensayo clínico). Si no se dispone de la media se usará la mediana, aunque la diferencia puede ser importante en algunas situaciones, pero en cualquier caso dejar claro con nota a pie de tabla cómo se ha calculado. En el caso de tratamientos continuos se hará constar el coste por año y se podrá añadir otra fila justo debajo en la tabla con la duración media del tratamiento en la fuente de donde se sacarán los datos de eficacia (p. ej. un ensayo clínico).

Tabla 7.1.3. Ejemplo de costes de ipilimumab con duración (número de ciclos) en el ensayo clínico y en la ficha técnica (4 ciclos)

	Ipilimumab
Precio unitario (PVL-7,5%+IVA)*	Vial de 50 mg 4.088,5 € (81,77 €/mg) Vial de 200 mg 16.354 € (81,77 €/mg)
Posología	4 ciclos de 3 mg/kg
Coste por ciclo (si paciente de 70 kg) - Sin aprovechamiento de viales - Con aprovechamiento de viales	 210 mg = 16.354 +4088,5 = 20.442,5 € 210 mg = 210 x 81,77 = 17.171,7 €
Coste tratamiento completo - 4 ciclos (ficha técnica) - Sin aprovechamiento de viales - Con aprovechamiento de viales -Nº de ciclos reales del ensayo clínico* - Sin aprovechamiento de viales - Con aprovechamiento de viales	 81.770 € 68.686,8 € 78.253 € 65.731 €

*Sólo el 64,2% de los pacientes del grupo ipilimumab recibieron las 4 dosis en el ensayo clínico; un 28% recibió sólo 3 y un 7,8% sólo 2 dosis. El coste medio sin aprovechamiento de viales sería 0,642x4x20.442,5 € (4 ciclos) + 0,28x3x 20.442,5€ (3 ciclos) + 0,078 x 2x 20.442,5 € (2 ciclos) = 72.857 €. Nueve (6,6%) de los 137 pacientes del grupo de ipilimumab recibieron la dosis de reinducción (81.770 € suponiendo que recibieron otros 4 ciclos) lo que supone un coste adicional por paciente de 0,066 x81.770 €= 5.396,82 €. Total = 78.253,82 €

Si el empleo del fármaco implica un uso de recursos asociados importantes, éstos se tendrán en cuenta como **costes directos asociados** farmacológicos (por ejemplo manejo de reacciones adversas de tipo emético en la comparación de dos citostáticos), como costes de monitorización del tratamiento (por ejemplo el INR con los anticoagulantes), como costes de laboratorio, costes de cribado sistemático, costes de pruebas farmacogenéticas, hospitalización, etc. En ocasiones es posible obtener el consumo de recursos asociados de los datos de los ensayos clínicos o de la práctica asistencial, pero para poder incluirlos es necesario poder cuantificarlos en las diferentes alternativas que se están valorando para no penalizar una de las alternativas y no otras.

En las tablas 7.1.4 y 7.1.5 se ilustra el cálculo de costes en el ejemplo de evaluación de la palifermina en el que se han obtenido los recursos consumidos para el cálculo de costes del ensayo clínico publicado.

Tabla 7.1.4. Datos obtenidos del ensayo clínico de palifermin frente a placebo (Spielberger R, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers (N Engl J Med 2004; 351(25):2590-8).

Otros resultados relacionados con eficacia-seguridad			
	Palifermin (N =106)	Placebo (N =106)	p
Uso de Nutrición Parenteral total (% pacientes) Días totales con Nutrición Parenteral Total Requerían NPT por mucositis Días totales con NPT en pacientes que requirieron NP por mucositis	31% 459 días 11% 158 días	55% 761 días 43% 569 días	< 0,001
Uso de opioides en mg de morfina (mediana y rango)	212 (0-9418)	535 (0-9418)	< 0,001
Pacientes con neutropenia febril	75%	92%	< 0,001 (IC 95% de la diferencia 7-27)
Infecciones hematológicas	15%	25%	

Tabla 7.1.5. Cálculo de costes en el ejemplo de palifermin		
	Palifermin	No tratamiento de mucositis
Precio unitario (PVL+IVA)	781,5 € / vial de 6,25 mg	0
Posología	60 mcg/kg/dia x 6 dosis	0
Coste tratamiento completo	4.689 €	0
Costes asociados aproximados Nutrición parenteral Neutropenia febril (coste antibióticos)[a] Infección hematológica (coste antibióticos)[a] Morfina TOTAL costes asociados	 4,33 dias x 60 €/día = 259,8 € 75% (0,75 x 350 €) = 262,5 € 15% (0,15 x 350 €) = 52,5 € 212 mg x 1 € = 212 € 787 €	 7,18 días x 60 €/día = 430,8 € 92% (0,92 x 350 €) = 322 € 25 % (0,25 x 350 €) = 87,5 € 535 mg x 1 € = 535 € 1.375 €
Coste global	5.476 €	1.375 €
Coste incremental (diferencial)	4.100 €	
[a]Costes por paciente calculados multiplicando la probabilidad que tiene el paciente de sufrir el efecto por el coste de los antibióticos		

Es importante reflejar los costes directos considerados de manera que no sólo se conozca el valor unitario de cada recurso sino las unidades ganadas o perdidas.

Por ejemplo, si se están comparando un fármaco oral con otro intravenoso, en este último caso es necesario considerar los costes del material empleado en la administración. La manera de presentar los datos sería reflejando el coste unitario de este material y el número de unidades utilizadas en el caso base.

En la tabla 7.1.6 se muestra el ejemplo de la tabla de costes del informe de la oritavancina (*García-Robles et al., 2016)*.

Tabla 7.1.6. Ejemplo de tabla de comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s						
	Oritavancina Vial 400 mg	Vancomicina Viales 1 g o 500 mg	Linezolid Bolsas perfusión 600 mg (2 mg/ml), comprimidos 600 mg	Teicoplanina Viales 200 mg o 400 mg	Daptomicina Viales 350 mg o 500 mg	Dalbavancina Vial 500 mg
Precio unitario (PVL+IVA)[a]	973,5 €	5,7 € (1 g)	35,8 €(vial) 35,8 € (compr.)	10,75 € (200mg) 21,5 € (400mg)	79,6 € (350 mg) 100 € (500 mg)	483,6 €

Tabla 7.1.6. Ejemplo de tabla de comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s							
		Oritavancina Vial 400 mg	**Vancomicina** Viales 1 g o 500 mg	**Linezolid** Bolsas perfusión 600 mg (2 mg/ml), comprimidos 600 mg	**Teicoplanina** Viales 200 mg o 400 mg	**Daptomicina** Viales 350 mg o 500 mg	**Dalbavancina** Vial 500 mg
Posología		1200 mg en una dosis única mediante perfusión intravenosa	1 g cada 12 horas IV	600 mg cada 12 h tanto vía oral como IV	400 mg IV/ IM (6 mg/kg) /12 h durante 3 dosis y posteriormente cada 24h	IPPBc sin bacteriemia por S. aureus concurrente: 4 mg/kg c/24 horas durante 7-14 días, o hasta la desaparición de la infección. IPPBc con bacteriemia por S. aureus concurrente: 6 mg/ kg c/24h	1000 mg IV la primera semana en dosis única y 500 mg IV la segunda[k]
Coste día		2.920,5 €	11,5 €	71,6 € (IV) 71,6 € (oral)	21,5 €	100 €	103,63 [i]€
Coste tratamiento completo		2.920,5 €	114,5 € (10 días)	859,2 € (IV) 859,2 € (oral) (12 días[b])	215 € (10 días)	1000 € (10 días[b])	1450,8 €
Costes directos asociados[c]	**Nº adm.**	1 adm.	20 adm.	24 adm.	12 adm.	10 adm.	2 adm.
	€ por adm.[d]	17,41 €	348,14 €	417,84 € (IV)	208,92 €	174,1 €	34,82 €
	€ por AFC[e]	0	74,7 € (3 determ.)	0	74,7 € (3 determ.)	0	0
Coste global[f]		2.937,91 €	537,34 €	1.277,04 € (IV) 859,2 € (oral)	498,62 €	1.174,1 €	1.485,62 €

Tabla 7.1.6. Ejemplo de tabla de comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s						
	Oritavancina Vial 400 mg	**Vancomicina** Viales 1 g o 500 mg	**Linezolid** Bolsas perfusión 600 mg (2 mg/ml), comprimidos 600 mg	**Teicoplanina** Viales 200 mg o 400 mg	**Daptomicina** Viales 350 mg o 500 mg	**Dalbavancina** Vial 500 mg
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia[g,h]	**REF.**	**-2.400,57 €**	**-1.660,87 € (IV) - 2.078,71 € (oral)**	**-2.439,29 €**	**-1.763,81 €**	**-1.452,29 €**

[a]Se ha tomado como precio para oritavancina el precio del tratamiento en EEUU (1 vial= 1035$ = 973,5€)

[b]Dosis estimada de daptomicina para un paciente de 70-80 kg (6 mg/Kg).

[c]Costes directos asociados: considerados los costes por administración y la monitorización farmacocinética

[d]Coste de la administración de las dosis IV señaladas (de acuerdo con las tasas públicas de la Comunidad Valenciana, DOCV 5166 de 30-12-2005 actualizado a 24-5-2013, a las que se ha aplicado una tasa de descuento del 3% anual para su actualización a 2016 = 17,41 € por administración).

[e]AFC = análisis farmacocinético. Coste de la monitorización de niveles plasmáticos (de acuerdo con las tasas públicas de la Comunidad Valenciana, DOCV 5166 de 30-12-2005 actualizado a 24-5-2013, a las que se ha aplicado una tasa de descuento del 3% anual para su actualización a 2016 = 24,9 € por determinación).

[f]Suma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados.

[g]Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado

[h]No se ha considerado el coste de la hospitalización porque se asume equivalente para todos los tratamientos.

[i]Se considera la duración del tratamiento de 14 días a efectos del coste por día.

[k]Un reciente ensayo (Dunne MW et al. Clin Infect Dis. (2015)doi: 10.1093/cid/civ982First published online: November 26, 2015) ha demostrado la no inferioridad entre la pauta habitual de dalbavancina (1000 mg IV + 500 mg IV a la semana siguiente) y la dosis única de 1500 mg. Dado que esta última pauta no se encuentra recogida en ficha técnica no se ha tenido en consideración en la tabla, pero la diferencia de costes se vería reducida en una administración, es decir, 17,41 € menos.

Si se dispone del detalle de los costes en la publicación y se consideran de utilidad para el informe se pueden extraer en una tabla similar a la tabla 7.1.7. En esta tabla los ítems que se indican son orientativos, de modo que se incluirán aquellos de los que se disponga información y sean relevantes.

Tabla 7.1.7. Tabla de costes directos sanitarios						
	Coste unitario (€, año)	Medicamento A		Medicamento B		Diferencia de costes (o costes incrementales**)
		Cantidad	Coste * (€)	Cantidad	Coste * (€)	
Costes del medicamento						
Coste adquisición del medicamento						
Coste de preparación						
Coste distribución de farmacia						
Costes de administración						
Coste de administración por enfermería						
Costes de monitorización						
Coste de monitorización para prevenir toxicidad						
Coste de monitorización para asegurar correcta efectividad						
Costes efectos adversos						
Coste medicamentos para prevenir efectos adversos						
Coste del tratamiento de los efectos adversos						
Otros costes asistenciales						
Costes días de hospitalización						
Costes de Hospital de Día						

Tabla 7.1.7. Tabla de costes directos sanitarios						
	Coste unitario (€, año)	Medicamento A		Medicamento B		Diferencia de costes (o costes incrementales**)
		Cantidad	Coste * (€)	Cantidad	Coste * (€)	
Costes pruebas complementarias						
Costes visitas médicas, farmacéuticas, enfermería						
Costes de transporte en ambulancia o medicalizado						
Costes de atención sanitaria domiciliaria						
TOTAL GLOBAL						

Nota: Si el coste para las dos opciones comparadas es el mismo en un ítem, este se pude dejar fuera del análisis ya que no modificará el coste diferencial global. En caso de que se vaya a comparar con otras alternativas puede ser necesario incluir otros costes diferenciales frente a las nuevas alternativas valoradas.
*Calculado como el coste unitario x Cantidad
**Coste de A – Coste de B
Tabla modificada de *Soto Álvarez, 2012*.

Observación 1. Costes unitarios

Los costes unitarios de los medicamentos pueden obtenerse de las fuentes indicadas anteriormente. Otros costes unitarios en España pueden obtenerse de la base de datos de eSalud de Oblikue (requiere suscripción), http://www.oblikue.com/bddcostes, así como de la página web del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en donde figuran los costes por Grupo Relacionados por el Diagnóstico o GRD (http://msssi.gob.es/fr/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm). Las comunidades autónomas suelen disponer también de tasas oficiales publicadas en los boletines oficiales para algunos procesos, lo que puede ser interesante a la hora de llevar a cabo las evaluaciones. La Guía GECOD (*Zozaya et al., 2015*) tiene un anexo con fuentes de información de costes unitarios en nuestro país de gran interés.

Si se dispone de los datos de costes del propio hospital también se podrán usar estos, especialmente cuando el informe se realiza desde el punto de vista del centro hospitalario, indicando siempre la fuente de obtención de los costes.

Observación 2. Tasa de descuento

Es habitual en las evaluaciones económicas del medio sanitario considerar las tasas de descuento tanto para costes como para resultados en salud. En general se acepta que debe aplicarse una tasa del 3% a ambos parámetros, con un rango del 0% y del 5% para el análisis de sensibilidad. El cálculo puede facilitarse mediante la fórmula $VA = VF/(1+Td)^t$, donde VA es el valor actual, VF el valor futuro, Td la tasa de descuento y t el tiempo en años transcurrido. Generalmente se aplica la tasa de descuento para efectos más allá de un año.

Con objeto de simplificar el análisis se puede realizar el análisis basal sin tasa de descuento y analizar el efecto de aplicar la tasa de descuento en el análisis de sensibilidad si va a ser relevante y los efectos se producen en un plazo superior a 2 años.

Observación 3. Costes no sanitarios

Como el punto de vista del análisis de base será el del sistema sanitario o del hospital, en principio no se incluirán costes no sanitarios indirectos (pérdida de productividad del paciente, familiares o cuidadores), otros costes no sanitarios (necesidad de contratar una persona, adaptación de la vivienda, necesidad de vehículo, etc.) ni costes intangibles.

En el caso de que el impacto en los costes no sanitarios sea muy relevante para la elección del tratamiento, se hará también de forma separada el análisis desde el punto de vista de la sociedad incluyendo los costes no sanitarios, siempre y cuando se puedan calcular, al menos de una forma aproximada, o se añadirá un comentario al respecto. Hay que tener presente que la comparabilidad de los resultados con otros estudios en los cuales no se consideran los costes no sanitarios puede ser muy dificultosa.

Observación 4. Horizonte temporal

Es muy importante ajustar el **horizonte temporal** de manera que se capten todos los efectos diferenciales de los tratamientos de acuerdo con datos objetivos y basados en la mejor evidencia posible.

Observación 5. Incertidumbre

Los costes incrementales, del mismo modo que los efectos incrementales, son por definición inciertos.

En este apartado se debe identificar y cuantificar, si es posible, la **incertidumbre** en torno a los costes y a los costes incrementales, ya que debe ser necesariamente tenida en cuenta a la hora de tomar una decisión. El efecto de la incertidumbre en los costes sobre el resultado del coste-efectividad incremental se analizará posteriormente en el análisis de sensibilidad.

7.2. Evaluaciones económicas publicadas

7.2 Evaluaciones económicas publicadas

En este apartado se incluirán las evaluaciones económicas publicadas en la literatura científica acerca del medicamento evaluado, ya sea en forma de artículos (realizados por la industria o por autores independientes) o de informes de evaluación de agencias u organismos relevantes.

Se suele disponer de un elevado número de estudios de evaluación económica en forma de comunicaciones a congresos. Algunos pueden ser interesantes por avanzar resultados, pero en general no han sido revisados por pares y los datos aportados son poco detallados o incompletos, por lo que el sesgo, de existir, es difícil de detectar. Se recomienda no emplearlos en los informes. En casos excepcionales de interés justificado, exponer de forma breve algún resultado global de los mismos que pueda ser orientativo.

7.2.a Búsqueda de evaluaciones económicas publicadas

Incluir un párrafo similar al siguiente:

En fecha xx/xx/xx se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: XXXXXX, YYYY, ZZZZ. Se aplicaron los siguientes filtros para localizar evaluaciones económicas: XXXXXXX (ver anexo de búsqueda disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/index.php?option=com_content&view=article&id=11&Itemid=13). Se dispone de xx estudios farmacoeconómicos publicados de los cuales xx comparan el fármaco evaluado con placebo, xx con el fármaco xx, XX se basan en comparaciones indirectas y XX en modelos. De estos, xx son estudios de coste-utilidad (ref ...) y xx estudios de otro tipo (especificar) (ref ...). XX (ref) fueron realizados en España.

7.2.b Extracción de datos de las evaluaciones económicas publicadas

Utilizar una tabla para cada estudio. En la tabla 7.2.b.1 se muestra un modelo de tabla de extracción de resultados de estudios de evaluación económica.

Tabla 7.2.b.1. Tabla de extracción de datos de una evaluación económica publicada

Referencia:

- Tipo de estudio:
- Fuente de datos: ensayo clínico, estudio observacional,...
- Modelización: Árbol de decisión, modelo de Markov,...
- Perspectiva:
- Población del escenario base (datos clínicos del ensayo X):
- Variables principales de resultado:
- Horizonte temporal:
- Costes incluidos en el estudio:
- Fuente de costes unitarios (GRD, e-Salud,...):
- Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud:
- Valores de utilidad considerados:
- Análisis de sensibilidad:
- Conflicto de intereses:

COSTES (1)	Fármaco A	Fármaco B	Incrementos (2)
Coste del tratamiento con el fármaco (3)	xx €	xx €	Coste incremental del fármaco xx €
Coste total del paciente (4)	xx €	xx €	Coste incremental por paciente xx €
EFECTOS (1)	**Fármaco A**	**Fármaco B**	**Incrementos (2)**
AV	xx AV	xx AV	Incremento AV por paciente xx AV ganados
AVAC	xx AVAC	xx AVAC	Incremento AVAC por paciente xx AVAC ganados
Utilidad calculada (5)	xx	xx	--
RATIO DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL (1)			**RCEI**
Caso base			€ / AV ganado ó € / AVAC ganado
Otros escenarios de interés			€ / AV ganado ó € / AVAC ganado

Se recomienda, en caso necesario, traducir la moneda del estudio original a euros indicando el cambio de cotización empleado y la fecha.
(1) Presentar los datos expuestos en la publicación. Si en las publicaciones se dispone de otro tipo de resultados o evaluaciones, la tabla se adaptará a los mismos. Por ejemplo, si se dispone de AV y AVAC rellenar ambos; si sólo se dispone de AV, eliminar las filas de AVAC y utilidad; si sólo se dispone de otra u otras medidas de efectividad, cambiar estas filas de efectos por las de la variable analizada en el estudio.
(2) Diferencia entre fármaco A y fármaco B
(3) Coste del tratamiento con el fármaco de estudio y con la alternativa presentados en el estudio. Indicar la fuente de estimación de la duración del tratamiento: ensayo clínico (media o mediana, duración tratamiento o SLP), duración modelizada, supuesto, ..
(4) Coste global de los recursos de cada opción presentado en el estudio (coste tratamiento con el fármaco + costes totales de otros recursos)
(5) Relación AVAC/AV

Revisión crítica y aplicabilidad de los estudios farmacoeconómicos publicados

Realizar un breve resumen narrativo del resultado del caso base y presentar los principales resultados derivados del análisis de sensibilidad. Describir si se identifica algún subgrupo que tenga evidencia y relevancia para la toma de decisiones. Si se eligen subgrupos para el análisis ver si existe justificación y está explicada.

SI se trata de un análisis de minimización de costes, en su lugar o de forma adicional se puede incluir una tabla similar a la tabla 7.1.7.

Instrucciones:

Ver estrategia de búsqueda de los estudios publicados en ANEXO: Fuentes de información y búsqueda bibliográfica para el área económica del programa MADRE. Se incluyen filtros de búsqueda propios y de organismos internacionales (disponible en http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/index.php?option=com_content&view=article&id=11&Itemid=13).

El resultado final de los estudios de coste-utilidad en que se comparan dos opciones suele presentarse en forma de ganancias en AVAC, aumento en costes y valor resultante de la RCEI: euros/AVAC ganado. La extracción de datos y la forma de tabularlos facilita su interpretación y la posterior adaptación para realizar nuevas estimaciones en función de cambios en los costes. Es de especial interés para determinar el posible impacto en la RCEI derivada de utilizar diferentes costes del medicamento. Además, este modelo de extracción de resultados permite conocer el peso relativo del coste del medicamento (en general muy alto), sobre el coste total del cuidado del paciente, lo que facilitará la adaptación a nuestro ámbito.

En la tabla 7.2.b.2 se muestra un ejemplo práctico de la tabla de extracción de resultados de un estudio de coste utilidad.

Tabla 7.2.b.2. Ejemplo de tabla de extracción de datos de un estudio de coste utilidad publicado

Ofatumumab. Resultados del caso base del estudio farmacoeconómico presentado por el fabricante al NICE
Extraídas de referencias (a),(b),(c). Ver en pie de tabla.

- **Tipo de estudio:** Coste utilidad.
- **Fuente de datos:** Ensayo clínico Hx-CD20-406.
- **Modelización:** Similar a modelo Markov, basado en transiciones de tres estados: vivo sin progresión, con progresión y muerte. Se asume tratamiento de ofatumumab durante 6 meses, hasta progresión de la enfermedad o muerte.
- **Perspectiva:** NHS.
- **Población del escenario base:** Pacientes con LLC refractaria a fludarabina y alentuzumab. Datos clínicos de 59 pacientes del ensayo Hx-CD20-406 con dicha condición y 25 controles.
- **Variables principales de resultado:** SG y SLP.
- **Horizonte temporal:** 5 años.
- **Costes incluidos en el estudio:** Costes de adquisición de medicamento, administración, monitorización del paciente, técnicas de imagen, pruebas de laboratorio, profilaxis de las infecciones y transfusiones y tratamiento de los eventos adversos.
- **Fuente de costes unitarios:** NHS. Precio del vial ofatumumab 158 libras (1,58 libras/mg).
- **Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud:** 3,5 % en ambos.
- **Valores de utilidad considerados:** 0,65 en pacientes con SLP y 0,47 en pacientes en progresión.
- **Análisis de sensibilidad:** coste reconstitución, asunción tratamiento de 6 meses todos los pacientes, modificación resultados HR, deleción cromosomas 11q y 17p, variabilidad calidad de vida (utilidades 0,777 a 0,428 y 0,540 a 0,279).
- **Conflicto de interés:** Estudio inicial presentado por GSK (a) y revisado por ERG del NICE (b),(c).

COSTES (1)(6)	Farmaco A Ofatumumab	Fármaco B Mejor Cuidado de soporte	Incrementos (2)
Coste del tratamiento con el fármaco estudio original (3)	30.454 £	0 £	Coste incremental del tratamiento con fármaco en estudio original 30.454 £
Coste total del paciente original (4)	38.783 £	4.885 £	Coste incremental por paciente en estudio original 33.898 £
EFECTOS (1)	**Ofatumumab**	**Mejor Cuidado de soporte**	**Incrementos (2)**
AV	1,611 años	0,922 años	Incremento AV por paciente: 0,689 AV ganados

Tabla 7.2.b.2. Ejemplo de tabla de extracción de datos de un estudio de coste utilidad publicado			
AVAC	0,850 AVAC	0,497 AVAC	Incremento AVAC por paciente: 0,353 AVAC ganados
Utilidad media calculada (5)	0,527	0,539	--
RATIO DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL (1)			RCEI
Caso base			Según GSK a precio definido **96.028 £/AVAC ganado** Según GSK a precio Patient Access Scheme **38.421 £/AVAC ganado**
Otros escenarios de interés. Se presentan el rango de valores de ICER obtenido, según valoraciones del ERG del NICE (b,c)			El ERG del NICE concluye que el CEI más plausible se encuentra entre más de **£60.500** y más de **£81.500** por AVAC ganado
(1) Datos expuestos en la publicación del caso base. (2) Diferencia entre fármaco A (ofatumumab) y opción B (Mejor cuidado de soporte) (3) Coste del tratamiento con el fármaco de estudio y del comparador (en este caso no hay fármaco de comparación solo mejor cuidado de soporte y es 0). (4) Coste global de los recursos de cada opción presentado en el estudio (coste tratamiento con el fármaco + costes total de otros recursos) (5) Relación AVAC/AV (6) Se presentan los resultados en libras según las fuentes originales, se recomienda traducirlas a euros según cotización.			
Referencias: (a) NICE: Single technology appraisal. Ofatumumab, (Arzerra) for the treatment of chrionic lymphocytic leukaemia in patients who are refractory to fludarabine and alemtuzumab,28 Jan 2010. Glaxo Smith Klein UK https://www.nice.org.uk/guidance/ta202/documents/chronic-lymphocytic-leukaemia-ofatumumab-manufacturers-submission2 (b) Hoyle M et al. Ofatumumab, (Arzerra) for the treatment of chrionic lymphocytic leukaemia in patients who are refractory to fludarabine and alemtuzumab: a critique of the submission from GSK. Peninsula Technology Assesment Group. Exeter Univ. 6 apr 2010. Com NIHR HTA programe. NICE. Pp 133 https://www.nice.org.uk/guidance/ta202/documents/ofatumumab-arzerra-for-the-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukaemia-in-patients-who-are-refractory-to-fludarabine-and-alemtuzumab-a-critique-of-the-submission-from-gsk2 (c) Issue date: October 2010. NICE technology appraisal guidance 202 Ofatumumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia refractory to fludarabine and alemtuzumab. Single technology appraisal process. https://www.nice.org.uk/guidance/ta202/resources/ofatumumab-for-the-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukaemia-refractory-to-fludarabine-and-alemtuzumab-82600185835717			

Si no se dispone de todos los datos de la tabla, puede ser conveniente reproducir una tabla más simple en el informe de evaluación.

En el apartado de las evaluaciones económicas publicadas, se mostrarán los resultados de las mismas sin adaptación alguna a nuestro ámbito, aunque sí se comentará, como luego se explica, la validez externa o posibilidad de extrapolación.

Si se dispone del detalle de los costes en la publicación y se consideran de interés para el informe se pueden extraer en una tabla similar a la 7.1.7 (*modificada de Soto Álvarez, 2012*). En la tabla 7.2.b.3 se muestra un ejemplo.

Tabla 7.2.b.3. Ejemplo de tabla de extracción de datos de un estudio de minimización de costes publicado

Medicamentos e indicación: Fingolimod frente a natalizumab en 2ª línea del tratamiento de esclerosis múltiple.
Referencia: Crespo C et al. Neurología 2014. Ver pie de tabla.
Costes valorados: Costes farmacológicos, administración y mantenimiento, pruebas complementarias y costes de los brotes.
Modelo: Equivalencia derivada de comparaciones indirectas y del informe GENESIS.
Horizonte temporal: 2 años con descuento del 3% el segundo año.
Perspectiva: SNS.
Fuentes: Bot Plus (Precios medicamento PVL sin IVA, descontando 7,5% del RD 8/2010). Ficha técnica (dosis). Base de datos eSalud (recursos).
Conflicto de intereses: Estudio financiado por Novartis, uno de los autores trabaja en la compañía.

Costes directos sanitarios expresado en euros de 2012 (€)	Coste unitario €	Med. A FINGOLIMOD oral 1 vez al día		Med. B NATALIZUMAB iv 1 vez cada 4 semanas		Diferencia de coste (€)
Escenario base		Cantidad	Coste	Cantidad	Coste	
Costes del medicamento a dos años (-3% segundo año)						
Costes de adquisición del medicamento con descuento del 7,5 %						
Fingolimod 0,5 mg /24h oral	52,86 €	365 x 2		--		
Natalizumab 300 mg/4 semanas	1.514,09 €	--		13 x 2		
Total costes medicamentos			38.587,80 €		39.366,34 €	-778,54 €
Costes de administración y mantenimiento						
Hospital de día (visitas)	181,08 €	1	181,08 €	26	4.708,08 €	
Visita neurólogo	94,81 €	9	853,29 €	9	853,29 €	
Visita enfermería	24,32 €	4	97,28 €	4	97,28 €	
Visita oftalmólogo	94,81 €	1	94,81 €	0	0,00 €	
Visita cardiólogo	94,81 €	1	94,81 €	0	0,00 €	
Total costes administración			1.321,27 €		5.658,65 €	-4.337,38 €

Tabla 7.2.b.3. Ejemplo de tabla de extracción de datos de un estudio de minimización de costes publicado						
Costes de monitorización						
Hemograma	6,22 €	8	49,76 €	8	64,00 €	
Bioquímica perfil general	6,22 €	8	49,76 €	8	64,00 €	
Transaminasas	4,59 €	9	41,31 €	8	72,00 €	
Electrocardiograma	76,02 €	2	152,04 €	0	0,00 €	
Total pruebas complementarias			**292,87 €**		**200,00 €**	**92,87 €**
Costes recidiva						
Costes brotes	3.187,77 €	tasa 0,22	701,31 €		701,31 €	0
Otros costes asistenciales a 2 años						
Costes días de hospitalización	478,40 €	0	0	0	0	0
TOTAL GLOBAL A DOS AÑOS			**40.903,25 €**		**45.926,30 €**	**-5.023,05 €**
Ref: Crespo C, Izquierdo G, García-Ruiz A, et AL. Análisis de minimización de costes entre fingolimod y natalizumab en segunda línea de tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente. Neurologia 2014;29(4):210-7. doi: 10.1016/j.nrl.2013.04.003. Nota: Datos de la tabla extraídos del caso base de la publicación. Se presenta también un análisis de sensibilidad.						

Interpretación: El coste total por paciente para el tratamiento de 2ª línea de esclerosis múltiple remitente recurrente es de 40.903,25 € con fingolimod frente a 45.926,30 € con natalizumab, lo que resulta en un ahorro por paciente de 5.023,05 € (10,9%) a favor de fingolimod

Observación 1. Revisión crítica y aplicabilidad de los estudios farmacoeconómicos publicados

Los estudios farmacoeconómicos publicados se revisarán tanto para valorar la calidad de los estudios en sí mismos (validez interna) y el grado de aplicabilidad de sus resultados a nuestro hospital (validez externa), como para orientar la realización de nuestros propios estudios. Un aspecto importante es también valorar la robustez de los resultados, es decir, estudiar el **análisis de sensibilidad** del estudio.

Observación 2. Validez interna

Existen numerosas listas-guía publicadas para realizar esta valoración, entre las que se recomiendan las siguientes: *Lopez Bastida et al., 2010; Puig-Junoy et al., 2014; Drummond et al.,2005*.

En la página de la Universidad de York (http://www.york.ac.uk/inst/crd/index.htm) se recogen un gran número de evaluaciones publicadas que han sido revisadas críticamente.

De todas las listas guía, la mencionada de Drummond o sus adaptaciones son las de uso más extendido. La comparación entre diferentes listas guía demuestra que influye más en el resultado el evaluador que la lista guía que se utilice.

Tabla 7.2.b.4. Propuesta de lista de verificación breve para la valoración de la calidad de un estudio farmacoeconómico		
Definición del problema de decisión		
		Comentarios
1. Población objetivo	☐SI ☐NO ☐NO SE ☐EN PARTE	
¿El estudio establece claramente la población objetivo?	☐SI ☐NO ☐NO SE ☐EN PARTE	
¿Se identifican subgrupos y están justificados		
2. Comparadores	☐SI ☐NO ☐NO SE ☐EN PARTE	
¿Se identifican todos los comparadores?	☐SI ☐NO ☐NO SE ☐EN PARTE	
¿Se incluye como comparador la opción más apropiada?	☐SI ☐NO ☐NO SE ☐EN PARTE	
¿Se justifica claramente la elección?		
3. Ensayos incluidos/excluidos	☐SI ☐NO ☐NO SE ☐EN PARTE	
¿La estrategia de búsqueda es adecuada y está reportada?	☐SI ☐NO ☐NO SE ☐EN PARTE	
¿Los ensayos seleccionados incluyen los tratamientos comparados?		
4. Medidas de resultados		
¿Se incluyen las medidas de resultados clínicamente más relevantes?	☐SI ☐NO ☐NO SE ☐EN PARTE	
¿Son variables finales?	☐SI ☐NO ☐NO SE ☐EN PARTE	
Si son variables intermedias. ¿Está justificado su uso?	☐SI ☐NO ☐NO SE ☐EN PARTE	
5. Riesgo de sesgo		
¿Se identifica algún riesgo de sesgo?	☐SI ☐NO ☐NO SE ☐EN PARTE	
Si se hace algún ajuste ¿se justifica?	☐SI ☐NO ☐NO SE ☐EN PARTE	
Perspectiva del estudio		
¿Se indica la perspectiva adoptada?		Comentarios
Social	☐SI ☐NO ☐NO SE ☐EN PARTE	
Financiador	☐SI ☐NO ☐NO SE ☐EN PARTE	
Ambas, separadas y diferenciadas	☐SI ☐NO ☐NO SE ☐EN PARTE	
Horizonte temporal		
¿El horizonte temporal es adecuado?	☐SI ☐NO ☐NO SE ☐EN PARTE	Comentarios
Costes aplicados		
¿Se aporta información de los recursos consumidos y los costes incluidos?	☐SI ☐NO ☐NO SE ☐EN PARTE	Comentarios
¿Se ajustan los costes a la perspectiva elegida?	☐SI ☐NO ☐NO SE ☐EN PARTE	
Tipos de evaluación y medidas de resultados		
¿Se justifica y es adecuado el análisis elegido?	☐SI ☐NO ☐NO SE ☐EN PARTE	Comentarios
¿Se presentan de manera adecuada los resultados?	☐SI ☐NO ☐NO SE ☐EN PARTE	
¿Se miden de manera adecuada los resultados?	☐SI ☐NO ☐NO SE ☐EN PARTE	
¿Aplican un umbral para establecer la decisión?	☐SI ☐NO ☐NO SE ☐EN PARTE	

Tabla 7.2.b.4. Propuesta de lista de verificación breve para la valoración de la calidad de un estudio farmacoeconómico		
Tasas de descuentos		
¿Se aplican tasas de descuentos a costes y beneficios?	□SI □NO □NO SE □EN PARTE	Comentarios
Modelos de decisión empleados		
En el caso de que se apliquen técnicas de modelaje ¿se detallan los supuestos del modelo? ¿Son plausibles?	□SI □NO □NO SE □EN PARTE □SI □NO □NO SE □EN PARTE	Comentarios
Tratamiento de la incertidumbre		
¿Se realiza algún análisis de sensibilidad? Si se realiza, ¿es adecuado? ¿Se consideran los aspectos con incertidumbre importantes? ¿Se presentan con detalle los resultados de este análisis?	□SI □NO □NO SE □EN PARTE □SI □NO □NO SE □EN PARTE □SI □NO □NO SE □EN PARTE	Comentarios
Transferibilidad		
¿Pueden aplicarse los costes a nuestro medio? ¿Pueden aplicarse los resultados en salud a nuestro medio?	□SI □NO □NO SE □EN PARTE □SI □NO □NO SE □EN PARTE	Comentarios
Conflicto de intereses		
¿Se indica fuente de financiación? ¿Se declara el conflicto de intereses?	□SI □NO □NO SE □EN PARTE □SI □NO □NO SE □EN PARTE	Comentarios

Observación 3. Validez externa

La validez y, sobre todo, la aplicabilidad a nuestro medio de los estudios farmacoeconómicos publicados suelen ser limitadas, debido a la existencia de diferencias entre países o entre diferentes lugares de un mismo país en cuanto a estrategias terapéuticas, organizaciones sanitarias, utilización de recursos o costes unitarios. La orientación promocional y otros sesgos pueden ser también importantes.

A la hora de poder aplicar los datos del estudio a nuestro entorno es importante que aparezcan los datos desglosados, porque puede ocurrir que se puedan extrapolar algunos datos y otros no, e interesa también que aparezca qué parámetros se han identificado en el análisis de sensibilidad con más impacto en los resultados y por lo tanto en un cambio de decisión. Así se podrá valorar si estos parámetros son similares en nuestra población a los del estudio y, por lo tanto, si se pueden esperar conclusiones similares o no.

En este apartado se tiene que justificar si se cree que se pueden extrapolar los datos a nuestro entorno y por qué, y si se pueden solo extrapolar algunos datos, cuáles y por qué. También se debe valorar si se pueden extrapolar algunos resultados y otros no, por ejemplo que sea posible extrapolar los resultados en salud o calidad de vida pero no los costes.

Algunos aspectos básicos a tener en cuenta para poder asumir hasta qué punto los resultados del estudio son aplicables en nuestro medio:

- Recursos utilizados: valorar si son similares a nuestro medio tanto en los recursos identificados como en la cantidad de éstos.
- Costes unitarios aplicados: tipos y valores monetarios.
- Comparador adecuado.
- Resultados similares en nuestro entorno con el comparador (costes y resultados)
- Perspectiva desde la que se hace el estudio.
- Horizonte temporal
- Tasas de descuento aplicadas tanto a los costes como a los resultados en salud.
- Valores de utilidad aplicados en los diferentes estados de salud.
- Plausibilidad del modelo: árboles de decisión, modelos de Markov, extrapolación de supervivencia.
- Probabilidades aplicadas a los modelos de decisión.
- Valores de umbral monetarios para considerar el tratamiento coste-efectivo.
- Análisis de sensibilidad realizado.

Estos puntos deberán evaluarse para poder determinar la validez y aplicabilidad del estudio farmacoeconómico en nuestro ámbito.

7.3. Evaluación económica de elaboración propia

7.3 Evaluación económica de elaboración propia

En el contexto de esta guía y de la elaboración de informes de evaluación de medicamentos para su posicionamiento en la práctica clínica en el seno de la Comisiones de Farmacia y Terapéutica en general no se dispone del tiempo suficiente para la elaboración de una evaluación económica compleja.

Por ello, lo más probable es que se elabore una evaluación económica sencilla a partir de los datos de evidencia de resultados en salud de los ensayos clínicos publicados y se combine con los datos de los costes, principalmente del tratamiento farmacológico y otros costes asociados de cálculo sencillo, o se adapte una evaluación económica publicada. En este último caso, utilizando generalmente los datos de resultados en salud de la publicación (supervivencia, supervivencia corregida por calidad de vida, etc.) y los costes calculados en nuestro contexto. En ocasiones se pueden utilizar, no obstante, ciertos costes de las evaluaciones publicadas, por ejemplo, el porcentaje de contribución al coste total de los costes no sanitarios, etc.

Hablamos también de evaluación económica de elaboración propia cuando se utilizan parte de datos publicados y parte de datos propios, aunque en ocasiones cabría mejor hablar de una adaptación de una evaluación publicada.

7.3.0 Consideraciones generales y selección del tipo de evaluación económica

Indicar:

a. El **horizonte temporal.**
b. En la tabla 7.3.0.1 recoger las **variables de resultado** de que se dispone y que se van a utilizar posiblemente en la evaluación económica:
   b.1. En el caso de que exista un **análisis de supervivencia** reflejar los resultados que existen publicados y si corresponden a extrapolaciones o no, dar resultados con y sin extrapolación (si los hay o se han podido calcular).
   b.2. En el caso de que existan publicados o se puedan calcular hacer constar los **años de vida ajustados por calidad (AVAC).**
c. Posibles **subgrupos** en cuanto a epidemiología, efectos (eficacia o seguridad) o costes. Presentar las referencias con identificación de subgrupos en la tabla 7.3.0.2 y después se puede añadir una tabla similar a la tabla 7.3.0.1 con los resultados de cada subgrupo que se vaya a analizar.
d. El **tipo de evaluación económica** que se va a realizar justificando la selección.

Tabla 7.3.0.1. Resultados diferenciales de interés entre los tratamientos comparados (se indican aquí los resultados que se pueden utilizar en la evaluación económica)					
	Tratamiento A	Tratamiento B	Diferencia entre A y B y su IC95%	Referencia	Supuestos asumidos
Variable principal del ensayo clínico (indicar variable)					
Variable de resultado en meta-análisis si los hay (indicar variable)					
Supervivencia (años de vida, utilizando o no extrapolaciones)					
Utilidad					
AVAC					

Tabla 7.3.0.2. Subgrupos de interés que se pueden considerar en la evaluación económica							
	Subgrupos	VARIABLE evaluada	Resultados*	Test de interacción (p)**	Pre-especificación de subgrupos***	Plausibilidad biológica	Consistencia
Ref. x	Subgrupo 1				☐ SI ☐ NO	☐ SI ☐ NO ☐ DUDOSO	☐ SI ☐ NO ☐ DUDOSO
	Subgrupo 2				☐ SI v NO	☐ SI ☐ NO ☐ DUDOSO	☐ SI ☐ NO ☐ DUDOSO
Ref. y	Subgrupo 1				☐ SI ☐ NO	☐ SI ☐ NO ☐ DUDOSO	☐ SI ☐ NO ☐ DUDOSO
	Subgrupo 2				☐ SI ☐ NO	☐ SI ☐ NO ☐ DUDOSO	☐ SI ☐ NO ☐ DUDOSO

Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1.
*Si están en valores absolutos, presentarlo también en valores relativos y viceversa.
** Se considera interacción significativa p<0,05, aunque puede considerarse un valor de p<0,1 (*Sun X et al., 2010).*
*** Para que los subgrupos presenten mayor fiabilidad deben estar pre-especificados y no realizados "post-hoc".

En el caso de que no exista ningún estudio comparativo entre dos fármacos y no se pueda hacer una comparación indirecta ajustada, por ejemplo cuando sólo hay estudios de un solo brazo, no se puede realizar una evaluación económica (ni minimización de costes, ni coste-efectividad, ni coste-utilidad). En estos casos, se recomienda, en lugar de realizar la evaluación económica, poner una tabla en la que se presenten los costes y resultados en salud con cada una de las alternativas sin realizar análisis incremental (diferencias de efectos sobre la salud) ni cálculo de coste-efectividad incremental.

Instrucciones

a. **Horizonte temporal**

   La evaluación económica debería incluir los costes y resultados en salud durante el **horizonte temporal** suficiente para incluir los efectos importantes y diferentes entre los dos tratamientos. Además, este horizonte debe ser el mismo para costes y para resultados en salud. Por ejemplo, si como medida de resultado cogemos la supervivencia a 2 años y se trata de un tratamiento continuo, la duración del tratamiento a considerar en la evaluación tiene que ser la media de duración del estudio que da los resultados de supervivencia a 2 años.

b. **Variables de resultado**

   Para el cálculo basal se utilizarán los datos de diferencias en salud obtenidos de los ensayos clínicos o/y los obtenidos de evaluaciones económicas publicadas o informes de evaluación de fármacos que se han evaluado anteriormente y considerado de calidad adecuada y con resultados extrapolables a nuestro entorno.

   Los resultados de eficacia que se van a valorar en nuestro análisis pueden recogerse en una tabla indicando la referencia de la que se han obtenido, así como la variabilidad de la diferencia de efectividades, en forma de IC95% u otras medidas de incertidumbre tanto de la comparación base como de los supuestos asumidos. Se pueden añadir tantas líneas como variables de resultados se consideren importantes y diferentes entre los tratamientos, incluyendo variables no solo de eficacia sino también de seguridad.

   Los datos de eficacia y seguridad generalmente podrán obtenerse de los apartados de eficacia y seguridad del informe de evaluación del medicamento y de otras evaluaciones económicas publicadas.

En general se presentarán los resultados siguiendo los siguientes criterios:

- Son preferibles las variables finales expresadas como supervivencia corregida por calidad de vida (AVAC), y, si no se dispone de ésta, como supervivencia cruda (AV).
- Si no se dispone de las variables expresadas en el punto anterior, y existe una variable que claramente es la más relevante, realizar la evaluación económica con ella. Si esa variable no recoge todos los resultados en

salud relevantes (supervivencia y calidad de vida) otra opción podría ser hacerla con varias de las variables relevantes consideradas.

- Si las alternativas que se están valorando solo se diferencian de manera clínicamente relevante en una de las variables se tomará esa para la evaluación económica.
- Si el resultado principal del estudio pivotal no es la supervivencia, pero ésta puede ser determinada (por ejemplo porque sea un resultado secundario del estudio, o porque haya algún estudio/evaluación de modelización de calidad adecuada que la estime), se realizará la evaluación económica con ambos resultados, la variable principal del ensayo o los ensayos y los datos de supervivencia o supervivencia corregida por calidad de vida estimados en el estudio/informe de calidad.

b.1. Análisis de supervivencia

Dar la media de la supervivencia, si se dispone. De lo contrario dar la mediana y el HR.

La primera opción pasa por **revisar la bibliografía** y buscar si existen modelos de extrapolación de supervivencia con validez interna y externa. Las evaluaciones de agencias, como el NICE, suelen disponer de datos de supervivencia estimados a partir de modelos, ya que tienen acceso al presentado por la industria, su evaluación crítica y el modelo ajustado por ellos mismos. En cualquier caso, es necesario evaluar la validez interna y la validez externa del modelo.

Respecto a la posibilidad de transferencia de los resultados de un país a otro, se asume que los resultados de supervivencia generalmente son extrapolables entre países con un nivel sanitario similar, aunque es necesario comprobarlo. Por otro lado, la mayoría de los modelos se basan en datos de supervivencia de estudios multinacionales.

La segunda opción consiste en hacer un **modelo sencillo** (teniendo claras sus limitaciones).

b.2. Años de vida ajustados por calidad (AVAC)

Los AVAC se calculan como la multiplicación de la supervivencia por un factor que corrige por la calidad de vida al que normalmente se le denomina utilidad.

AVAC = Años de vida (AV) x utilidad (U)

Cuando un paciente pasa por diferentes estados de salud con diferente calidad de vida, también se puede calcular los AVAC totales como:

AVAC = AV1 x U1 + AV2 x U2 + AV3 x U3 +.....+ AVn x Un

A la hora de presentar los resultados, se recomienda la presentación gradual (*López Bastida et al., 2010*) y así lo haremos en la primera tabla. No es necesario rellenar todos los campos, sólo aquellos que tengamos disponibles

o de los que se disponga de evidencia para poder rellenarlos. El paso a AV o AVAC desde una variable intermedia debe estar basado en la evidencia. Es necesario poner la fuente de obtención del dato.

Lo más frecuente es que en las publicaciones científicas que hacen estudios de coste-utilidad den el valor de AVAC ya calculado con la supervivencia y la utilidad. Por tanto, habrá que valorar críticamente si compartimos esos valores de utilidad para nuestros pacientes y si es así tomar los datos de AVAC de la referencia.

En el caso de que no esté disponible el dato de AVAC, o no pueda utilizarse, y haya una estimación de la supervivencia, pueden calcularse los AVAC con los datos de utilidad. Éstos se pueden obtener de la bibliografía en el caso de estar disponibles y ser de calidad (publicaciones o bases de datos, p. ej. la de la Universidad de Tufts disponible en http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/SearchingtheCEARegistry/SearchtheCEARegistry.aspx).

Por ejemplo, en el caso de la evaluación de trastuzumab emtansina (T-DM1), en el ensayo clínico se estimó una mediana de supervivencia de 30,9 meses con T-DM1 y de 25,1 meses con la alternativa (lapatinib + capecitabina). En el informe de NICE se indicó que la utilidad de los pacientes antes de progresar es de 0,78 para T-DM1 y de 0,74 para lapatinib + capecitabina, y que en ambos casos la utilidad tras la progresión era de 0,5. Como en el ensayo se indica el tiempo hasta progresión, podemos calcular los AVAC con cada tratamiento de la siguiente forma:

- AVAC con T-DM1 = (9,6 meses x 0,78) + (21,3 meses x 0,5) = 18,2 meses ajustados por calidad de vida = 1,5167 AVAC.
- AVAC con lapatinib + capecitabina = (6,4 meses x 0,74) + (18,7 meses x 0,5) = 14,1 meses ajustados por calidad de vida = 1,175 AVAC.

Este caso tiene la limitación adicional de que se han utilizado medianas de supervivencia al no disponer de los datos de las medias (ver comentarios anteriores al respecto y observación 1 más adelante).

c. Identificación de subgrupos

La toma de decisiones sobre la evaluación y selección de los tratamientos más adecuados para cada paciente y situación clínica requiere identificar los grupos de pacientes que se beneficiarán en mayor o menor medida del tratamiento recibido. Un subgrupo se define como una subdivisión de la muestra original en la que los pacientes cumplen con alguna característica de interés (ej. edad, gravedad de la enfermedad). Esta característica puede determinar una respuesta terapéutica distinta a la del resto de los pacientes de la muestra o en el caso de coste-efectividad puede determinar un coste diferente.

Si existe algún subgrupo que debe tenerse en cuenta para la evaluación económica y que puede ser de importancia para la toma de decisiones se debe de identificar y especificar los motivos de su elección. Debe considerarse la posibilidad de incluir el gráfico del *forest plot* donde figura la magnitud del efecto en los diferentes subgrupos, si

está disponible en el estudio. Si se realiza un metaanálisis, valorar la heterogeneidad sólo cuando los datos en los subgrupos son independientes (I^2, Q de Cochrane) (*Higgins & Green, 2011).*

Es importante considerar si las diferencias de eficacia que se dan entre los subgrupos son relevantes desde el punto de vista clínico, así como su valoración estadística y los resultados del **test de interacción**. Si los resultados de éste no son significativos no se recomienda realizar la evaluación económica en diferentes subgrupos salvo que la influencia en el resultado de coste-efectividad sea importante, en cuyo caso se analizarán los resultados en los subgrupos indicando la ausencia de test de interacción o que el resultado del mismo es no significativo. Se pueden considerar en la evaluación económica el análisis de subgrupos que no cumplan los criterios anteriores siempre que exista una razón clínica para creer que el coste-efectividad es diferente entre los subgrupos, se describa claramente y se justifique la elección de estos subgrupos.

Los subgrupos identificados solo en el análisis *post hoc* se considerarán únicamente en el análisis de sensibilidad cuando sean muy relevantes clínica o económicamente y no se detecten sesgos o explicaciones alternativas. En estas condiciones hay que ser conscientes del riesgo y la incertidumbre asumidos al utilizar este tipo de información.

Tabla 7.3.0.3. Ejemplo de análisis de subgrupos en el informe de evaluación de trastuzumab emtansina

Referencia	Subgrupos	VARIABLE evaluada	Resultados*	Test de interacción**	Pre-especificación de subgrupos***	Plausibilidad biológica	Consistencia
Verma S et al. N Engl J Med. 2012 Nov 8;367(19):1783-91. (EMILIA)	Enfermedad visceral (N=669)	SG SLP	HR: 0,59 [0,46-0,76] HR 0,55 [0,45-0,67]	No incluido en los estudios (necesario calcularlo) p SG 0,02	x SI □ NO	Dudosa, aunque probable	Los resultados del estudio TH3RESA no muestran estos mismos resultados en SLP (pero estamos hablando de terceras líneas y sin igual diseño)
	Enfermedad no visceral (N=322)	SG SLP	HR 1,5 [0,69-1,61] HR 0,96 [0,71-1,30]		xSI □ NO		

Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1
*Si están en valores absolutos, presentarlo también en valores relativos
** Se considera interacción significativa p<0,05, aunque puede considerarse un valor de p<0,1 (*Sun et al., 2010)*
*** Los subgrupos para que presenten mayor fiabilidad deben estar pre-especificados.

d. Tipo de evaluación económica

El punto clave para elegir cuál es el tipo de estudio económico a realizar cuando se evalúa el nuevo medicamento (ver observaciones 6 y 7) es plantear si disponemos de evidencias de:

1- Equivalencia terapéutica (ausencia de valor terapéutico añadido) respecto al comparador. En este caso plantear análisis de minimización de costes (AMC) para posicionar de forma preferente el medicamento que genere menos impacto presupuestario. Para determinar si las dos alternativas que se comparan son equivalentes en la relación beneficio-riesgo, consultar el apartado correspondiente del programa MADRE 4.0 (Ver observación 7).

2- Mejor relación beneficio-riesgo (presencia de valor terapéutico añadido) respecto al comparador. En este caso plantear estudios de análisis de coste-efectividad (ACE) y si es posible de coste-utilidad (ACU). La mejor forma de expresar los resultados sería como coste-efectividad incremental midiendo los resultados en salud como AVAC, a lo que denominamos análisis de coste-utilidad. Los análisis de coste-utilidad son considerados como un tipo de coste-efectividad en el que se utilizan los AVAC como medida de efectividad.

Observación 1. Análisis de supervivencia y AVAC. Media frente a mediana

Cuando se utilizan datos de supervivencia global (SG), de supervivencia libre de progresión (SLP) o AVAC, la recomendación más extendida en la **literatura es utilizar la media y la diferencia de medias** entre los grupos comparados, siempre que esté disponible, puesto que da una idea más aproximada de la diferencia de las áreas bajo las curvas y, por tanto, del beneficio global en la población. En el análisis coste-efectividad y coste-utilidad se intenta maximizar el bienestar social como suma del bienestar de cada individuo y por eso se busca maximizar la suma de SLP, AV o AVAC en toda la población (para lo que se recomienda usar el valor de la media).

En los ensayos publicados, y frecuentemente en oncología, muchas veces la **media y sus diferencias no están disponibles y se presentan las diferencias de medianas**, que se utilizarán como base para el cálculo de nuestras estimaciones. Es probable que las medias sean superiores a las medianas, aunque como se calculan diferencias entre ellas, éstas pueden ser mayores, menores o iguales a la diferencia de medianas. Para poder calcular las medias de supervivencia se necesitaría el dato de supervivencia de cada uno de los individuos, de lo que no se dispone habitualmente, por lo que es necesario hacer extrapolaciones de las curvas de supervivencia y ser consciente de que se trata de una extrapolación.

Ver también sección "**Variables *"time to event"*. Mediana del tiempo de supervivencia" del programa MADRE 4.0.**

Observación 2. Modelos de extrapolación de supervivencia

Existen diferentes modelos para la extrapolación de las curvas de supervivencia. Algunos de ellos consisten en el ajuste de los datos a una curva (Exponencial, Weibull, Gomperz, log-logistica o log normal) o a modelos más

flexibles y dinámicos. Sin embargo, el modelo más adecuado depende de los datos de los pacientes, y no en todos los casos el mejor modelo es el mismo. Algunas pruebas estadísticas miden el ajuste al modelo, pero normalmente no son suficientes, y hay que valorar también que las estimaciones sean realistas y que podrían darse en la realidad de nuestros pacientes. Para ello, podemos guiarnos por los datos que dispongamos acerca de la evolución de los pacientes, bien sea en nuestro entorno o publicados.

Es difícil que con los datos propios de que disponemos podamos hacer nuestro propio modelo de extrapolación. La mayor parte de los modelos requieren tener acceso a los datos de resultados de cada paciente incluido en el estudio, y generalmente carecemos de acceso a ellos. Existen métodos para realizarlos a partir de la digitalización de las gráficas de supervivencia de los ensayos (*Hoyle & Henley, 2011; Guyot et al., 2012).*

Para hacer un modelo sencillo, se puede asumir que la curva de supervivencia sigue una forma **exponencial.** Ello supone aceptar que la función de riesgo es constante a lo largo del tiempo. Es decir, que la tasa de que un evento ocurra (por ejemplo, que fallezca un paciente, dado que ha sobrevivido en un determinado momento) es constante. El riesgo por tanto es constante a lo largo del tiempo. Imaginemos un HR de 0,5 en un análisis de supervivencia en el que comparamos el nuevo tratamiento frente al tratamiento estándar; esto debe interpretarse como que en cualquier momento el riesgo de fallecer es *un 50% menor* con el nuevo tratamiento respecto al tratamiento estándar, independientemente del momento del tiempo que estemos mirando.

En una curva exponencial la mediana de supervivencia = $\ln 2/ \lambda$, la media es $1/ \lambda$ y la varianza $1/ \lambda^2$. Por lo que si en el análisis de supervivencia se referencia la mediana, podríamos calcular la media. Por ejemplo, si la mediana es 10 años, λ será $\ln 2/10=0{,}0693$ y la media $1/0{,}0693=14{,}43$ años.

El problema puede estar en asumir que la curva de supervivencia realmente sigue esta forma, es decir, asumir que la disminución del riesgo en términos relativos es constante en el tiempo. Sólo si podemos asumir esto, nos serviría esta estimación sencilla.

¿Qué hacer cuando hay cruzamiento de pacientes entre los tratamientos (*crossover*)?

En ocasiones, en el transcurso de un ensayo clínico se producen cruzamientos de pacientes del tratamiento estándar o grupo control al grupo del fármaco nuevo que se está evaluando cuando fallan al tratamiento estándar, de modo que el grupo control se ve en parte beneficiado del nuevo tratamiento a la hora de estimar la supervivencia global. Es decir, si no hubiera habido cruzamiento la diferencia en la supervivencia global entre ambas alternativas sería mayor que la observada y podemos no estar apreciando realmente el beneficio del nuevo tratamiento en esta supervivencia global.

Si no se dispone de datos de cada paciente, es difícil ajustar por este cruzamiento de pacientes. Existen diferentes opciones:

1) Considerar como variable de resultado sólo la SLP, generalmente no afectada por el cruzamiento o mucho menos. Es bueno dar este resultado también, pero no informa de los efectos en SG, que pueden no coincidir con éstos, y además no tenemos un valor de coste-efectividad de referencia para poder comparar con otras estrategias.

2) A veces se trata de paliar este efecto imputando en el análisis de coste-efectividad los costes del nuevo tratamiento a los pacientes que se han cruzado, pero esta estimación de coste-efectividad incremental no tiene porqué coincidir con el coste-efectividad incremental sin cruzamiento. Por ello se prefiere ajustar la supervivencia por el cruzamiento y no incluir los costes de los pacientes que se han cruzado.

3) Ignorar que ha habido cruzamiento (análisis por intención de tratar), lo que en general subestima el beneficio del nuevo tratamiento.

4) Eliminar/censurar los pacientes que se han cruzado (análisis por protocolo); no recomendado, ya que en general los pacientes que se cruzan son diferentes a los que no lo hacen.

5) Usar métodos de ajuste recomendados por algunas agencias evaluadoras como el *inverse probability of censoring weights* (IPCW), *Rank preserving structural failure time model* (RPSFTM), *Iterative parameter estimation* (IPE), métodos de 2 etapas. Son métodos complejos y requieren cierta información respecto a los pacientes para realizarlos. Es bueno conocer sus ventajas y limitaciones para poder evaluar críticamente resultados de evaluaciones en las cuales los utilizan (*Latimer, 2014).* Por ejemplo, si el cambio se produce en más del 90% de los pacientes los resultados pueden ser sesgados con el IPCW si el tamaño de muestra es alrededor de 500 (tamaños habituales en estudios oncológicos, 250 por brazo). Es recomendable en estas situaciones utilizar el análisis por intención de tratar. Jönsson et al. (2014) indican que si existe gran porcentaje de cruce debe utilizarse el *RPSFTM*, mientras que si el tamaño de muestra es amplio y existe abundante información sobre factores de confusión el modelo más apropiado es el de *IPCW.*

Se recomienda hacer análisis por intención de tratar y si el tratamiento presenta un coste-efectividad incremental por debajo del umbral prefijado frente al comparador adecuado, no realizar más análisis. En caso contrario, realizar también un análisis de sensibilidad con la estimación ajustada, si existe publicada y estamos de acuerdo de forma aceptable con los supuestos asumidos para ese ajuste. Si no existe ajuste publicado, hacer solo análisis por intención de tratar para los cálculos, dejar patente la incertidumbre, y analizar también la variable de supervivencia libre de progresión en el análisis de sensibilidad.

Observación 3. Valoración crítica de los valores de utilidad

Para valorar críticamente los valores de utilidad publicados es necesario considerar diferentes aspectos, de los que se indican los más importantes:

- El método por el que se ha medido la calidad de vida debe estar validado y se debe poder dar el resultado en valores de utilidad, en forma de valores de 0 a 1 que luego puedan ser usados para multiplicar por los años de vida para calcular los AVAC.
- El método generalmente recomendado es el EQ-5D (www.euroqol.org), ahora denominado EQ-5D-5L (5 niveles de respuesta por cada ítem que se valora). Los resultados de los cuestionarios son transformados en valores de utilidad con conversiones validadas en cada país.
- Existe también una preferencia de medición de la calidad de vida en pacientes reales que viven la situación cuando se utilizan estos cuestionarios. La muestra debe ser representativa y de características similares a la población en la que lo queremos aplicar.
- Es importante que los cuestionarios se pasen en momentos en el tiempo en que el paciente pasa por las diferentes situaciones que tienen importancia en su evolución y en aquellas que son diferenciales entre tratamientos y que puedan reflejar los cambios de calidad de vida del paciente durante el proceso.
- Otros posibles métodos aceptados de estimación de las utilidades son cuestionarios validados como SF-6D (validado en España), SF-36 o métodos directos de estimación de las utilidades como la lotería estándar o la equivalencia temporal siempre que se hayan realizado en una muestra adecuada.
- Es importante a la hora de extrapolar los resultados a nuestro entorno conocer si nosotros podríamos esperar una calidad de vida similar en nuestra población.

En el Tufts Medical Center (http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/SearchingtheCEARegistry/SearchtheCEARegistry.aspx) puede encontrarse una base de datos de valores de utilidad para diferentes estados de salud de diferentes enfermedades. Sin embargo, son valores muy genéricos y no siempre van a servir para ponderar por la calidad de vida la supervivencia cuando se comparan los efectos de dos tratamientos en una enfermedad.

Observación 4. Fuente de obtención de los datos de AVAC

Las principales fuentes de obtención de datos de AVAC con cada tratamiento son los artículos científicos (generalmente evaluaciones económicas) o informes de evaluación de diferentes organismos (NICE, etc). Generalmente se buscará en las mismas fuentes que para buscar evaluaciones económicas y se evaluarán críticamente como se ha indicado en el apartado 7.2. Puede ser que de una evaluación económica publicada no podamos extrapolar los datos de costes pero que sí aceptemos la extrapolación de datos de AVAC.

Los AVAC son una combinación de supervivencia y utilidades. Evaluar la obtención y extrapolación de datos de supervivencia se aborda en el punto 7.3.0.b y evaluar la fuente de las utilidades se ha abordado más arriba en este mismo apartado.

Una de nuestras principales fuentes de obtención de datos de AVAC es el informe de NICE. Generalmente esta estimación se basa en la extrapolación de curvas de supervivencia y valores de utilidad presentados por el laboratorio. Aunque en ocasiones estas estimaciones son corregidas por NICE, es mucho más frecuente que corrija las estimaciones de la supervivencia que las estimaciones de las utilidades, básicamente porque en muchas ocasiones las utilidades las han medido en una muestra de pacientes y la supervivencia media se ha estimado mediante modelos, ya que en los ensayos no se dispone de la media y es necesario realizar modelos para obtener su estimación.

Observación 5. Subgrupos

Identificación de subgrupos

Un punto clave para realizar el análisis de subgrupos es saber cómo identificarlos y cómo valorarlos. Algunos aspectos a considerar son:

- **Determinar si hay efecto de subgrupo o si se trata de un riesgo basal diferente**. Se recomienda comparar los efectos en términos relativos (ej. RR, OR, HR) ya que suelen permanecer más constantes con diferentes riesgos basales y varían si hay un efecto de subgrupo. Lo efectos medidos en términos absolutos varían en muchas situaciones, lo que dificulta la diferenciación. Si tenemos los resultados en términos absolutos es aconsejable darlos también en relativos, y viceversa, y ver las posibles diferencias. **No obstante, como para el cálculo de la RCEI interesan las diferencias absolutas,** si existen subpoblaciones con diferente diferencia absoluta porque tengan diferente riesgo basal también tendrán que considerarse como diferentes subgrupos a efectos de la evaluación económica.
- **El análisis de subgrupos en los ensayos clínicos aleatorios (ECA) debería estar centrado sobre variables definidas en el momento de la asignación aleatoria.** Esta variable debería ser la más relevante clínicamente y medida de manera adecuada. Si ello no es posible, otra opción es utilizar la variable intermedia más adecuada. Además, deben comunicarse los hallazgos en el contexto de la totalidad del análisis de subgrupos llevado a cabo.
- **Los subgrupos son creíbles si la evidencia disponible (ECA, revisión sistemática) también lo es y no presenta elevado riesgo de sesgo** (p. ej. si en un ECA existe ocultación de la secuencia de aleatorización, está cegado, no hay pérdida de seguimiento, etc.)
- **Se debe considerar el análisis de subgrupos como un rango continuo que va desde lo altamente plausible a lo extremadamente improbable.**

Los análisis de subgrupos tienen como objetivo predecir con mayor precisión qué pacientes se beneficiarán de los tratamientos. Se trata de la aproximación analítica más comúnmente utilizada para examinar la heterogeneidad de los efectos del tratamiento, pero si no se realiza correctamente puede inducir a error. Cuantos más subgrupos se consideren mayor es la probabilidad de encontrar una diferencia significativa sólo por azar. Por otro lado, existiendo diferencias reales entre los subgrupos no se es capaz de identificarlas cuando el tamaño de muestra es pequeño o la diferencia en el efecto de la intervención es de poca magnitud entre ellos.

Para reducir estos errores y no confundir asociaciones que son espurias con verdaderas interacciones, es imprescindible tener en cuenta una serie de requisitos adicionales que deben cumplirse: a) disponer de un número reducido y justificado de subgrupos analizados, pre-especificado antes de realizar el análisis, b) que exista consistencia con los resultados de subgrupos de estudios similares y c) que la relación entre causa y efecto sea acorde con el conocimiento existente ("plausibilidad biológica").

Los criterios para valorar la credibilidad de un análisis de subgrupos deben analizarse en 3 niveles: diseño del estudio, análisis de los datos y contexto general.

Diseño del estudio

- Establecer los subgrupos a priori, previamente a la asignación aleatoria. Rara vez las interacciones entre subgrupos no definidas ni sospechadas a priori son reales y pueden ser influenciadas por características pronósticas desbalanceadas.
- Establecer a priori la dirección del efecto. Un efecto de subgrupo consistente con una dirección pre-especificada incrementará la credibilidad del análisis de subgrupos.
- El número de subgrupos a analizar debe ser limitado, para evitar detectar diferencias significativas inexistentes, sólo por azar. A mayor número de subgrupos mayor riesgo de detectar diferencias que no existen.
- En revisiones sistemáticas de ensayos clínicos con asignación aleatoria, los análisis de subgrupos que consideran subpoblaciones específicas dentro de cada estudio (intraestudio) suelen ser más fiables que los análisis de subgrupos basados en comparaciones entre estudios (interestudios).

Análisis de los datos

- Pruebas estadísticas adecuadas. Un aspecto importante es descartar el azar como causa de las diferencias encontradas entre los subgrupos. Lo ideal es realizar este análisis con *el test de interacción*. Los test de interacción relacionan la diferencia entre dos o más subgrupos y el resultado de interés sin ajustar por otros factores (análisis univariado). Algunos autores consideran que la aproximación más apropiada para valorar los efectos diferenciales del tratamiento entre los subgrupos es el test para el efecto de la interacción entre el tratamiento y las covariables que definen los subgrupos. Tradicionalmente se comprueba si el efecto del tratamiento observado en la muestra global es relativamente homogéneo entre los subgrupos, y

consecuentemente la media del efecto del tratamiento de un ensayo es aplicable a toda la muestra poblacional. Alternativamente, un resultado significativo para el test de interacción implica heterogeneidad en el efecto del tratamiento entre los subgrupos, por lo que el tratamiento puede ser beneficioso para algunos subgrupos pero no para otros. Los test de interacción tienen bajo poder estadístico por lo que, para compensar, el nivel de significación suele ser superior al 5%. La p de interacción se establece por la comparación de los subgrupos, lo que determina si existe o no una interacción estadísticamente significativa entre ellos. En la mayoría de los casos se toma $p<0,05$, aunque puede considerarse un valor de $p<0,1$ (*Sun et al., 2010*).

Si el ensayo clínico no muestra el test de interacción, se puede calcular la probabilidad p de homogeneidad, relacionada con la Q de Cochrane, utilizando calculadoras como la de meta-análisis de supervivencia de CASPe (http://www.redcaspe.org/herramientas/calculadoras) o la de Joaquín Primo, disponible en la web de GENESIS (http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/index.php?option=com_content&view=article&id=46&Itemid=42).

- Demostrar que el efecto del subgrupo es independiente. Cuando se detecta simultáneamente más de un efecto de subgrupo estadísticamente significativo en un estudio, es necesario demostrar que estos efectos son independientes entre sí. Si el efecto continúa siendo estadísticamente significativo una vez que se ajusta por el efecto en los otros subgrupos, es más probable que se corresponda a un efecto real. Para realizar estos análisis se requieren modelos de regresión.

Contexto general

- Magnitud del efecto. El tamaño del efecto debe ser de una magnitud importante, ya que a mayor magnitud mayor credibilidad del análisis de subgrupos. La magnitud debe ser clínicamente relevante.
- Consistencia. La credibilidad del análisis de subgrupos es mayor si el efecto en un subgrupo es replicado en otros estudios de diseño similar. Un hallazgo aislado tendrá menos peso que un resultado consistente con el de otros estudios similares. La consistencia reduce de forma importante el error alfa, es decir, la posibilidad de encontrar diferencias espurias, que en realidad son fruto del azar o de sesgos.
- Comportamiento en resultados relacionados. Un efecto de subgrupo tiene mayor credibilidad si el efecto es consistente en resultados fisiopatológicamente relacionados
- Plausibilidad biológica. La credibilidad es mayor si el efecto de subgrupo tiene un fundamento que lo apoya, especialmente la racionalidad biológica o fisiopatológica. Debe existir una hipótesis plausible para justificar la posible relación causal. Si la hipótesis fue enunciada con anterioridad al estudio, su valor es aún mayor.

Criterios para evaluar la credibilidad del análisis de subgrupos (adaptada de *Sun et al., 2010*):

- Diseño
  - ¿Es la variable del subgrupo una característica medida basalmente o después de la asignación aleatoria?
  - ¿El efecto es sugerido más por las comparaciones intraestudio que por las interestudios? (Para revisiones sistemáticas)
  - La hipótesis ¿se especificó a priori?
  - La dirección del efecto en el subgrupo ¿fue especificada a priori?
  - ¿El efecto de subgrupo fue uno de entre un pequeño número de efectos de subgrupos evaluados?

- Análisis
  - ¿El test de interacción sugiere con baja probabilidad que el efecto de subgrupo se deba al azar?
  - ¿Es el efecto de subgrupo un efecto estadísticamente independiente?

- Contexto
  - ¿El tamaño del efecto del subgrupo es de una magnitud relevante?
  - ¿La interacción del efecto de subgrupo es consistente entre distintos estudios?
  - ¿La interacción del efecto de subgrupo es consistente entre resultados estrechamente relacionados dentro del estudio?
  - ¿Existe evidencia indirecta que apoya la interacción de subgrupo (fundamento biológico)?

Otros puntos importantes a considerar son:

- Análisis de sensibilidad. Para comprender la robustez y cuantificar la incertidumbre de los resultados de los subgrupos, se debe planificar y llevar a cabo un análisis de sensibilidad. En términos de coste-efectividad, el análisis de sensibilidad usando diferentes asunciones puede demostrar la robustez de los hallazgos del análisis de subgrupos.

- Presentación y comunicación del análisis de subgrupos. Se debe comunicar si los subgrupos fueron pre-especificados y dan los resultados de todas las categorías de subgrupos. Las estimaciones puntuales y los intervalos de confianza deben mostrarse con el valor de p del test de interacción. El análisis de subgrupos debe interpretarse de manera apropiada basada en la racionalidad clínica, la fuerza de la evidencia, el número de análisis de subgrupos realizado y la disponibilidad de otros datos de soporte.

La EMA dispone de un borrador de guía sobre la investigación de subgrupos en los ensayos confirmatorios (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/ WC500160523.pdf; acceso febrero de 2014). En las mismas se valora la credibilidad considerando la consistencia y se establece la credibilidad para encontrar un subgrupo con una eficacia clínicamente relevante o una mejora del beneficio/riesgo.

En http://biopharmnet.com/subgroup-analysis-software/ se puede encontrar también una ayuda para cálculos en análisis de subgrupos

Si existe interacción y los criterios se cumplen de forma razonable, es posible considerar los resultados por subgrupos y valorar su aplicabilidad en la práctica clínica. Sin embargo, si el resultado es homogéneo en los subgrupos analizados no tendría sentido considerar los resultados por subgrupos, por lo que el resultado que habría que asignar a los pacientes de los diversos subgrupos es el global del estudio.

Consideraciones de los subgrupos en la evaluación económica

Es recomendable realizar un análisis de subgrupos en la valoración económica cuando existe una justificación clínica para creer que el análisis de coste-efectividad de los medicamentos que se valoran puede variar entre los subgrupos, bien porque varíen los costes o porque varíen los efectos sobre la salud. Es importante que la elección de los subgrupos esté claramente justificada y descrita.

El número de pacientes dentro de cada subgrupo que se espera reciba el tratamiento resulta importante, sobre todo cuando se considera el impacto presupuestario o la elasticidad del precio.

Principios para subgrupos en las evaluaciones económicas

La heterogeneidad del paciente se define como la parte de la variación natural entre pacientes (variabilidad) que puede ser atribuida a las características de estos pacientes. Las características que potencialmente explican la heterogeneidad del paciente incluyen características demográficas (ej. edad, sexo), preferencias (actitud, creencias, tolerancia al riesgo) y/o características clínicas (ej. gravedad de la enfermedad, historia de la enfermedad y perfil genético). Estas fuentes de heterogeneidad pueden tener impacto sobre diferentes parámetros de la evaluación económica: riesgo basal, efectos relativos de los tratamientos, utilidad del estado de salud y utilización de los recursos.

Los resultados de la evaluación económica se presentarán siempre para el total de pacientes y luego para los subgrupos. Los subgrupos identificados en análisis *post hoc* se analizarán junto con el análisis de sensibilidad.

Observación 6. Tipos de evaluaciones económicas

En la figura 7.3.0.1 se muestran los tipos de evaluación económica (*Fraga Fuentes et al., 2014*).

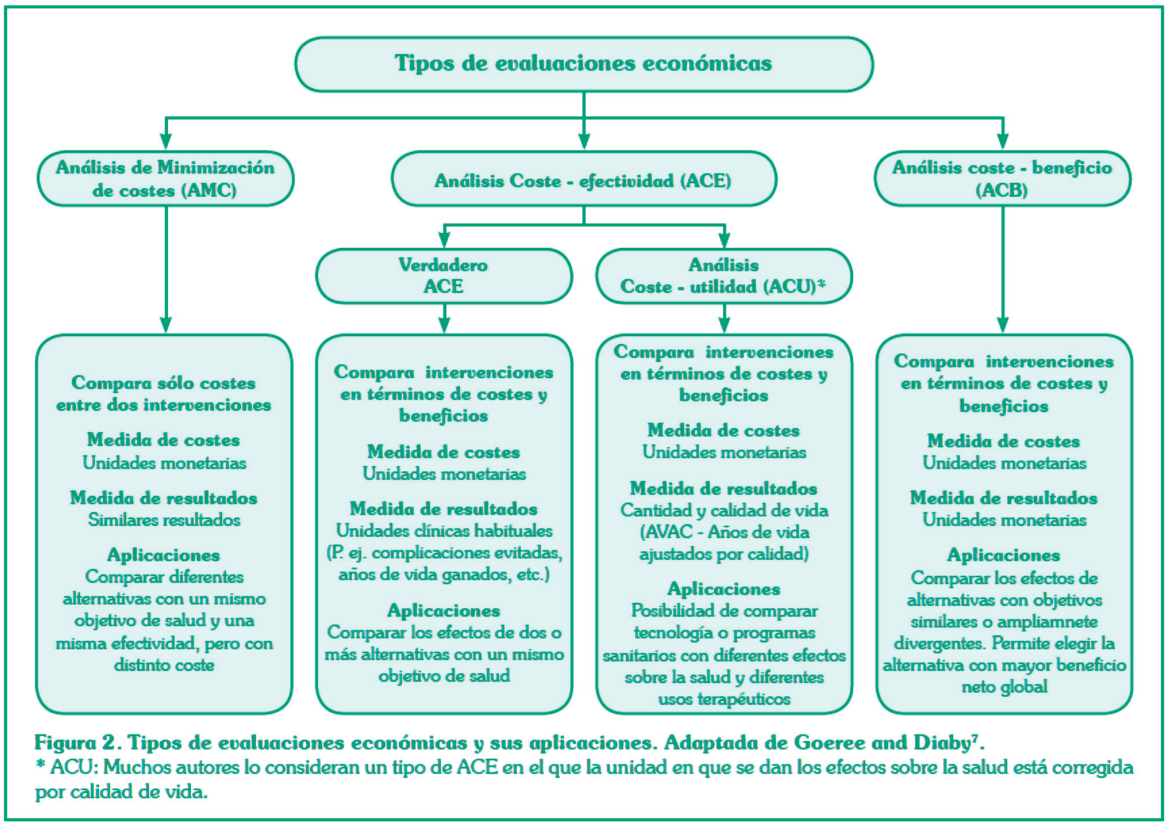


Figura 2. Tipos de evaluaciones económicas y sus aplicaciones. Adaptada de Goeree and Diaby[7].
* ACU: Muchos autores lo consideran un tipo de ACE en el que la unidad en que se dan los efectos sobre la salud está corregida por calidad de vida.

Figura. 7.3.0.1. Tipos de evaluaciones económicas

El análisis de coste-beneficio rara vez se usa en evaluación de intervenciones sanitarias.

Observación 7. Evidencia de equivalencia

Para determinar si las dos alternativas que se comparan son equivalentes en la relación beneficio-riesgo, es importante definir un valor de relevancia clínica, por debajo del cual se considerarán opciones equivalentes. Se recomienda definir los máximos umbrales de beneficio clínico. La definición de valores delta y su interpretación se describen en la publicación de Alegre del Rey et al. (*2014*).

Pueden consultarse detalles en el apartado ***5.2.b.C del programa MADRE*** ("Relevancia clínica de los resultados") y concretamente las instrucciones de los siguientes subapartados:

5.2.b.C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica, en la cual se evalúa la magnitud del efecto, si hay evidencias de superioridad y si ésta es de relevancia clínica.

5.2.b.C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica. Se valora si hay evidencias de equivalencia terapéutica, de acuerdo con los estudios publicados.

5.2.b.C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE). Valorar si son Alternativas Terapéuticas Equivalentes (ATE), de acuerdo con la evaluación propia o con estudios de ATE publicados.

En ocasiones se dispone de estudios de coste utilidad de calidad elevada que han sido publicados por agencias de referencia como NICE, y que parten de la existencia de evidencias de la eficacia comparada de una magnitud muy pequeña y que generan resultados finales de diferencias expresadas en AVAC de una correspondiente magnitud ínfima. En una revisión de 370 estudios de coste utilidad publicados, la mediana de AVAC ganados fue de 0,06 (equivalente a 3 semanas), siendo también muy baja en el subgrupo de estudios con horizontes temporales mayores de 5 años, con 0,12 AVAC ganados (*Wisløff et al., 2014).*

Diversas referencias indican que la diferencia en AVAC que se puede considerar relevante es del orden de 0,25 (*Buyx et al., 2011; Ocana & Tannock, 2011; Ellis et al., 2014)*, aunque estos valores son orientativos y no son constantes en diferentes patologías y expectativas de supervivencia. **En general existe incertidumbre en torno a su estimación y cuando los posibles valores puedan incluir valores relevantes clínicamente y no relevantes clínicamente, habrá que aplicar criterios similares a los de definición de ATE que se comentan en el apartado de eficacia del programa MADRE y en la mencionada referencia de Alegre del Rey et al., (2014).**

La European Society of Medical Oncology (ESMO) en su escala para estratificar la magnitud del beneficio clínico en la terapia oncológica establece unos valores mínimos de relevancia clínica, que depende de si el tratamiento es con intención preventiva o curativa, de la duración de la respuesta en el grupo control y del tipo de variable. La American Society of Clinical Oncology también dispone de una escala de valoración (Schnipper LE et al., 2015). Se recomienda exponer en el informe si se cumplen o no los criterios mínimos de relevancia del beneficio del tratamiento que define ESMO (*Cherny NI et al., 2015).*

7.3.1. Análisis de minimización de costes. Estudios propios

Una vez definida la evidencia de equivalencia terapéutica, se puede realizar un estudio propio de minimización de costes.

La consideración de los costes consta de tres partes fundamentales:

- La identificación de los costes a incluir,
- La medición de las unidades utilizadas de cada recurso.
- La asignación de un valor económico a cada ítem o recurso

Se elegirá la alternativa de menor coste global.

Instrucciones

Cuando la perspectiva del análisis es la del hospital, los costes directos sanitarios a incluir se pueden identificar ya sea porque se tiene información de ensayos clínicos, o porque el sistema de información del propio centro hospitalario proporciona los recursos utilizados.

En cuanto a los costes unitarios, éstos se pueden obtener de la bibliografía o de la gestión económica del propio hospital.

Cuando se realiza el análisis desde la perspectiva del sistema de salud se pueden utilizar fuentes secundarias de costes unitarios, procedentes de bases de datos como por ejemplo:

- eSalud (Oblikue Consulting. http://www.oblikue.com/bddcostes/).
- tarifas oficiales de Grupos Relacionados por el Diagnóstico, GRDs (Ministerio de Sanidad http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/anaDesarrolloGDR.htm
- tarifas regionales y otras (A Sanz. http://www.acmcb.es/files/425-6115-DOCUMENT/Sanz-55-18Feb14.pdf).

Se aconseja partir de la tabla de coste incremental o marginal del apartado *"7.1.1 Costes de la terapia con el medicamento y con las diferentes alternativas"* y la tabla *"7.1.7 de costes directos sanitarios"* del presente informe de evaluación. (Consultar tablas, instrucciones y ejemplos de dicho apartado).

7.3.2. Coste-efectividad. Estudios propios

Se presentará la tabla de **resultados basales (o análisis basal) de coste-efectividad.** Se elegirá la tabla que corresponda según el tipo de variable de resultado seleccionada para el análisis. Para el cálculo basal se utilizará la diferencia de costes del apartado 7.1. Otros posibles precios se utilizarán en el análisis de sensibilidad.

En el caso de que una alternativa sea más efectiva (incluyendo eficacia y seguridad) y más barata indicar que es **dominante**.

Tablas de análisis de coste-efectividad

En todas las tablas, y en general en esta guía, utilizamos los términos efectividad (resultados en el contexto real) o eficacia (resultados en situaciones ideales como los ensayos clínicos), y se incluyen resultados de eficacia y seguridad. En realidad sería más apropiado hablar de resultados en salud, pero se utilizan los términos antedichos porque son los resultados en salud generalmente más utilizados en este tipo de análisis, porque algunas medidas de

efectividad incluyen calidad de vida y resultados de seguridad y porque es la terminología que con más frecuencia vamos a encontrar en la bibliografía para referirnos a estos términos en evaluación económica.

i) Para resultados de eficacia medidos como **variables continuas** (si se dispone de datos de supervivencia en años de vida incluirlos):

Tabla 7.3.2.1. Análisis de coste-efectividad cuando la variable de efectividad es una variable continua

	Variable	Descripción de la VARIABLE evaluada	Eficacia de A	Eficacia de B	Diferencia de eficacia	Coste por paciente con A	Coste por paciente con B	Coste incre-mental	Razón Coste-efectividad incremental (RCEI)
Ref. X	Principal		EA unidades	EB unidades	EA – EB unidades	CA €	CB €	CA-CB €	(CA-CB) / (EA-EB)
	Secundaria 1								
	Secundaria 2								
Ref. Y	Principal								
	Secundaria 1								
	Secundaria 2								

Ref = referencia

Los datos de eficacia se extraen del apartado 5.2 del programa MADRE y variables recogidas en la tabla 7.3.0.1 y los de coste incremental o diferencial del apartado 7.1.

Interpretación si se dispone de resultados de supervivencia (años de vida): Según los datos del estudio/informe xx sobre los años de vida (AV) y la diferencia de costes entre los tratamientos, si se trata a los pacientes con A en lugar de con B costará XX € por cada año de vida ganado por los pacientes.

Interpretación con el resto de variables: Según los datos del estudio/informe xx sobre la eficacia con los tratamientos A y B y la diferencia de costes, si se trata a los pacientes con A en lugar de con B costará XX € obtener una unidad de efectividad (especificar la variable evaluada) adicional para los pacientes.

ii) Para resultados de eficacia medidos como **variables binarias o dicotómicas**:

Tabla 7.3.2.2. Análisis de coste-efectividad cuando la variable de eficacia/seguidad es una variable binaria									
	Variable	Descripción de la VARIABLE evaluada	Eficacia de A	Eficacia de B	NNT	Coste por paciente con A	Coste por paciente con B	Coste incre-mental	Razón Coste-efectividad incremental (RCEI)
Ref. X	Principal		EA unidades	EB unidades	1/(EA – EB)	CA €	CB €	CA-CB €	(CA-CB) x NNT
	Secundaria 1								
	Secundaria 2								
Ref. Y	Principal								
	Secundaria 1								
	Secundaria 2								
Ref = referencia Los datos de eficacia se extraen del apartado 5.2 del programa MADRE y de la tabla 7.3.0.1, y los de coste incremental o diferencial del apartado 7.1									

Interpretación: Según los datos del estudio/informe xx sobre sobre la eficacia de los tratamientos A y B y la diferencia de costes, si se trata a los pacientes con A en lugar de con B costará XX € que un paciente adicional viva, responda, no progrese, no tenga efectos adversos, etc. (especificar la variable evaluada).

Tabla de análisis de coste-efectividad para los diferentes subgrupos

Repetir las tablas anteriores dando por separado los resultados para los diferentes subgrupos

i) en el caso de variables continuas

Tabla 7.3.2.3. Análisis de coste-efectividad en diferentes subgrupos cuando la variable de eficacia es una variable continua									
		Descripción de la VARIABLE evaluada	Eficacia de A	Eficacia de B	Diferencia de eficacia	Coste por paciente con A	Coste por paciente con B	Coste incre-mental	Razón Coste-efectividad incremental (RCEI)
Ref. X	Todos los pacientes		EA unidades	EB unidades	EA – EB unidades	CA €	CB €	CA-CB €	(CA-CB) / (EA-EB)
	Subgrupo 1								
	Subgrupo 2								
Ref. Y	Todos los pacientes								
	Subgrupo 1								
	Subgrupo 2								

ii) en el caso de variables binarias

Tabla 7.3.2.4. Análisis de coste-efectividad en diferentes subgrupos cuando la variable de eficacia/seguridad es una variable binaria									
	Variable	Descripción de la VARIABLE evaluada	Eficacia de A	Eficacia de B	NNT	Coste por paciente con A	Coste por paciente con B	Coste incre-mental	Razón Coste-efectividad incremental (RCEI)
Ref. X	Todos los pacientes		EA unidades	EB unidades	1/(EA – EB)	CA €	CB €	CA-CB €	(CA-CB) x NNT
	Subgrupo 1								
	Subgrupo 2								
Ref. Y	Todos los pacientes								
	Subgrupo 1								
	Subgrupo 2								

Instrucciones

Las tablas permiten presentar la RCEI partiendo de los datos del apartado de eficacia que se han recogido en el punto 7.3.0 y en el apartado 7.1 de coste incremental o diferencial.

En general se presentará el resultado de RCEI según el resultado principal del ensayo pivotal aunque si existe una fuente fiable de obtención de datos de supervivencia en años de vida se puede utilizar esta. Son preferibles las variables finales como supervivencia o supervivencia corregida por calidad de vida (si se dispone de esta última se haría un análisis de coste-utilidad que se explica en el siguiente apartado; si no se dispone de ellas, analizar con la variable más relevante o analizar con varias variables en un análisis de sensibilidad).

El esquema permite presentar en líneas diferentes:

- RCEI de subgrupos
- RCEI procedentes de datos de eficacia de más de un ensayo.

El CEI es el coste que supone el conseguir una unidad de efecto adicional sobre la salud, al cambiar de una alternativa a otra.

Cálculo del coste eficacia incremental

Coste Eficacia incremental = (Coste por paciente de opción A – Coste por paciente de opción B) / (Eficacia de A – Eficacia de B).

En el caso de tener **variables binarias**, habitualmente lo calculamos a partir del NNT y su IC 95%. La eficacia se expresa en probabilidad y no en porcentaje.

NNT = Número de pacientes adicionales que es necesario tratar para obtener una unidad de beneficio adicional = 1/(Eficacia de A – Eficacia de B).

Y la fórmula es equivalente a:

Razón Coste-Eficacia incremental = NNT x (Coste por paciente de opción A – Coste por paciente de opción B)

En la tabla 7.3.2.5 se muestra un ejemplo de coste-efectividad con variables continuas

Tabla 7.3.2.5. Ejemplo de análisis de coste-efectividad cuando la variable de efectividad es una variable continua

	Variable	Descripción de la VARIABLE evaluada	Eficacia de Doc+ADT	Eficacia de ADT	Dif. de eficacia	Coste por paciente con Doc	Coste por paciente sin Doc	Coste incre-mental	Razón Coste-eficacia incremental (RCEI)
Estudio CHAARTED	Principal	SG	57,6 meses	44,0 meses	1,13 años (13,6 meses)	3.196,98 €	-	3.196,98 €	2.829,19€/AVG
Estudio STAMPEDE	Principal	SG	81 meses	71 meses	0,83 años (10 meses)	3.196,98 €	-	3.196,98 €	3.851,78€/AVG

En la tabla 7.3.2.6 se muestra un ejemplo de coste-efectividad con variables binarias

Tabla 7.3.2.6. Ejemplo de análisis de coste-efectividad cuando la variable de efectividad es una variable binaria									
	Variable	Descripción de la VARIABLE evaluada	Eficacia de IR	Eficacia de RP	NNT	Coste por paciente con IR	Coste por paciente con RP	Coste incre-mental	Razón Coste-eficacia incremental (RCEI)
Furman RR	Principal	% SLP a las 24 semanas	93%	46%	2,13	21.739 €[a]	14.360 €	7.379 €	15.717 € por un paciente más libre de progresión a las 24 semanas
	Secundaria 1	% SG al año	92%	80%	8.33	61.591 €[b]	14.360 €	47.231 €	393.434 € por un paciente más vivo al año
	Secundaria 2	Tasa de respuesta global al año	74,5%	14,5%	1,67	61.591 €[b]	14.360 €	47.231 €	78.875 €
IR: Idelalisib + Rituximab; RP: Rituximab + Placebo [a]Coste de 24 semanas de tratamiento [b]coste de un año de tratamiento									

Interpretación: Según los datos de eficacia del ensayo de Furman en LLC y la diferencia de costes entre los tratamientos, si se trata a los pacientes con idelalisib + rituximab en lugar de con rituximab durante 24 semanas, costará 15.717 € que un paciente más esté libre de progresión a la semana 24.

Para conseguir que un paciente más sobreviva al año, el coste adicional durante ese año sería de 393.434 € si se utiliza idelalisib. Con este coste se habrá conseguido que casi 5 pacientes más hayan respondido al año.

En la tabla 7.3.2.7. se muestra un ejemplo de coste-efectividad incremental con **variable continua**, en este caso la supervivencia libre de progresión (SLP) y diferentes escenarios según el comparador.

Para conseguir un paciente más con respuesta global al año, el coste adicional durante ese año sería de 78.875€ si se utiliza idelalisib.

Tabla 7.3.2.7. Ejemplo de análisis de coste-efectividad en diferentes subgrupos cuando la variable de efectividad es una variable continua									
		VARIABLE evaluada	Eficacia de crizotinib	Eficacia del compa-rador	Dif. de eficacia	Coste por paciente con crizoti-nib	Coste por paciente con el comparador	Coste incre-mental	Razón Coste-eficacia incremental (RCEI)
PROFILE 1007. Shaw AT et al., 2013	Crizotinib vs docetaxel o pemetrexed	SLP	0,64 años	0,25 años	0,39 años	36.541 €	7.802 €	28.739 €	73.690 €/ año libre de progresión ganado
	Vs docetaxel (42% de los pacientes)	SLP	0,64 años	0,22 años	0,42 años	36.541 €	1.358 €	35.182 €	83.769 €/ año libre de progresión ganado
	Vs pemetrexed (58% de los pacientes)	SLP	0,64 años	0,35 años	0,29 años	36.541 €	12.468 €	24.073 €	83.010 €/ año libre de progresión ganado

En la tabla 7.3.2.8. se muestra un ejemplo de coste-efectividad incremental con **variable binaria**, y diferentes subgrupos

Tabla 7.3.2.8. Ejemplo de análisis de coste-efectividad en diferentes subgrupos cuando la variable de efectividad es una variable binaria									
Referencia		VARIABLE evaluada a un año	Eficacia de ticagrelor	Eficacia de clopido-grel	NNT	Coste por paciente con ticagrelor en un año	Coste por paciente con clopidogrel en un año	Coste incre-mental	Razón coste-eficacia incremental (RCEI)
PLATO principal Wallentin	Todos los pacientes	Muerte por causas vasc, IM o ictus	9,8%	11,7%	52,6	1083 €	280 €	803 €	42.263 €

Tabla 7.3.2.8. Ejemplo de análisis de coste-efectividad en diferentes subgrupos cuando la variable de efectividad es una variable binaria

Referencia		VARIABLE evaluada a un año	Eficacia de ticagrelor	Eficacia de clopido-grel	NNT	Coste por paciente con ticagrelor en un año	Coste por paciente con clopidogrel en un año	Coste incre-mental	Razón coste-eficacia incremental (RCEI)
Cannon	Subgrupo con estrategia invasiva planificada	Muerte por causas vasc, IM o ictus	9%	10,7%	58,8	1083 €	280 €	803 €	**47.235 €**
James	Subgrupo con estrategia no invasiva planificada	Muerte por causas vasc, IM o ictus	12%	14,3%	43,5	1083 €	280 €	803 €	**34.913 €**
Held	Subgrupo en pacientes con bypasss	Muerte por causas vasc, IM o ictus	10,6%	13,1%	No dif	1083 €	280 €	803 €	---
James	Subgrupo en pac con IR<60ml/min	Muerte por causas vasc, IM o ictus	17,3%	22%	21,3	1083 €	280 €	803 €	**17.085 €**

7.3.3 Coste-utilidad. Estudios propios

En este apartado se utilizarán tablas similares al análisis de coste-efectividad utilizando como medida de resultado en salud los AVAC.

Tabla 7.3.3.1. Análisis de coste-utilidad							
	AVAC con A	AVAC con B	Diferencia de AVAC	Coste por paciente con A	Coste por paciente con B	Coste incremental	Razón Coste-eficacia incremental (RCEI)
Ref. X				CA (€)	CB (€)	CA-CB (€)	(CA-CB) / (AVACA-AVACB)
Ref. Y							

Interpretación: Según los datos del estudio/informe xx sobre los AVAC obtenidos con los tratamientos A y B y la diferencia de costes entre ellos, si se trata a los pacientes con A en lugar de con B cada AVAC adicional que ganan los pacientes costará XX €

Instrucciones

La diferencia de costes la tomaremos del apartado 7.1 y las consideraciones a tener serán las mismas que para un estudio de coste-efectividad (apartado 7.3.2). Los efectos sobre la salud los vamos a medir en AVAC.

En la tabla 7.3.3.2 se muestra un ejemplo usando datos de AVAC del informe del NICE y los costes propios.

Tabla 7.3.3.2. Ejemplo de análisis de coste-utilidad						
AVAC con ipilimumab	AVAC con mejor cuidado de soporte (MCS)	Diferencia de AVAC	Coste por paciente con ipilimumab	Coste por paciente con MCS	Coste incremental	Razón Coste-eficacia incremental (RCEI)
1,5066	0,7043	0,8022	75.285	- €	75.285	93.836 € por AVACganado

Si se van a extraer los datos de un estudio de coste-utilidad publicado y adaptar los costes a nuestro ámbito, además de la tabla 7.3.3.1 se puede dar una tabla similar a la del ejemplo 7.3.3.3 pero siguiendo las siguientes recomendaciones:

1. Identificar los costes directamente asociados al medicamento y de forma desagregada los debidos a otras causas (los no asociados al tratamiento). Si no es posible hacerlo con precisión, tener en cuenta la proporción de coste global atribuible al medicamento respecto a la atribuible al resto de conceptos. En muchas ocasiones

lo atribuible al medicamento es mucho mayor, de manera que es lo que más peso tiene en el cálculo de RCEI adaptado a nuestro ámbito.

2. Incorporar a la tabla los costes del tratamiento debido a los medicamentos, según precio de adquisición en nuestro ámbito (consultar apartado 7.1).

3. Estimar el valor de RCEI por AVAC ganado para nuestro ámbito, transfiriendo los resultados. Dividiendo el incremento del coste global del tratamiento en España por los AVAC ganados o diferencia de AVAC.

Tabla 7.3.3.3. Ejemplo de extracción de datos y adaptación a nuestro ámbito de los resultados del caso base de un estudio publicado
Medicamento e indicación: Ofatumumab en LLC
Referencia estudio farmacoeconómico publicado: (i) NICE: Single technology appraisal. Ofatumumab, (Arzerra) for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia in patients who are refractory to fludarabine and alemtuzumab,28 Jan 2010. Glaxo Smith Kline UK

COSTES (1)	Fármaco A Ofatumumab	Opción B Mejor Cuidado de soporte	Incrementos (2)
Coste del tratamiento con el fármaco en estudio original (3)	30.454 £ (36.545 €)	0 £ (0 €)	Coste incremental de los tratamientos debidos al fármaco en estudio original £30.454 (36.545 €)
Coste del paciente no asociado al tratamiento en estudio original (4)	8.329 £ (9.945 €)	4.885 £ (5.862 €)	Coste incremental por paciente no asociado al tratamiento en estudio original (9) £3.444,00 (4.133 €)
Coste total del paciente original (5)	38.783 £ (46.539 €)	4.885 £ (5.862 €)	Coste incremental por paciente en estudio original 33.899 £ (40.679 €) (9)
Coste del tratamiento con el fármaco en España , dosis del ensayo clínico (6)	19.552 €	0 €	Coste incremental de los tratamientos debidos al fármaco en España 19.552 €
Coste total de paciente en España Ofatumumab medio del EC (7)	29.497 €	5.862 €	Coste incremental por paciente en España 23.635 € (12)
EFECTOS (1)	**Fármaco A Ofatumumab**	**Fármaco B Mejor Cuidado de soporte**	**Incrementos (2)**
AV ganados	1,611 años	0,922 años	Incremento AV por paciente 0,689
AVAC ganados	0,850 AVAC	0,497 AVAC	Incremento AVAC por paciente 0,353 (9)
Utilidad calculada (8)	0,527	0,539	--

Tabla 7.3.3.3. Ejemplo de extracción de datos y adaptación a nuestro ámbito de los resultados del caso base de un estudio publicado
Medicamento e indicación: Ofatumumab en LLC
Referencia estudio farmacoeconómico publicado: (i) NICE: Single technology appraisal. Ofatumumab, (Arzerra) for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia in patients who are refractory to fludarabine and alemtuzumab,28 Jan 2010. Glaxo Smith Kline UK

COSTES (1)	Fármaco A Ofatumumab	Opción B Mejor Cuidado de soporte	Incrementos (2)
RATIO DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL BASE			RCEI
Caso base original			96.016 £/AVAC ganado (115.219 €)
Case base estimación en España			66.955 €/AVAC ganado (11)
RATIO DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL(10) OTROS			
Otros escenarios de interés (10) dosis de ficha técnica			81.824 €/AVAC ganado
Otros escenarios de interés (10) ERG del NICE			60.500 a 81.500 libras/AVAC ganado (72.600 a 97.800 €)

(1) Presentar los datos expuestos en la publicación. Si en las publicaciones se dispone de otro tipo de resultados o evaluaciones, la tabla se adaptará a los mismos. Cambio de moneda empleado: 1 libra = 1,2 euros.
(2) Diferencia entre tratamiento con fármaco A y el fármaco B.
(3) Coste del tratamiento con el fármaco A y B en estudio original y el mismo expresado en euros.
(4) Si no viene especificado en el estudio puede calcularse como la diferencia entre (3) y (5).
(5) Coste global de los recursos de cada opción presentado en el estudio.
(6) Coste del tratamiento con el fármaco A y del tratamiento con el fármaco B en España según la posología y duración del tratamiento (Consultar precios en apartado 7.1). Coste aplicado Ofatumumab vial 1 g: 1112 €, envase 3 viales de 100 mg 333 €.
(7) Es la suma de (4) y (6).Comentar los costes expresados (4) son relevantes y directamente extrapolables a nuestro ámbito, o requieren ajustes importantes.
(8) Relación AVAC/ AV.
(9) Diferencia de AVAC por paciente obtenido en el estudio original.
(10) Por ejemplo los definidos en análisis de sensibilidad ERG, etc.
(11) Dividiendo el coste global en España por el incremento de AVAC.
(12) Diferencia de coste total del paciente en España entre las opciones.

Interpretación: En función del caso base del estudio referencia (i) y del coste diferencial global adaptado a España del tratamiento con ofatumumab comparado con el mejor cuidado de paciente, la relación de coste efectividad incremental estimada es de 66.955 €/AVAC ganado. Para el cálculo se han tomado los precios del medicamento

en España señalados en la tabla y se consideran aceptables la proporción y el valor de los costes no asociados al tratamiento farmacológico descritos en el estudio original publicado. También se ha considerado extrapolable la diferencia de AVAC entre las alternativas.

7.3.4. Análisis de sensibilidad

Independientemente del tipo de evaluación económica que se haya escogido, se debe realizar un análisis de sensibilidad, en el que se compruebe el impacto sobre la RCEI de las variables, los modelos o los supuestos sobre los que exista incertidumbre en el cálculo inicial. Puede presentarse mediante tablas y gráficos como los mostrados a continuación.

Si se han identificado subgrupos relevantes para el posicionamiento, se realizará el análisis de sensibilidad para toda la población y para cada uno de los subgrupos, presentando tantas tablas o gráficos como subgrupos haya.

Tabla 7.3.4.1. Razón coste Eficacia Incremental (RCEI). Análisis de sensibilidad con otras posibles variables, modelos o supuestos

RCEI RESULTADO BASAL	*Indicar aquí el resultado basal del apartado 7.3.2.1, el que sea nuestro resultado principal*		
Variable, modelo o supuesto alternativo	Valor utilizado en el análisis basal	Rango de variación de la nueva variable Medio o probable[1] (mínimo-máximo)	RCEI media o más probable con la nueva variable[1] (mínimo y máximo)
IC95% del resultado			
Coste del fármaco			
Duración de tratamiento			
Número de ciclos de tratamiento (oncología)			
Costes de monitorización			
Otro tipo de coste (ej. con descuentos)			
Incluyendo otros costes			
Eficacia medida como AVG			
Eficacia medida como unidad de efectividad			

Tabla 7.3.4.1. Razón coste Eficacia Incremental (RCEI). Análisis de sensibilidad con otras posibles variables, modelos o supuestos			
RCEI RESULTADO BASAL	*Indicar aquí el resultado basal del apartado 7.3.2.1, el que sea nuestro resultado principal*		
Variable, modelo o supuesto alternativo	Valor utilizado en el análisis basal	Rango de variación de la nueva variable Medio o probable[1] (mínimo-máximo)	RCEI media o más probable con la nueva variable[1] (mínimo y máximo)
Otro modo de extrapolar la supervivencia			
Datos de la variable XXX obtenida de otra fuente			
Si se ajusta por el cruzamiento de pacientes entre los tratamientos			
Considerando otro horizonte temporal			
Aplicando la tasa de descuento			
Peor y mejor escenario posible de todas las variables para el nuevo tratamiento			
[1]Indicar según proceda si es un rango de variación y el valor medio o más probable es el utilizado en el análisis basal. Reflejar aquí solo mínimo y máximo o extremos del intervalo de confianza. Si el valor medio o más probable no se ha utilizado en el análisis basal indicar aquí éste y el intervalo de variación. Si sólo se dispone de un valor indicar ese valor sin intervalo de variación.			

En este apartado se pueden eliminar filas de la tabla si no son relevantes e introducir tantos factores como se considere oportuno, sobre todo aquellos en los que exista una mayor incertidumbre (ver instrucciones).

La tabla puede dividirse en diferentes apartados: análisis univariante (se modifican las variables de una en una), análisis bivariante (se modifican dos variables a la vez), o multivariante (se modifican más de dos variables a la vez, como por ejemplo estudiar el mejor y peor escenario para la terapia evaluada).

Los resultados pueden presentarse también como un diagrama de tornado que permite visualizar fácilmente los factores clave y la variabilidad de la RCEI.

Instrucciones

El análisis de sensibilidad expresa cómo cambian los resultados con respecto a:

1. **La incertidumbre en el valor de las variables o parámetros introducidos en el modelo.**
   - Basados en los IC 95% del NNT, para variables binarias, o en el IC 95% de la variable de resultado para las variables continuas.
   - Costes incrementales calculados con diferentes rangos de dosis. Cuando existen diferentes posibles pautas posológicas, deberán utilizarse para el cálculo basal las dosis utilizadas en el ensayo clínico del que vamos a sacar los datos de resultados de eficacia, porque para esa pauta habremos obtenido los resultados que estamos usando. Si cambian las dosis los resultados pueden cambiar.
   - Cálculos con otros posibles valores o rangos de recursos consumidos diferentes al fármaco.
2. **El uso de otras variables de medida de resultado, de otros métodos o de otros modelos.**
   - Costes incrementales basados en costes con descuentos en lugar de PVL+IVA.
   - Otros costes unitarios de los recursos consumidos.
   - Diferentes formas de medir la efectividad o los resultados en salud.
   - Diferentes modos de extrapolar la supervivencia.
   - Utilización de valores de alguna variable provenientes de otra fuente diferente a la del análisis basal.
   - Inclusión de otros posibles costes no incluidos en el análisis basal.
3. **El uso de otro horizonte temporal**
4. **El cambio en otros supuestos asumidos u otras variables**

Tabla 7.3.4.2. Ejemplo de tabla de análisis de sensibilidad (para crizotinib) con otras posibles variables, métodos o modelos

RCEI RESULTADO BASAL	37.644 €/AVAC ganado		
Variable, método o modelo alternativo	Valor utilizado en el análisis basal	Rango de variación en el nuevo análisis Medio o probable (mínimo-máximo)	RCEI en el nuevo análisis Media o más probable (mínimo y máximo)
Análisis univariante			
Duración del tratamiento con crizotinib	7,7 meses (hasta progresión)	10,5 meses (duración en el ensayo clínico)	51.370 €/AVAC ganado
Estimación de ganancia en AVAC	0,968 (propuesta del fabricante)	0,3-0,7 (análisis sensibilidad ERG)	52.055-121.463 €/AVAC ganado

Tabla 7.3.4.2. Ejemplo de tabla de análisis de sensibilidad (para crizotinib) con otras posibles variables, métodos o modelos			
RCEI RESULTADO BASAL	37.644 €/AVAC ganado		
Variable, método o modelo alternativo	**Valor utilizado en el análisis basal**	**Rango de variación en el nuevo análisis Medio o probable (mínimo-máximo)**	**RCEI en el nuevo análisis Media o más probable (mínimo y máximo)**
Excluyendo otros costes (considerando sólo el coste del fármaco)	1.256 € más con crizotinib	Excluyendo otros costes	36.346 €/AVAC ganado
SLP como variable de resultado	AVAC como variable de resultado	Según EC, diferencia en SLP 4,7 meses (0,39 años)	93.433 €/Año libre de progresión ganado
Análisis bivariante			
Modificando la duración de crizotinib y la ganancia en AVAC simultáneamente	7,7 meses crizotinib AVAC 0,968	10,5 meses crizotinib AVAC 0,3-0,7	71.037 – 165.753 €/AVAC ganado
Análisis multivariante			
Mejor escenario para crizotinib	7,7 meses con crizotinib, con costes diferentes del fármaco, ganancia en AVAC de 0,968	7,7 meses con crizotinib, sin costes diferentes del fármaco, ganancia en AVAC de 0,968	36.346 €/AVAC ganado
Peor escenario para crizotinib	7,7 meses con crizotinib, con costes diferentes del fármaco, ganancia en AVAC de 0,968	10,5 meses con crizotinib, incluir costes adicionales, ganacia en AVAC límite inferior estimado por ERG (0,3)	165.753 €/AVAC ganado

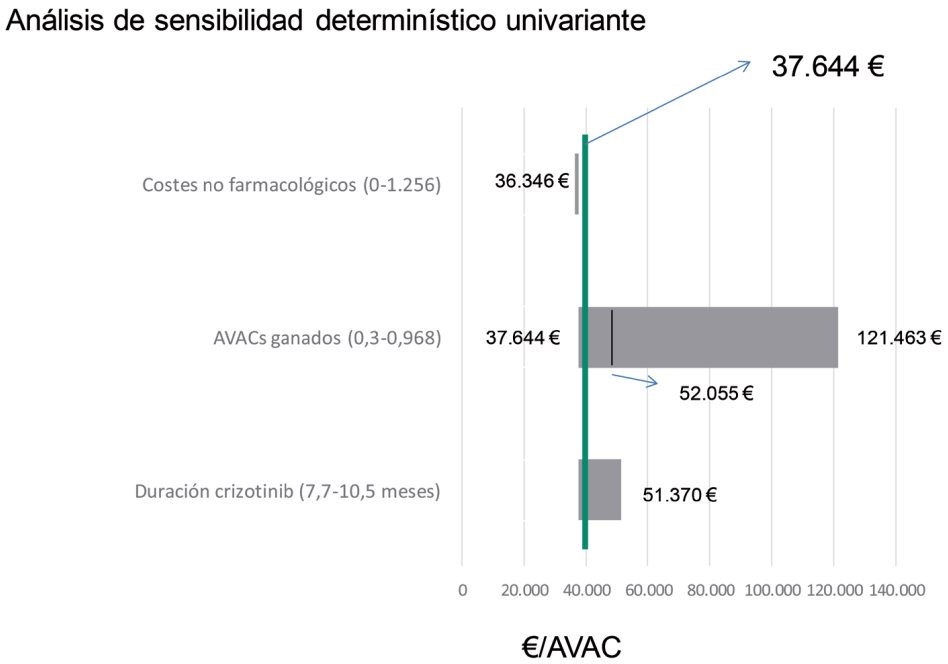


Figura 7.3.4.1. Ejemplo de diagrama de tornado del ejemplo de crizotinib de la tabla 7.3.4.2.

Interpretación: Según la evaluación económica realizada por el fabricante y la adaptación de los costes del medicamento a nuestro medio, si se utiliza crizotinib en lugar de docetaxel en la indicación estudiada, cada AVAC ganado costará 37.644 €. Debido a que existe incertidumbre en ciertos parámetros, como la duración del tratamiento con crizotinib, los AVAC ganados o los costes diferentes al fármaco, esta cifra puede variar de 36.346 a 165.753 €/AVAC ganado. La variable con mayor influencia en la RCEI es la ganancia de AVAC; si ésta fuera de 0,3 AVAC (rango inferior estimado por el ERG del NICE que considera que la evaluación del fabricante tiene importantes deficiencias) la RCEI sería de 121.463 €. Los resultados se han calculado con respecto a docetaxel. Posiblemente, tendríamos RCEI más bajas respecto a pemetrexed.

Observación 1. Tipos de análisis de sensibilidad

Lo más adecuado para analizar el efecto de gran parte de la incertidumbre sería hacer un **análisis de sensibilidad probabilístico**, modificando todas las posibles variables que pueden cambiar a la vez en todo su posible rango de

valores y estimar la curva de aceptabilidad para poder decir qué probabilidad existe de que la RCEI quede por debajo de un valor umbral.

Esto puede ser complicado de llevar a cabo, por lo que al menos deberíamos hacer el **análisis de sensibilidad univariante determinístico**, variando cada variable por separado entre sus posibles valores y así tener una idea de entre qué posibles valores estará el RCEI. Si existen dos variables importantes que afectan a los resultados, se puede realizar un análisis de sensibilidad **bivariante**, variando estas dos variables a la vez. Y además también se puede realizar un análisis de sensibilidad determinístico multivariante analizando el impacto del **mejor y peor escenario** para el medicamento evaluado. Adicionalmente se puede realizar un análisis del valor umbral de alguna variable que pueda hacer variar el RCEI de un medicamento de forma importante para la decisión.

Observación 2. Interpretación del análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad nos indica entre qué posibles valores puede estar la estimación de la RCEI.

La realización de análisis de sensibilidad determinístico asume que todos los posibles valores considerados tengan la misma probabilidad, lo que generalmente no es cierto, ya que los valores extremos en general son menos probables. Si los extremos están por debajo de nuestra disponibilidad a pagar, la incertidumbre es irrelevante porque nuestra decisión va a seguir siendo la misma.

Si algún extremo sobrepasa nuestra disponibilidad a pagar, tomaremos la decisión con incertidumbre, por lo que será necesario determinar qué variable hace que la RCEI sobrepase estos valores y dejarlo explícito en el apartado de conclusiones.

Es importante valorar cómo afecta al resultado de coste-efectividad incremental, y por tanto si la incertidumbre en las variables importantes de eficacia/seguridad y del coste afectarán a la decisión o no. Si la incertidumbre en éstos hace que dependiendo del valor que tomen se decidiría una a cosa u otra se recomienda:

- Revisar si puede recogerse la variable que afecta a la decisión de forma más precisa.
- Reflejar esta incertidumbre en las conclusiones.
- Valorar la posible existencia de subgrupos con diferente conclusión.
- Recomendar la evaluación de resultados, en especial de la variable con incertidumbre que influye en la decisión, y volver a analizar una vez se conozcan más resultados.
- Valorar el impacto presupuestario de la decisión, ser más cautos en decisiones que implican un impacto presupuestario importante y están basados en gran incertidumbre.

7.4. Estimación del impacto presupuestario y de los beneficios esperados en salud

7.4. Estimación del impacto presupuestario y de los beneficios esperados en salud

Los **estudios de impacto presupuestario** de un nuevo medicamento deben informar de las consecuencias financieras que provocará su incorporación sobre el presupuesto de una institución o servicio de salud durante un periodo determinado. Dependerá fundamentalmente de la prevalencia e incidencia de la enfermedad a la que va destinado, del posicionamiento y condiciones de uso del fármaco (que podrá administrarse de manera adicional a las opciones ya existentes o bien sustituir a una o varias de ellas), así como de los costes diferenciales respecto a los tratamientos sustituidos.

El impacto presupuestario se aconseja presentarlo asociado a una estimación de los **beneficios poblacionales esperables en términos de salud** para una población diana definida en un área y nivel asistencial concretos. Se trata de estimar las consecuencias, es decir cuantificar cuántos pacientes se van a beneficiar y qué mejoras en salud vamos a conseguir, si los resultados de eficacia demostrados en los estudios clínicos se traducen en efectividad.

7.4.1. Estimación de la población diana

En función de los escenarios plausibles de posicionamiento del medicamento, se estima el número de pacientes candidatos a recibir tratamiento. Se realiza el cálculo para el escenario principal y para los principales escenarios alternativos. Dado que el proceso de evaluación no está terminado, este apartado deberá ser revisado al finalizar el informe y tener la versión definitiva del posicionamiento y de las condiciones de uso del fármaco, para en su caso revisar las estimaciones.

Siguiendo las instrucciones y las observaciones 1 y 2 (ver más adelante), definir si la estimación de impactos presupuestarios corresponde a tratamientos de duración limitada, en cuyo caso rellenar una tabla similar a la tabla 7.4.1.1, o a tratamientos de larga duración (rellenar una tabla similar a la tabla 7.4.1.2).

a) **Estimación de la población diana en tratamientos de duración limitada**

Tabla 7.4.1.1. Estimación de la población diana en tratamientos de duración limitada	
Fármaco e indicación: **Escenario:** Breve descripción. Especificar si se valora más de uno. **Ámbito y horizonte temporal:** Hospital, Comunidad Autónoma, Área Sanitaria, Estatal. En general el horizonte temporal recomendado es de 1 año. **Estimación:** Resumen del método y referencias principales. A pie de tabla especificar con detalle.	
Ámbito	Hospital, área sanitaria, comunidad autónoma, etc.
0. Población de referencia (habitantes)	N
A. Población con la enfermedad. Especificar % (a) y referencia epidemiológica a pie de tabla.	A = N x a%
B. Población con la enfermedad en el estadío en que se indica el medicamento. Especificar % (b) y referencia epidemiológica a pie de tabla.	B = A x b%
C. Población con las condiciones de uso establecidas. Especificar % (c) que se estima que cumplen las condiciones de uso establecidas.	C = B x c%
D. POBLACION DIANA. Población susceptible de tratamiento dentro de las condiciones de uso (ejemplo accesibilidad); estimar el % (d).	D = C x d%
Observaciones: **Referencias:**	

Incluir breve resumen narrativo:

"La población diana anual de candidatos a tratamiento con xxxxxxxx, en pacientes con xxxxxxx, en xxx línea de tratamiento y en las condiciones de uso xxxxxx, se estima que es de xxx pacientes en el ámbito xxxxxx".

En tratamientos de duración limitada (ej. hepatitis C y nuevos antivirales) con alta prevalencia inicial de pacientes candidatos a tratamiento, cuyo número disminuye en los años sucesivos, la tabla 7.4.1.1 debería repetirse y hacer estimaciones para el primer año y para los sucesivos. El impacto presupuestario se puede entonces presentar por año y acumulado por ejemplo a 3 años o a 5 años.

b) **Estimación de la población diana en tratamientos de duración prolongada o con tasa de reemplazo**

La magnitud de la población diana depende de la incidencia y prevalencia de la enfermedad, que puede **cambiar a lo largo del horizonte temporal**. Se deberá describir y justificar el método de estimación de la población diana en función de la tasa de reemplazo.

En general no se recomienda usar horizontes temporales superiores a 3 años ya que las circunstancias asistenciales y la presencia de nuevas alternativas terapéuticas hacen difícil una estimación fiable a medio y largo plazo. En ocasiones se pueden considerar horizontes más largos, por ejemplo 5 años, detallando los supuestos asumidos que lo justifican.

Tabla 7.4.1.2. Estimación de la población diana en tratamientos de duración prolongada

Fármaco e indicación: Pacientes diana candidatos para el fármaco xxx en la indicación xxx, con duración de tratamiento hasta xxx (ej: progresión de la enfermedad, etc)
Escenario: Breve descripción. Especificar si se considera más de uno.
Ámbito y horizonte temporal: Hospital, Comunidad Autónoma, Área Sanitaria, Estatal. En general el horizonte temporal recomendado es de 3 años (5 años si se justifica).
Estimación: Resumen del método y referencias principales. A pie de tabla especificar con detalle.

	Año 1	Año 2	Año 3
0. Población de referencia (habitantes) (1)	N	N	N
A. Incidencia anual de nuevos casos con la enfermedad. Especificar % (a) y referencia epidemiológica a pie de tabla. (2)	A = N x a%	A = N x a%	A = N x a%
B. Incidencia anual de nuevos casos con estadio de indicación del medicamento b%. Especificar %(b) y referencia epidemiológica a pie de tabla (2)	B = A x b%	B = A x b%	B = A x b%
C. Población con el estadio y las condiciones de uso establecidas. Especificar % (c) que se estima que cumplan las condiciones de uso establecidas y referencia epidemiológica a pie de tabla (2).	C = B x c%	C1 = (C + D) - (E + F) + B x c%	C2 = (C1+D1)-(E1+F1) + (B x c%)
D. Población tratada con otros medicamentos que pasaría a ser tratada con el nuevo medicamento (3)	D	D1	D2
E. Tasa anual de no respuesta %. (Se presupone que solo prosiguen tratamiento los respondedores. A los no respondedores se les retira el tratamiento por ineficacia) (4) Especificar ec% y ed% referencia del ensayo clínico o dato de efectividad. (5)	E= [(C x ec%) + (D x ed%)]	E1= [(C1 x ec%) + (D1 x ed%)]	E2= [(C2 x ec%) + (D2 x ed %)]
F. Tasa anual % (f) de retirada de tratamiento por otras causas (intolerancia, toxicidad, muerte,...). Especificar % (f) y referencias. (6)	F = [(C x f%) + (D x f%)]	F1 = [(C1 x f%) + (D1 x f%)]	F2 = [(C2 x f%) + (D2 x f%)]
G. POBLACION DIANA. **Total pacientes que se estima realmente recibirán tratamiento por año** (7)	G = C + D - 0,5 x (E + F)	G1 = C1 + D1 - 0,5 x (E1 + F1)	G2 = C2 + D2 - 0,5 x (E2 + F2)

Observaciones:
(1) Indicar si a lo largo del horizonte considerado puede cambiar N.
(2) Indicar si a lo largo del horizonte considerado puede cambiar a%, b% o c% (epidemias, implantación nueva técnica que facilite de diagnóstico, …)
(3) El cambio puede ser al total de la población actualmente tratada o un porcentaje constante o un porcentaje incremental gradual o aquellos que cumplan una serie de criterios, valorar todos estos aspectos a la hora de calcular D).
(4) Suponiendo que la tasa anual de respuesta se mantiene constante. En caso de que el % de respuesta varíe gradualmente entre el inicio y las fases más avanzadas del tratamiento, tenerlo en cuenta en la estimación.
(5) ec= % de no respuesta en pacientes que no habían recibido antes el tratamiento alternativo, ed= % de no respuesta en pacientes que han pasado del tratamiento alternativo al nuevo tratamiento. ec y ed pueden ser el mismo valor o diferente.
(6) Si las causas de retirada son variadas pueden desagregarse y añadir a la tabla las filas necesarias. En caso de que el % de retirada por intolerancia, toxicidad, etc, varíe gradualmente entre el inicio y las fases más avanzadas del tratamiento, tenerlo en cuenta en la estimación de los f%.
(7) Asumimos que las pérdidas se dan de media a los 6 meses por lo que se considera la mitad (0,5), si se estima que es más realista otro supuesto cambiar el factor (0,5).
Referencias:

Incluir breve resumen narrativo:

"La población diana de candidatos a tratamiento con xxxxxx, en pacientes con enfermedad xxxxxx en estadio xxxxxx será en el ámbito xxxxx (ej: hospital, comunidad autónoma, estado español) se estima será de xxx pacientes el primer año, aumentando gradualmente hasta xxxx pacientes en un horizonte temporal de x años (ej: 3 años o 5 años)".

En tratamientos de duración prolongada puede presentarse una elevada prevalencia inicial de pacientes candidatos a tratamiento. Este número disminuirá en los años sucesivos en relación a la incidencia de nuevos casos de la enfermedad. Ello se tendrá en cuenta de forma que la "b%" y la "D", pueden ser diferentes (más alta) el año 1 que los años sucesivos.

Instrucciones

Para completar las tablas de cálculo de la estimación diana de n pacientes, seguir el esquema siguiente:

Forma de presentar las estimaciones. La población diana dependerá del ámbito o punto de vista del estudio (hospital, área sanitaria, servicio de salud, estatal) y del horizonte temporal.

Población de referencia (n)

↓

Población con la enfermedad (n)

↓

Población con la enfermedad en el estadío en que se indica el medicamento (n)

↓

Población con las condiciones de uso establecidas (n)

↓

POBLACION DIANA (n)

Criterios a tener en cuenta en la definición del escenario. Conviene especificar:

- **Indicación aprobada** en ficha técnica.
- **Línea de tratamiento** en que se indica el medicamento.
- **Indicación en subgrupos** específicos (Presencia de receptores específicos, condiciones clínicas asociadas a mejor respuesta, gravedad, comorbilidades asociadas, edad, etc...).
- **Indicaciones limitadas** a casos determinados de contraindicación, refractariedad, falta de respuesta o toxicidad al tratamiento previo.
- **Existencia de requisitos específicos** de los pacientes. En general extraídos de las características basales de los pacientes y de los criterios de inclusión y exclusión establecidos en el ensayo clínico de referencia.

Ejemplos de tablas de presentación de cálculos para la estimación de la población diana:

(a) Estimación de la población diana en tratamientos puntuales o de duración limitada

Tabla 7.4.1.3. Ejemplo de estimación de la población diana en tratamientos de duración limitada

Estimación de pacientes candidatos a: Eribulina en cáncer de mama.
Ámbito y horizonte temporal: Estatal y Comunidad Autónoma. Anual
Escenario: En 4ª línea (cáncer de mama localmente avanzado o metastásico que ha recibido 3 o más líneas de tratamiento)
Estimación: Se extrapolan datos epidemiológicos de estudio de la población española (1) y estimaciones de incidencia y % de tratamiento del estudio del NICE, que ofrece información detallada de % de evolución en cada fase de la enfermedad y de las líneas de tratamiento. (2).

Ámbito	España	Comunidad Autónoma A
0. Población de referencia (habitantes)	46,8 millones	1,1 millones
A. Población con la enfermedad. Número anual de mujeres diagnosticadas de cáncer de mama (1)	27.189	639
B. Población con la enfermedad en el estadío en que se indica el medicamento, cáncer de mama invasivo (90%) (2)	27.189 x 90% = 24.470	639 x 90 % = 575
C. Población con las condiciones de uso establecidas.		
C1. Con cáncer de mama invasivo avanzado o metastásico en el momento del diagnóstico (5%) (2)	24.470 x 5 % = 1.224	575 x 5 % = 29
C2. Del resto con cáncer de mama invasivo, un 70 % no mueren antes de progresión de la enfermedad. De éstas un 35% desarrollarán enfermedad avanzada o metastásica (2)	24.470 -1.224 = 23.246 23.246 x 70% = 16.272 16.272 x 35% = 5.695	575 - 29 = 546 546 x 70% = 382 382 x 35 % = 134
C1 + C2. Total mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico. Suma de las que se detectan en el momento del diagnóstico + las que lo desarrollarán a lo largo de la progresión (2)(3)	1.224 + 5.695 = 6.919	29 + 134 = 163
C. Reciben quimioterapia en 1ª línea (61,8%) (2)(4)	6.919 x 61,8% = 4.276	6.919 x 61,8% = 101
D. POBLACION DIANA. Reciben quimioterapia en 3 o más líneas de quimioterapia (16,8% de las que la recibieron en 1ª linea) (2)	**4.276 x 16,8 % = 718**	**101 x 61,8% = 17**

Referencias:
(1) Sanchez MJ et al for the CIBERESP Working Group. Cancer incidence and mortality in Spain, estimates and projections for the periode 1981-2012. Annals of Oncology 2010; 21 (Suppl 3): iii30-iii36.
(2) Eribulin for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer. Costing statement Implementing NICE guidance April 2012 NICE technology appraisal guidance 250. https://www.nice.org.uk/guidance/ta250/resources/costing-statement-424951885
(3) C1+C2: Suma de pacientes con cáncer de mama invasivo avanzado o metastásico en el momento del diagnóstico + pacientes que se estima progresarán a cáncer invasivo avanzado o metastásico posteriormente al diagnostico inicial.
(4) (Ci+C2) x 61,8%

Ejemplo de resumen narrativo:

"La población diana anual de candidatas a tratamiento con eribulina, en pacientes con cáncer de mama invasivo avanzado en el momento del diagnóstico y que han recibido previamente 3 o más líneas de tratamiento, se estima en 718 pacientes en el **estado español y en 17 pacientes en la comunidad autónoma A**".

(b) Estimación de la población diana en tratamientos de duración prolongada o con tasa de reemplazo

Tabla 7.4.1.4. Ejemplo de estimación de la población diana en tratamientos de duración prolongada

Fármaco e indicación: Medicamento xxxxx en enfermedad xxxxx.
Escenario: Pacientes en estadio 1 hasta no respuesta al tratamiento
Ámbito y horizonte temporal: Estatal y horizonte temporal de 3 años
Estimación: Basada en incidencia de nuevos pacientes/año con la enfermedad del 0,021 %, con un 40 % en estadio 1, un 75 % que cumplen las condiciones de uso, con una tasa de respuesta anual del 80% y de retirada de 12%(ref a, b, c, d).

	Año 1	Año 2	Año 3
Población de referencia (habitantes) (1)	N = 46,5 millones	N = 46,5 millones	N = 46,5 millones
A. Incidencia anual de nuevos casos con la enfermedad. a=0,021 % (210/1.000.000 hab) (ref a) (2)	A = N x a% 46,5 x 210 = 10.000 **A = 10.000**	A = N x a% 46,5 x 210 = 10.000 **A = 10.000**	A = N x a% 46,5 x 210 = 10.000 **A = 10.000**
B. Incidencia anual de nuevos casos con estadio de indicación del medicamento b=40% (ref b) (2)	B = A x b% 10.000 x 0,4 = 4.000 **B = 4.000**	B = A x b% 10.000 x 0,4 = 4.000 **B = 4.000**	B = A x b% 10.000 x 0,4 = 4.000 **B = 4.000**
C. Población con el estadio y las condiciones de uso establecidas. c=75% (ref c)(2).	C = B x c% 4.000 x 0,75 = 3.000 **C = 3.000**	C1 = (C + D) - (E + F) + B x c% (3.000+1.000) – (800 + 480) + (4.000 x 0,75) = 5.720 **C1 = 5.720**	C2 = (C1+D1) - (E1 + F1) + B x c%) (5.720 + 500) – (1244 + 746) + (4.000 x 0,75) = 7.230 **C2= 7.230**
D. Población tratada con otro medicamentos que pasaría a ser tratada con el nuevo medicamento (ref d) (3)	D 1.000	D1 500	D2 250
E. Tasa anual de no respuesta e%. Se presupone que solo prosiguen tratamiento los respondedores. A los no respondedores se les retira el tratamiento por ineficacia) (4) Especificar e%. e=20 % tanto para C como para D.(ref e)	E= [(C x ec%) + (D x ed%)] (3.000 x 0,2) + (1000 x 0,2) = 800 **E = 800**	E1= [(C1 x ec%) + (D1 x ed%)] (5.720 x 0,2) + (500 x 0,2) = 1.244 **E1 = 1.244**	E2= [(C2 x ec%) + (D2 x ed %)] (7.230 x 0, 2) + 250 x 0,2) = 1.496 **E2= 1.496**

F. Tasa anual e% de retirada de tratamiento por otras causas (intolerancia, toxicidad, muerte,...). Especificar f%: Intolerancia/ toxicidad 10 % (ref f1) y por exitus un 2% (ref f2), total 12%(5)(6)	F = [(C x f%) + (D x f%)] (3.000 x 0,12) + (1000 x 0,12) = 480 **F = 480**	F1 = [(C1 x f%) + (D1 x f%)] (5.720 x 0,12) + (500 x 0,12) = 746 **F1 = 746**	F2 = [(C2 x f%) + (D2 x f%)] (7.230 x 0,12) + (250 x 0,12) = 898 **F2 = 898**
G. POBLACION DIANA. **Total pacientes que se estima realmente recibirán tratamiento por año** (prevalencia de pacientes en tratamiento) (7)	G = C + D - 0,5 x (E + F) 3.000 + 1.000 – 0,5 x (800 + 480 = 3.360) **G = 3.360**	G1 = C1 + D1 - 0,5 x (E1 + F1) 5.720 + 500 – 0,5 x (1.244 + 746)= 5.225 **G1 = 5.225**	G2 = C2 + D2 - 0,5 x (E2 + F2) 7.230 + 250 – 0,5 x (1.496 + 898) = 6.282 **G2 = 6.283**

Observaciones:
(1) Indicar si a lo largo del horizonte considerado puede cambiar N: En el ejemplo se estima que permanece estable.
(2) Indicar si a lo largo del horizonte considerado puede cambiar a%, b%, c% o d % (epidemias, implantación nueva técnica que facilite de diagnóstico, ...). En el ejemplo se estima que permanecen estables.
(3) El cambio puede ser al total de la población actualmente tratada o un porcentaje constante o un porcentaje incremental gradual o aquellos que cumplan una serie de criterios, valorar todos estos aspectos a la hora de calcular D.
(4) Suponiendo que la tasa anual de respuesta se mantiene constante. En caso de que el % de respuesta varíe gradualmente entre el inicio y las fases más avanzadas del tratamiento, tenerlo en cuenta en la estimación. En el ejemplo se estima que permanece estable.
(5) Si las causas de retirada son variadas pueden desagregarse y añadir a la tabla las filas necesarias. En caso de que el % de retirada por intolerancia, toxicidad, etc, varíe gradualmente entre el inicio y las fases más avanzadas del tratamiento, tenerlo en cuenta en la estimación de los e%.
(6) ec= % de no respuesta en pacientes que no habían recibido antes el tratamiento alternativo, ed= % de no respuesta en pacientes que han pasado del tratamiento alternativo al nuevo tratamiento. ec y ed pueden ser el mismo valor o diferente.
(7) Asumimos que las pérdidas se dan de media a los 6 meses por lo que se considera la mitad (0,5), si se estima que es más realista otro supuesto cambiar el factor (0,5).
Referencias: (a),(b),(c),(d),(e),(f)

Ejemplo de resumen narrativo:

"La población diana de candidatos a tratamiento con el medicamento X, en pacientes con enfermedad Y y condiciones de uso Z se estima que en el estado español, será de 3.360 pacientes el primer año, 5.225 el segundo año y 6.283 el tercer año."

Presentación de resultados de subgrupos.

Siempre que se disponga de evidencia de que existen diferencias en eficacia, seguridad, efectividad o en costes en un determinado subgrupo de pacientes con un impacto significativo sobre la razón coste-efectividad incremental

será necesario presentar el impacto presupuestario desagregado por subgrupos específicos que puedan justificar el posicionamiento del medicamento de una forma selectiva, y por tanto cuando se hayan definido dichos subgrupos se añadirán estos escenarios y se realizarán los cálculos para determinar la población diana para cada uno de ellos.

Siempre que sea posible, los subgrupos utilizados en los estudios de impacto presupuestario deberán coincidir con los subgrupos empleados en el análisis coste-utilidad o coste-efectividad.

Observación 1. Tasa de reemplazo

Se deberá describir y justificar el método de estimación de la población diana. La población diana puede variar a lo largo del tiempo debido al propio tratamiento, por ejemplo, si aumenta el tiempo de tratamiento, si se reduce la velocidad de progresión de la enfermedad o si reduce la mortalidad sin curarla. También debe incluirse la tasa de reemplazo gradual asociada a la difusión de la nueva terapia. Debido a todo esto la evolución temporal de la población diana con o sin el nuevo medicamento puede ser distinta.

Este es un punto clave y uno de los retos más importantes, por la dispersión de fuentes de información, su alcance limitado y la dificultad de identificar los datos epidemiológicos, registros y estudios disponibles para hacer estimaciones con la precisión adecuada.

Se puede evaluar el impacto de diferentes tasas de reemplazo o de introducción en el análisis de sensibilidad.

Observación 2. Fuentes de datos

Indicar en primer lugar los datos de incidencia y prevalencia estimadas de la enfermedad y la de los pacientes que alcanzan el estadio en que podría emplearse el fármaco objeto de evaluación o población diana.

Publicaciones en nuestro ámbito. Deben emplearse estrategias de búsqueda en las bases de datos biomédicas, incluyendo también estrategias de búsqueda de literatura gris (p. ej. tesis doctorales) y en registros o fuentes oficiales a nivel estatal (INE), y a nivel regional o de comunidad autónoma.

Es interesante también consultar con las sociedades científicas de la especialidad correspondiente, que muchas veces publican en sus páginas web estudios epidemiológicos, registros y publicaciones de su ámbito. Las publicaciones de agencias y organismos de otros países encargados de la evaluación de medicamentos y sus estimaciones de base poblacional, que en su totalidad o en parte pueden ser trasladables a nuestro ámbito, constituyen también una importante fuente de datos.

Puede recurrirse también a obtener información de registros y bases de **datos propias del centro hospitalario**, de los servicios de salud de la propia comunidad autónoma, grupos de estudios locales, clínicos expertos, etc. Caso de que se trate de una solicitud de inclusión en la Guía Farmacoterapéutica, hay que tener en cuenta también las estimaciones que el solicitante ha realizado en el **modelo de petición.**

Por último, las compañías farmacéuticas suelen promover estudios y realizar estimaciones del número de pacientes que se tratarán dentro del proceso de introducción en el mercado del nuevo medicamento. Con frecuencia presentan sus proyecciones dimensionadas a nivel de poblaciones de comunidades autónomas. Su conocimiento puede ser muy útil para contrastar con nuestras estimaciones. Deberá tenerse en cuenta el procedimiento de cálculo y los estudios en que se basan por un lado, y por otro si el escenario que plantea la compañía coincide con el posicionamiento terapéutico definido en nuestro escenario principal o en los alternativos.

En el ANEXO: Fuentes de información y búsqueda bibliográfica para el área económica del programa MADRE, pueden verse las principales fuentes de información y las estrategias de búsqueda sistemática recomendadas: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/index.php?option=com_content&view=article&id=11&Itemid=13.

7.4.2 Estudios publicados de impacto presupuestario

Presentar los datos de los análisis de impacto presupuestario publicados en una tabla similar a la 7.4.2.1.

Tabla 7.4.2.1. Análisis del Impacto Presupuestario (AIP). Presentación de resultados de un AIP publicado.

Tema y referencia: xxx
Perspectiva: xxx
Horizonte temporal: xxx años.
Tasa de sustitución del tratamiento actual: xx %
Conflicto de intereses:

	Escenario actual (Tratamientos actuales)	Escenario futuro (Incorporación del Tratamiento nuevo)	Diferencia
	xxxx	xxxx	--
Población total (hab.)			
Población enferma (pac..)			
Población objetivo o diana (pac.)			
Coste global medicamentos en la población diana €			
Otros costes (excluidos medicamentos) en la población diana €			
Coste global enfermedad € en la población diana (1)			**IMPACTO PRESUPUESTARIO: xxx €**

(1) Suma de los dos anteriores
Observaciones:
Referencia:

En un AIP es la perspectiva del financiador sanitario la que debe ser considerada. Además del **coste de adquisición** de los medicamentos, será necesario incluir otros **costes médicos directos** derivados de la atención sanitaria, tales como hospitalizaciones, pruebas complementarias, analíticas, manejo de efectos adversos, recidivas, recaídas, complicaciones, etc. Indicar cuál es la fuente de costes empleada para el medicamento y para el resto de recursos.

Exponer brevemente el resultado y desde un punto de vista crítico, los principales aspectos de validez interna y de aplicabilidad o transferibilidad a nuestro ámbito.

Instrucciones

Extracción de resultados de estudios publicados

Tabla 7.4.2.2. Ejemplo de AIP. Presentación de resultados de un AIP publicado.

Tema y referencia: Dabigatran frente a acenocumarol en FA. Bonet A, et al. Rev Esp Salud Pública 2013; 87:331-342. (1)
Perspectiva: Servicio de Salud.
Horizonte temporal: 1 año.
Tasa de sustitución del tratamiento actual: 100 %
Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener. Estudio sin financiación.

	Escenario actual (Tratamientos actuales)	Escenario futuro (Incorporación del tratamiento nuevo) (c)	Diferencia
	Acenocumarol e INR	Dabigatran 150 mg	--
Población total	237.730 habitantes	237.730 habitantes	0
Población enferma	5.889 pacientes	5.889 pacientes	0
Población objetivo o diana	3.726 pacientes	3.726 pacientes	0
Coste de medicamentos en la población diana (a)	447.092 €	4.456.296 €	+ 4.009.204 €
Otros costes en la población diana (b)	672.663 €	524.929 €	- 147.734 €
Coste global enfermedad	1.119.412 €	4.981.225 €	Impacto presupuestario + 3.861.470 €

(a) Medicamento + INR + enfermería + control hematólogo.
(b) Coste de ictus, hemorragia intracraneal, hemorragia digestiva e infarto de miocardio asociados a cada tratamiento.
(c) Sustitución total del tratamiento actual por el nuevo.
Referencia: (1) Bonet A, Gosalbes V, Ridao-López M, Navarro J, Navarro B y Peiró S. Dabigatran versus acenocumarol para la prevención del ictus en fibrilación atrial. Análisis de Impacto Presupuestario en un departamento sanitario. Rev Esp Salud Pública 2013; 87:331-342.

El AIP presentado debe ser acompañado de una breve evaluación crítica, especialmente en los puntos siguientes:

1. **Validez interna:** Se recomienda revisar el estudio con la lista de verificación diseñada para los AIP en la GAEIP *(Puig-Junoy et al., 2014).*
2. **Validez externa y aplicabilidad**: La transparencia en la descripción de los datos y en las hipótesis seguidas en el modelo es una de las cualidades más destacables para poder juzgar la validez del análisis y si es posible generalizar o transferir sus resultados y conclusiones a otros contextos distintos del original.

Observación 1. Descripción de los escenarios

El AIP publicado debe aportar información sobre la **prevalencia de la enfermedad** y el número o porcentaje de pacientes actualmente tratados con alguna alternativa terapéutica. A continuación debe identificar los tratamientos más empleados actualmente en el manejo de la enfermedad, sean o no farmacológicos, estimando la proporción de pacientes que son tratados con cada uno de ellos, teniendo en cuenta que es posible que haya pacientes que reciban más de un tratamiento.

El **escenario actual** debe describir de forma precisa la combinación de tratamientos antes de que el nuevo medicamento haya sido introducido para la población diana correspondiente.

En el AIP publicado debe constar también la estimación del número de pacientes tratados con el nuevo medicamento en el **nuevo escenario.** Ello depende de las condiciones de la indicación aprobada y de las de su financiación, de la velocidad de adopción y difusión, y de la medida en la que el nuevo medicamento reemplaza otros tratamientos actuales, o se añade de forma complementaria a los mismos.

Observación 2. Puntos clave del análisis de impacto presupuestario (AIP)

Puntos importantes a analizar para determinar si el AIP publicado es adecuado y aplicable a nuestro ámbito:

- **La perspectiva del AIP** (sistema de salud, hospital, presupuesto farmacéutico).
- **La estimación de la población diana** y en su caso la tasa de reemplazo o velocidad de difusión. Debe valorarse y describirse claramente si el tratamiento sustituirá total o parcialmente a las opciones actualmente disponibles o se trata de un tratamiento añadido al estándar habitual. Valorar el volumen y la evolución esperada de la población diana. Para ello, indicar la proporción de población diana que se prevé utilizará el fármaco inicialmente y/o en los primeros 2-3 años de su introducción. Describir si está justificado definir subgrupos de análisis

- **La modelización** y cómo contempla la utilización de los costes y de los resultados en salud.
- **Los costes** de los medicamentos y del resto de recursos incluidos en el AIP. Las variables de impacto escogidas deben proceder de las fuentes con un mayor nivel de evidencia disponible y permitir una evolución del impacto económico del nuevo tratamiento.
- **Análisis de sensibilidad.** Determinar si alguno de los supuestos se aproxima con mayor precisión a la situación y ámbito adecuados.

Observación 3. Estudios de impacto presupuestario de la Industria

Las compañías farmacéuticas suelen disponer de estudios de impacto presupuestario dimensionadas a nivel del hospital o del sistema de salud. En ellas suelen recogerse las tasas de sustitución o reemplazo del medicamento por el nuevo fármaco a lo largo del horizonte temporal. Se suele realizar a partir de las proyecciones de ventas de la compañía que comercializa el medicamento (a considerar siempre que estén debidamente apoyadas en investigaciones de mercado, encuestas o análisis de bases de datos), de lo sucedido con el mismo medicamento en otros países donde se haya comercializado antes, de la extrapolación de la experiencia previa con la difusión de otros medicamentos para la misma indicación, o, en ausencia de mejor información, de datos procedentes de paneles de expertos.

Debido a los intereses comerciales de la compañía deberemos ser cautos en su interpretación, revisando de forma exhaustiva los supuestos en los que se basa el estudio y en su caso incorporarlos en el informe de evaluación mencionando siempre la autoría del mismo.

7.4.3. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud

Las estimaciones de costes se realizan según el ámbito del estudio: hospital, área sanitaria, servicio de salud de una comunidad autónoma o estatal.

7.4.3.1. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud en el hospital

Se partirá de los resultados de coste incremental por paciente estimados en las tablas 7.1.1 y 7.1.7 y de los resultados de eficacia incremental y de datos de NNT obtenidos en el apartado 5.2.a del informe de evaluación según las recomendaciones del programa MADRE.

En caso de variables continuas se puede utilizar una tabla similar a la presentada en la tabla 7.4.3.1.1.

Tabla 7.4.3.1.1. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud anuales en el hospital en el caso de variables de eficacia continuas				
Medicamento e indicación: Variable evaluada y comparador: Escenario y ámbito:				
Nº de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia por paciente entre medicamentos estudiados	Impacto económico	Unidades de eficacia
A	B	D unidades	A x B	A x D
Nota: Pueden añadirse más filas, para expresar los resultados por subgrupos de pacientes o si se restringen las condiciones de uso. En este caso serán diferentes el nº de pacientes, la diferencia de eficacia y por tanto el impacto económico y las unidades de eficacia. Si los subgrupos presentan coste incrementales por paciente diferentes también se debe reflejar y tendrá repercusión en el IP. Importante que haya coherencia entre el horizonte temporal de los costes y los efectos sobre la salud. Referencia:				

Interpretación. Se estima que durante un año serán tratados un total de A pacientes con el nuevo fármaco. El coste adicional para el hospital será de AxB €. El beneficio global que se obtendrá será de AxD (definir variable evaluada en el ensayo pivotal).

En caso de datos de SG o SLP se expresarán preferentemente en años. Cuando la diferencia de tiempo de supervivencia sea muy pequeña (ej. 2 meses u 8 semanas), se expresará en años pero se añadirá una frase tipo: El beneficio global que se obtendrá será de A pacientes que aumentan D (2 meses u 8 semanas) su SG o SLP, cada uno.

En caso de variables binarias se puede utilizar una tabla similar a la tabla 7.4.3.1.2.

Tabla 7.4.3.1.2. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud en el hospital en el caso de variables de eficacia binarias				
Medicamento e indicación: Variable evaluada y comparador: Escenario y ámbito:				
Nº de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico	Unidades de eficacia
A	B	C (IC95%)	A x B	A/C (IC95%)
Nota: Pueden añadirse más filas, para expresar los resultados por subgrupos de pacientes o si se restringen las condiciones de uso. En este caso serán diferentes el nº de pacientes, el NNT y por tanto el impacto económico y las unidades de eficacia. Importante que haya coherencia entre el horizonte temporal de los costes y los efectos sobre la salud. Referencia:				

Interpretación. Se estima que durante un año serán tratados un total de A pacientes con el nuevo fármaco. El coste adicional para el hospital será de AxB €. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio durante ese periodo será de A/C (definir variable evaluada en el ensayo pivotal), pero también podrá ser de xx a xxx (IC95%).

Coste anual adicional para el hospital XXXX

Impacto estimado sobre el presupuesto de los servicios. Servicio de xxxx: Impacto global y sobre % del presupuesto: xxxx

Instrucciones

Criterios para cumplimentar las tablas:

1. Debemos estimar el número de pacientes candidatos al tratamiento durante un periodo definido, que recomendamos que sea de un año. Para ello se parte de la información y registros disponibles, de la estimación realizada en la solicitud de inclusión, junto con las indicaciones y condiciones de uso previstas del nuevo medicamento (ver apartado de estimación de la población diana 7.4.1).
2. Para rellenar el coste incremental consultar apartado 7.1 de coste diferencial (Tablas 7.1.1 y 7.1.7). Podrá incluirse el coste diferencial del tratamiento en estudio y del tratamiento del comparador. Incluir costes directos asociados si se dispone de ellos.
3. Hacer constar el NNT y sus IC95%, en caso de variables binarias extraídos por ejemplo del ensayo clínico pivotal apartado 5.2 del MADRE
4. Diferencia de eficacia en caso de variables continuas (ej. medias o medianas de SG o SLP) extraídas por ejemplo del ensayo clínico pivotal apartado 5.2.a. o de la fuente que se haya usado para la estimación de la efectividad en la evaluación económica.
5. Se trata de recoger en la tabla el beneficio en salud que aporta esa inversión realizada ese año. Se pueden dar diferentes situaciones:
    a. Que el tratamiento tenga una duración limitada (p. ej. menor de un año o en torno a esta duración) pero sus efectos sean a largo plazo, por ejemplo un tratamiento de oncología. En este caso utilizaremos para A el número de pacientes anuales, para B el coste total incremental por paciente y las unidades de eficacia incrementales a largo plazo. Por ejemplo: Se estima que durante un año serán tratados un total de A pacientes con el nuevo fármaco. El coste adicional para el hospital será de AxB €. El beneficio global que se obtendrá será de AxD años de vida o AVAC o A/C pacientes que responden o la unidad que hayamos usado. Se trata de recoger en la tabla el beneficio en salud que aporta esa inversión realizada ese año.
    b. Que el tratamiento tenga una duración continua (p. ej. toda la vida del paciente o más de 3 años). En este caso usaremos el número anual de pacientes, el coste incremental anual, la diferencia en efectos anual

y el impacto económico anual o en eficacia anuales. Por ejemplo: Se estima que durante un año serán tratados un total de A pacientes con el nuevo fármaco. El coste adicional anual para el hospital será de AxB €. El beneficio global anual que se obtendrá será de AxD en la unidad que hayamos usado.

c. Que el tratamiento tenga una duración muy corta y un efecto medido solo a corto plazo (p. ej. un tratamiento antibiótico). En este caso estimaremos el número anual de pacientes, el coste incremental anual, la diferencia en efectos anual y el impacto económico anual o eficacia anuales. Por ejemplo: Se estima que durante un año serán tratados un total de A pacientes con el nuevo fármaco. El coste adicional anual para el hospital será de AxB €. El beneficio global anual que se obtendrá será de AxD (expresado en la unidad que hayamos usado).

Fórmulas para los cálculos a incluir en las tablas:

A x B: Obtenemos el gasto adicional previsto a partir de la introducción del nuevo fármaco,

A/C: Beneficios esperables sobre la salud de los pacientes en caso de variables binarias con IC 95%.

A x D: Beneficios esperables sobre la salud de los pacientes, por ejemplo en un año, en caso de variables continuas.

En ocasiones el impacto estimado se debe realizar por servicios, de interés sobre todo para estimar si puede afectar de forma importante al presupuesto de dicho servicio y tenerlo previsto a nivel del seguimiento presupuestario.

Tabla 7.4.3.1.3. Ejemplo de estimación propia de impacto presupuestario anual y beneficios en salud en el hospital en el caso de variables de eficacia continuas

Medicamento e indicación: Pertuzumab en cáncer de mama metastásico o localmente recurrente no resecable
Variable evaluada y comparador: SG (años de vida) respecto a placebo (1)
Escenario y ámbito: Ámbito hospital (2)

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia
A	B	D unidades	A x B	A x D
5	55.252 €	15,7 meses (1,31 años) de SG	276.260 €	6,55 años de vida

Referencias;
(1) Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. CLEOPATRA Study ESMO 2014
(2) Comisión de Farmacia del Hospital Universitario de Puerto Real. PERTUZUMAB en Cáncer de Mama metastásico o localmente recurrente no resecable Informe actualizado sobre el previo del grupo GÉNESIS de la SEFH Diciembre de 2014 http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm

Interpretación: Se estima que en el hospital xxxx y durante un año serán tratados con pertuzumab en la indicación evaluada un total de 5 pacientes. El coste anual adicional a nivel del hospital será de 276.000 € aproximadamente. El beneficio global que se obtendrá será de 6,55 años de vida adicionales (1,3 años por cada uno de las pacientes tratadas)

Para variables binarias, ver el ejemplo del apartado 7.4.3.3. Obviamente, en el hospital será necesario utilizar datos de número de pacientes locales en lugar de datos a nivel estatal.

Observación 1. Análisis de sensibilidad

Los dos principales aspectos del análisis de sensibilidad a valorar serán las posibles alternativas de **coste de adquisición** del medicamento y las variaciones en la cuantificación de la **población diana** en función de los diferentes escenarios plausibles.

Se empleará para el análisis de sensibilidad el mismo modelo de tabla 7.4.3.1.1 (variables continuas) y del 7.4.3.1.2 (variables binarias), añadiendo tantas filas como sean necesarias para presentar los resultados de los diferentes supuestos considerados en el análisis. Por ejemplo, diferentes estimaciones de la población diana, diferentes costes, diferentes resultados en salud, diferentes combinaciones de esos valores, etc. (ver ejemplo en la tabla 7.4.3.3.5).

Para facilitar los cálculos pueden emplearse tablas auxiliares, como la tabla 7.4.3.1.4 y 7.4.3.1.5, señalando para el análisis de sensibilidad las opciones de mayor interés.

Tabla 7.4.3.1.4. Análisis de sensibilidad. TABLA AUXILIAR DE VARIABILIDAD DE COSTES.
Estimación del coste incremental por paciente en función de costes del tratamiento diversos.

Tipo de coste (1)	Coste adquisición medicamento en estudio (unidad)	Coste adquisición medicamento comparador (unidad)	Coste del tratamiento con el medicamento en estudio	Coste del tratamiento con el comparador	Coste incremental por paciente
Coste a precio notificado	A1 €	B1 €	E1 €	C1 €	E1 – C1 €
Coste a otro precio posible/ofertado	A2 €	B2 €	E2 €	C2 €	E2 – C2 €
Coste ajustado a CEI razonable	A3 €	B3 €	E3 €	C3 €	E3 – C3 €

(1) Seleccionar el tipo de coste y de coste diferencial, que se toma como referente para el análisis de sensibilidad. Consultar tablas apartado 7.1 y los criterios para definir el precio de adquisición del medicamento, especificándolos a pie de tabla. El coste ajustado a un CEI razonable, consultar en apartado 7.5

Tabla 7.4.3.1.5. Análisis de sensibilidad. Tabla auxiliar de variabilidad del impacto poblacional en salud
Estimación de diferentes nº de pacientes candidatos a tratamiento y de distintas eficacias diferenciales. Cálculo de impacto poblacional en salud expresado en variables continuas o binarias (Datos extraídos del apartado 7.3.a)

Variables continuas				
Escenario(4)	Estimación del nº de pacientes candidatos a tratamiento (1)	Variable de eficacia valorada	Eficacia diferencial (2)	Impacto poblacional en salud (Unidades de eficacia)
Indicaciones ficha técnica : xxxx	A1	xxxx	B1	A1 x B1
Escenario principal plausible: xxxx	A2	Xxxx	B2	A2 x B2
Escenario alternativo 1: xxxx	A3	Xxxx	B3	A3 x B3
Escenario alternativo 2: xxxx	A4	xxxx	B4	A4 x B4
Variables binarias				
Escenario(4)	Estimación del nº de pacientes candidatos a tratamiento (1)	Variable de eficacia valorada	NNT (IC95%) (3)	Impacto poblacional en salud (Pacientes con mejoras en salud)
Indicaciones ficha técnica : xxxx	A1	xxxxx	NNT1(IC95%)	A1 / NNT1 (IC 95%)
Escenario principal plausible: xxxx	A2	xxxxx	NNT2(IC95%)	A2 / NNT2 (IC 95%)
Escenario alternativo 1: xxxx	A3	xxxxx	NNT3(IC95%)	A3 / NNT3 (IC 95%)
Escenario alternativo 2: xxxx	A4	xxxxx	NNT4(IC95%)	A4 / NNT4 (IC 95%)

(1) nº de pacientes diana según diferentes escenarios
(2) Eficacia diferencial o incremental por paciente. Para resultados de estudios de variables continuas (AG, AVAC, SLP, SG, otras variables continuas)
(3) NNT para resultados de estudios de variable binarias y sus IC95%
(4) Al incluir los diferentes supuestos de variabilidad, pueden considerarse escenarios en los que sólo varía la estimación del nº de pacientes y se mantenga constante la eficacia diferencial. O bien que se mantenga constante la población de pacientes y varíe la eficacia diferencial, o bien que varíen ambos (nº de pacientes y eficacia diferencial). Señalar los supuestos asumidos en esta tabla e incluir referencias de los estudios de cada escenario.

Ver ejemplos del apartado 7.4.3.3. En el hospital será necesario utilizar datos de costes para el hospital y del número de pacientes en el hospital en lugar de a nivel estatal.

7.4.3.2. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud en atención primaria

Para tratamientos de prescripción al alta en los que el coste más relevante es el de medicamentos de dispensación por receta en atención primaria, se hará una estimación del impacto anual de forma desagregada (impacto en hospital e impacto en atención primaria).

Puede utilizarse la tabla 7.4.3.2.1.

Tabla 7.4.3.2.1. Tabla de estimacion de impacto presupuestario en atención primaria
Medicamento e indicación:
Horizonte temporal:
Definición del escenario X:

ESTIMACION DEL IMPACTO PRESUPUESTARIO Escenario X	Coste de tratamiento del medicamento evaluado por paciente	Coste de tratamiento del comparador por paciente	Coste diferencial por tratamiento por paciente	IMPACTO PRESUPUESTARIO Euros (€)
ATENCION PRIMARIA EN RECETA Euros (€)	B1 € en receta	B2 € en receta	(B1- B2) = B € en receta	De atención primaria: (B1-B2) x A €
POBLACION DIANA en el escenario X	A pacientes			

Interpretación: El impacto presupuestario del medicamento xxxx en la indicación xxxx y el escenario xxxx se estima que será de XXX € en receta de atención primaria y de xxxx en hospital, en un horizonte temporal de x año(s).

Instrucciones

En el hospital se emplearán precios del medicamento según lo establecido en el apartado 7.1. Los precios de los medicamentos en receta se estiman de acuerdo con el PVP ponderado y teniendo en cuenta las diferentes especialidades y las aportaciones de los asegurados. El coste aplicado de los medicamentos en receta de atención primaria se basa en el coste para el sistema público de salud, es decir, restando la aportación que realiza el asegurado. Estos costes, que serán los reales (minusvalorados por descuentos, copagos, etc.), reflejan el valor que corresponde desde la perspectiva del sistema público. Se recomienda exponer cuál es la aportación del asegurado a título informativo.

Si además del precio del medicamento se consideran otros costes asociados directos, se incluirán en la tabla, indicando cuáles son a pie de la misma.

Para la estimación de la población diana deberá tenerse en cuenta, en caso de tratamientos crónicos o de duración larga, que el impacto presupuestario del primer año se irá gradualmente incrementando en la medida que el número de pacientes que inician tratamiento vaya aumentando. Para ello es importante conocer la incidencia anual de nuevos casos de pacientes de la población diana que se incorporan según las instrucciones del apartado 7.4.1.

Para la estimación de beneficios en salud de medicamentos usados en atención primaria es válida la tabla del apartado anterior.

En caso de medicamentos que se emplean tanto con receta como en el hospital y se considere de interés conocer de forma desagregada el impacto presupuestario de cada nivel asistencial, se puede representar en el modelo de tabla 7.4.3.2.2.

Tabla 7.4.3.2.2. Tabla de estimación de impacto presupuestario en hospital y atención primaria
Medicamento e indicación:
Horizonte temporal:
Definición del escenario X:

ESTIMACION DEL IMPACTO PRESUPUESTARIO Escenario X	Coste de tratamiento del medicamento evaluado por paciente	Coste de tratamiento del comparador por paciente	Coste diferencial por tratamiento por paciente	**IMPACTO PRESUPUESTARIO** Euros (€)
ATENCION PRIMARIA CON RECETA Euros (€)	B1 € en receta	B2 € en receta	(B1- B2) = B € en receta	De atención primaria: (B1-B2) x A €
DISPENSACION EN HOSPITAL Euros (€)	B3 € en hospital	B4 € en hospital	(B3 - B4) = B € en hospital	De Hospital: (B3-B4) x A €
TOTAL PRIMARIA + HOSPITAL Euros (€)	B1+ B3	B2 + B4	(B1-B2) + (B3-B4) € global	Global: [(B1- B2) + (B3 - B4)] x A €
POBLACION DIANA en el escenario X	A pacientes			

7.4.3.3. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud a nivel autonómico/estatal

Sólo se cumplimentarán en informes de referencia de GENESIS y en la Comisiones regionales o autonómicas.

De forma similar al punto 7.4.3.1, con el método allí descrito y siempre que se disponga de datos a nivel de grandes áreas sanitarias, a nivel de comunidad autónoma o a nivel nacional, puede realizarse una estimación global del impacto económico de interés para gestores y para la priorización de recursos.

Para variables continuas utilizar la tabla 7.4.3.3.1. En caso de variables binarias utilizar la tabla 7.4.3.3.2.

Tabla 7.4.3.3.1. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento, coste estimado anual y unidades de eficacia en el ámbito de la comunidad autónoma X o del estado español.
Medicamento e indicación:
Variable evaluada:
Escenario:

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia
A	B	D unidades	A x B	A x D

Nota: Pueden añadirse más filas, para expresar los resultados por subgrupos de pacientes o si se restringen las condiciones de uso. En este caso serán diferentes el nº anual de pacientes, la diferencia de eficacia y por tanto el impacto económico anual y las unidades de eficacia. Si los subgrupos presentan costes incrementales por paciente diferentes también se deben reflejar por su repercusión en el IP.
Referencia:

Tabla 7.4.3.3.2. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento, coste estimado anual y unidades de eficacia en el ámbito de la comunidad autónoma X o del estado español.
Medicamento e indicación:
Variable evaluada:
Escenario:

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia
A	B	C (IC95%)	A x B	A/C (IC95%)

Nota: Pueden añadirse más filas, para expresar los resultados por subgrupos de pacientes o si se restringen las condiciones de uso. En este caso serán diferentes el nº anual de pacientes, el NNT y por tanto el impacto económico anual y las unidades de eficacia. Si los subgrupos presentan costes incrementales por paciente diferentes también se deben reflejar por su repercusión en el IP.
Referencia:

Valorar dar también los resultados por millón de habitantes o por 100.000 habitantes, si se considera conveniente.

Instrucciones

Ver instrucciones en apartado 7.4.3.1. Igualmente para la estimación del impacto en salud y la interpretación y de análisis de sensibilidad.

Tabla 7.4.3.3.3. Ejemplo de estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud anuales en España en el caso de variables de eficacia continuas

Medicamento e indicación: Cabozantinib en cáncer medular de tiroides
Variable evaluada y comparador: SLP respecto a placebo (1)
Escenario y ámbito: Como ITK 1ª línea. Ámbito estatal (2)

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
A	B	D unidades	A x B	A x D
22-38	72.206 €	7,2 meses (0,6 años de vida libres de progresión)	1.588.532-2.743.828 €	13,2-22,8 años libres de progresión

Referencias;
(1) Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2013; 31(29):3639-46.
(2) Rodríguez Camacho JM, Clopés Estela A, Martínez Bautista MJ, Flores Moreno S. Cabozantinib en cáncer medular de tiroides. Octubre 2015. Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH MADRID: SEFH (ed.), [2016]. http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm

Interpretación: Se estima que a nivel estatal y durante un año serán tratados con cabozantinib en cáncer medular de tiroides un total de 22 a 38 pacientes. El coste anual adicional a nivel estatal será de 1.590.000 a 2.740.000 € aproximadamente. El beneficio global que se obtendrá será de 13,2 a 22,8 años de libres de progresión (0,6 años por cada paciente).

Tabla 7.4.3.3.4. Ejemplo de estimación propia del impacto presupuestario anual y beneficios en salud en España en el caso de variables de eficacia binarias

Medicamento e indicación: Delamanid en tuberculosis pulmonar multirresistente
Variable evaluada: Curación (Proporción de pacientes con conversión de cultivos de esputo mediante MGIT® (1,2,3)
Escenario y ámbito: Estatal

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente (2)	NNT (1,2,3)	Impacto económico anual	Unidades de eficacia
A	B	C (IC95%)	A x B	A/C (IC95%)

Tabla 7.4.3.3.4. Ejemplo de estimación propia del impacto presupuestario anual y beneficios en salud en España en el caso de variables de eficacia binarias

Medicamento e indicación: Delamanid en tuberculosis pulmonar multirresistente
Variable evaluada: Curación (Proporción de pacientes con conversión de cultivos de esputo mediante MGIT® (1,2,3)
Escenario y ámbito: Estatal

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente (2)	NNT (1,2,3)	Impacto económico anual	Unidades de eficacia
228	7.432,3 €	7 (IC 95% 4-24)	1.692.512 €	32,6 (IC95%: 9,5-57,0)

Nota: En 2012 se notificaron en España 6.046 casos de tuberculosis. El 89,6% de los casos (5.367) eran nuevos mientras que el 5,2% (313) habían sido tratados con anterioridad. El análisis de 871 muestras del total de casos arrojó un resultado sobre cepas MDR del 4,25%, una de las cuales fue XDR (2,7%) (CNE). De acuerdo con estos datos, el impacto potencial de delamanid se produciría sobre los casos de nuevo diagnóstico (4,25% de 5.367 pacientes = 228), suponiendo que se tratara a todos los pacientes (4).

Referencias;

(1) Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. N Engl J Med 2012; 366(23):2151-60.
(2) Informe EPAR. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002552/WC500166234.pdf
(3) Cueto Sola M, López Briz E. Delamanid en tuberculosis pulmonar multirresistente. INFORME GENESIS-SEFH. 19 de Octubre de 2015 ISBN: 978-84-608-6536-0 Disponible en;
http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm
(4) Borrego Izquierdo Y, López Briz E, Márquez Saavedra E. Bedaquilina en Tuberculosis Pulmonar Multirresistente. Noviembre 2014. Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH MADRID: SEFH (ed.) Disponible en
: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm

Interpretación: Se estima que, durante un año, podrían ser tratados 228 pacientes a nivel estatal. Asumiendo los costes del apartado 7.1 y una adherencia al tratamiento del 100%, el coste adicional anual para el sistema de salud del tratamiento de la TB-MDR se incrementaría en 1.692.512 €. El beneficio global que se estima será un total de 32,6 pacientes adicionales (IC95% 9,5 - 57) con negativización del cultivo de esputo.

EJEMPLO DE ANALISIS DE SENSIBILIDAD

En las tablas 7.4.3.3.5 y 7.4.3.3.6 se muestra la estimación de impacto presupuestario y beneficios en salud de crizotinib en carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) en diferentes escenarios. Supuestos: Duración de tratamiento (7,7 meses o 10,5 meses), incidencia de ALK+ (2% o 7%), tratamiento de sustitución de docetaxel a crizotinib.

Tabla 7.4.3.3.5. Estimación propia de impacto presupuestario anual y beneficios en salud en España				
Medicamento e indicación: Crizotinib en CPNM. **Variable evaluada y comparadores:** SLP y docetaxel **Escenario y ámbito:** Respecto a docetaxel, en 2ª línea, con duración de tratamiento 7,7 meses. Se estiman a diferentes costes (notificado, financiado, razonable) y a diferentes poblaciones diana (ALK+ 2%, ALK + 7%). **En ámbito** estatal.				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia por paciente entre los medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia
A	B	D unidades	A x B	A x D
Escenario 1: A coste notificado (Pacientes ALK+ 2%).				
101	41.370 €	0,42 años	4.178.370 €	42 años libres de progresión
Escenario 2: A otro posible precio de adquisición (Pacientes ALK+ 2%).				
101	35.182 €	0,42 años	3.553.382 €	42 años libres de progresión
Escenario 3: A coste calculado según una RCEI prefijada (Pacientes ALK+ 2%).				
101	11.197 €	0,42 años	1.130.897 €	42 años libres de progresión
Escenario 4: A coste notificado (Pacientes ALK+ 7%).				
354	41.370 €	0,42 años	14.644.980 €	149 años libres de progresión
Escenario 5: A otro posible precio de adquisición (Pacientes ALK+ 7%).				
354	35.182 €	0,42 años	12.454.428 €	149 años libres de progresión
Escenario 6: A coste calculado según una RCEI prefijada (Pacientes ALK+ 7%).				
354	11.197 €	0,42 años	3.963.738 €	149 años libres de progresión
Seleccionar el tipo de coste y de coste diferencial. Consultar tablas apartado 7.1 y especificar los criterios para definir el precio de adquisición del medicamento con la ayuda de las tablas auxiliares. Para el coste ajustado a un CEI razonable, consultar en apartado 7.5				

En este ejemplo se podrían añadir más filas con otros escenarios como se muestra en las tablas 7.4.3.3.6 y 7.4.3.3.7.

Interpretación:

El análisis de sensibilidad muestra diversos escenarios en los que el impacto económico anual puede variar de aproximadamente 1.130.900 € a 14.640.000 €, según el precio del medicamento y la población diana. Para una población diana en el Estado español entre 101 y 354 pacientes, el beneficio poblacional en salud estimado estará entre 42 y 149 años de vida libres de progresión.

Para elaborar la tabla principal podemos ayudarnos de las tablas auxiliares, señalando para el análisis de sensibilidad las opciones de mayor interés (ver ejemplo de tabla auxiliar de costes, de los que se ha elegido para la principal el

paso hipotético de todos los pacientes de docetaxel a crizotinib). También podría haberse incluido la del paso de pemetrexed a crizotinib, al igual que en la de resultados en salud (con menos costes y menos eficacia), tal como muestran las dos tablas auxiliares 7.4.3.3.6 y 7.4.3.3.7.

Tabla 7.4.3.3.6. Tabla auxiliar de variabilidad de costes.
Estimación del coste incremental por paciente en función de costes del tratamiento diversos.
Medicamento e indicación: Crizotinib en CPNM.
Costes a precio notificado, financiado y razonable. Con dos diferentes duraciones de tratamiento (7,7 y 10,5 meses), con dos alternativas: sustitución de docetaxel y sustitución de pemetrexed.

Tipo de coste	Coste adquisición medicamento en estudio	Coste adquisición medicamento comparador (4)	Coste del tratamiento del medicamento en estudio	Coste del tratamiento del comparador	Coste incremental de los tratamientos por paciente
	A1 €	B1 €	E1 €	C1 €	E1 – C1 €
CRIZOTINIB VS DOCETAXEL (4)	CRIZOTINIB	DOCETAXEL	CRIZOTINIB	DOCETAXEL	
Coste notificado (1) (Supuesto: duración de tratamiento crizotinib 7,7 meses)	Cápsula 250 mg 91,63 €	Vial 80 mg 230,66 € Vial 160 mg 418,78	42.926 €	1.555 €	+41.370 €
Coste notificado (1) (Supuesto: duración de tratamiento crizotinib 10,5 meses)	Cápsula 250 mg 91,63 €	Vial 80 mg 230,66 € Vial 160 mg 418,78	58.535 €	1.555 €	+56.980 €
Otro posible precio de adquisición (Supuesto: duración de tratamiento crizotinib 7,7 meses)	Cápsula 250 mg 78 €	Vial 80 mg 182,915 € Vial 160 mg 365,83 €	36.541 €	1.358 €	+35.182 €
Otro posible precio de adquisición (Supuesto: duración de tratamiento crizotinib 10,5 meses)	Cápsula 250 mg 78 €	Vial 80 mg 182,915 € Vial 160 mg 365,83 €	49.828 €	1.358 €	+48.470 €
Coste ajustado a RCE I (3) de 21.000 €/AVAC y rango bajo ERG (Supuesto: duración de tratamiento crizotinib 7,7 meses)	Cápsula 250 mg 26,8 €	Vial 80 mg 182,915 € Vial 160 mg 365,83 €	12.555	1.358 €	+ 11.197
Coste ajustado a RCE I (3) de 21.000 €/AVAC y rango bajo ERG (Supuesto: duración de tratamiento crizotinib 10,5 meses)	Cápsula 250 mg 19,7 €	Vial 80 mg 182,915 € Vial 160 mg 365,83 €	12.585	1.358 €	+ 11.227

	A2 €	B2 €	E2 €	C2 €	E2 – C2 €
CRIZOTINIB VS PEMETREXED	CRIZOTINIB	PEMETREXED (6)	CRIZOTINIB	PEMETREXED	
Coste notificado (1) (Supuesto: duración de tratamiento crizotinib 7,7 meses)	Cápsula 250 mg 91,63 € (	Vial 100 mg: 302,55 €; Vial 500 mg 1.306,5	42.926 €	15.100 €	+27.826 €
Coste notificado (1) (Supuesto: duración de tratamiento crizotinib 7,7 meses)	Cápsula 250 mg 91,63 €	Vial 100 mg: 302,55 €; Vial 500 mg 1.306,5 €	58.535 €	15.100 €	+43.435 €
Coste financiado (2) (Supuesto: duración de tratamiento crizotinib 7,7 meses)	Cápsula 250 mg 78 €	Vial 100 mg 230,88 € Vial 500 mg 1.154,40€	36.541 €	12.468 €	+24.073 €
Coste financiado (2) (Supuesto: duración de tratamiento crizotinib 10,5 meses)	Cápsula 250 mg 78 €	Vial 100 mg 230,88 € Vial 500 mg 1.154,40€	49.828 €	12.468 €	+37.360 €
Coste ajustado a RCE I (3) de 21.000 €/ AVAC y rango bajo ERG (Supuesto: duración de tratamiento crizotinib 7,7 meses)	Cápsula 250 mg 28,8 €	Vial 100 mg 230,88 € Vial 500 mg 1.154,40€	12.555 €	12.468 €	+87€
Coste ajustado a RCE I (3) de 21.000 €/ AVAC y rango bajo ERG (Supuesto: duración de tratamiento crizotinib 10,5 meses)	Cápsula 250 mg 19,7 €	Vial 100 mg 230,88 € Vial 500 mg 1.154,40€	12.585 €	12.468 €	+117€

(1) **Precios notificados** (Nomenclator PVP+IVA):
Crizotinib Cápsula 250 mg; 91,63 € (envase de 60 unidades 5.497,55 €)
Docetaxel 80 mg: 230,66 €; Docetaxel 160 mg: 418,78 €
Pemetrexed 100 mg: 302,55 €; Pemetrexed 500 mg 1.306,5 €
(2) **Precios financiados** (Nomenclator PVL - descuento 7,5% + IVA 4%):
Crizotinib Cápsula 200 mg; 78 € (envase de 60 unidades 4.680,13 €)
Docetaxel Vial 80 mg 182,915 €, Vial 160 mg 365,83 €
Pemetrexed Vial 100 mg 230,88 € Vial 500 mg 1.154,40€
(3) **Precio ajustado a RCEI de** 21.000 €/AVAC y rango bajo ERG;
Crizotinib capsula 250 mg: 28,8 € a 19,7 € (Consultar apartado 7.5)
(4) Resultados en el ensayo PROFILE 1007: Cálculo sobre duración de tratamiento del brazo crizotinib sobre SLP (7,7 meses) y sobre duración del tratamiento (10,5 meses).Para docetaxel cálculo sobre 3,7 ciclos (2,3 meses de tratamiento). Ref. Shaw NEJM 368; 25: 2385-94
(5) Referencia: Gómez Fernández, E; Asensi Diez, R; Alegre del Rey, E, et al. Crizotinib en cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Septiembre 2014. Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH (revisor). MADRID: SEFH (ed.), [2013]. http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm

Tabla 7.4.3.3.7. Tabla auxiliar de variabilidad del impacto poblacional en salud
Medicamento e indicación: Crizotinib en CPNM.
(I) Evaluación según diferencias en la incidencia de ALK+, en la duración y en las diferentes líneas de tratamiento. Ámbito del Estado español.

Variables continuas

Escenario (4)	Estimación del nº de pacientes candidatos a tratamiento (1)	Variable de eficacia valorada	Eficacia diferencial (2)	Unidades de eficacia
En 2ª línea y ALK+ 2%	101	SLP	Con docetaxel 0,42 años	42 años libres de progresión
En 2ª línea y ALK+ 7%	354	SLP	Con docetaxel 0,42 años	149 años libres de progresión
En 2ª línea y ALK+ 2%	101	SLP	Con pemetrexed 0,29 años	29 años libres de progresión
En 2ª línea y ALK+ 7%	354	SLP	Con pemetrexed 0,29 años	103 años libres de progresión

(1) nº de pacientes diana según diferentes escenarios, consultar apartados de estimación de población diana 7.4.1
(2) Eficacia diferencial o incremental por paciente. Para resultados de estudios de variables continuas (AG, AVAC, SLP, SG, otras variables continuas) ver resultados de eficacia apartado 7.3.
(4) Al incluir los diferentes supuestos de variabilidad, pueden considerarse escenarios en los que a) sólo varía la estimación del nº de pacientes y se mantenga constante la eficacia diferencial; b) que se mantenga constante la población de pacientes y varíe la eficacia diferencial; o bien que c) varíen ambos (nº de pacientes y eficacia diferencial). Señalar los supuestos asumidos en esta tabla e incluir referencias de los estudios de cada escenario.
(5) Referencia: Gómez Fernández, E; Asensi Diez, R; Alegre del Rey, E, et al. Crizotinib en cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Septiembre 2014. Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH (revisor). MADRID: SEFH (ed.), [2013]. http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm

Bibliografia

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 http://link.springer.com/article/10.1007%2FBF03320900#page-1

Puig-Junoy J, Oliva-Moreno J, Trapero-Bertrán M, Abellán-Perpiñán JM, Brosa-Riestra M y Servei Català de la Salut (CatSalut). Guía y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario de medicamentos en el ámbito del CatSalut. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Servei Català de la Salut: Barcelona, 2014. Fecha de la última versión: 7 de Octubre de 2014
http://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1057/guia_recomanacions_avaluacions_economiques_medicaments_catsalut_2014_cas.pdf?sequence=2

Soto J. Análisis de impacto presupuestario.. En: Evaluación económica de medicamewntos y tecnologías sanitarias: Principios, métodos y aplicaciones en política sanitaria. J. Soto Alvarez. Cap 10 pp127-146. Springer SBM Spain SAU. Ed 2012. ISBN 978-84-940346-1-9

NICE: Assessing cost impact (previously known as Developing costing tools: methods guide) Originally issued: January 2008 Update issued: August 2011 National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011.
http://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/Into-practice/Costing_Manual_update_050811.pdf

Pinto JL, Sacristán JA, Antoñanzas F. Reflexiones sobre reglas de decisión, coste-efectividad e impacto presupuestario. Gac Sanit. 2008;22(6):585-95 http://scielo.isciii.es/pdf/gs/v22n6/politicas1.pdf

Oliva J. Comentario. Sobre reglas de decisión, coste-efectividad e impacto presupuestario: allegro ma non troppo. Gac Sanit. 2008;22(6):585-95. http://scielo.isciii.es/pdf/gs/v22n6/politicas3.pdf

Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Principles of good practice for budget impact analysis II: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices – Budget Impact Analysis. Value Health 2014:17:5-14
https://www.ispor.org/Principios-de-Buenas-Practicas-para-el-Analisis-de-Impacto-Presupuestal.pdf

Sanz A. 1.4 Influencia en el presupuesto de la sustitución de una tecnología Sanitaria pp 70-74 en Álvaro Hidalgo, Juan del Llano; Cuadernos de Evaluación Sanitaria nº 4. Valoración de recursos en los modelos de evaluación económica aplicada a la salud. INSTITUTO MAX WEBER Y FUNDACIÓN GASPAR CASAL1st. ed. ISBN - 84-695-7004- D.L. M-9129-2013
http://www.fgcasal.org/cuadernosdeevaluacion/pdfs/CES-4.pdf

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 Health. 2007 Sep-Oct;10(5):336-47.

Cleemput I, et al 2012 (Belgian guidelines for economic evaluations and budget impact analyses: 2nd ed. Care Knowledge Centre(KCE). 2012. KCE Report)
https://kce.fgov.be/publication/report/belgian-guidelines-for-economic-evaluations-and-budget-impact-analyses-second-edi#.V3qubtKLS1s

7.5. Propuesta de posicionamiento

7.5. Propuesta de posicionamiento

Se propone fijar el posicionamiento en función del resultado del análisis de coste-efectividad y su comparación con un umbral razonable (ver observación 2) así como del impacto presupuestario calculado en los apartados anteriores.

Pueden darse dos situaciones:

- Que el precio del medicamento esté ya fijado en España, en cuyo caso se propone utilizarlo en las condiciones en que presente una relación coste-efectividad frente al comparador por debajo del umbral establecido y tenga un impacto presupuestario asumible. En caso contrario se estimará el precio por debajo del cual se revirtieran ambas situaciones.
- Que el precio del medicamento no esté aún fijado en nuestro país, en cuyo caso se pasará directamente a estimar el precio por debajo del cual la relación coste-efectividad se encuentre por debajo del umbral establecido y el coste sea asumible.

Es importante destacar que la estimación de estos precios no significa que desde GENESIS-SEFH consideremos que ese debería ser el precio justo/razonable del medicamento (ver observación 1), pero consideramos importante dar una propuesta para ser prácticos a la hora de utilizar los informes en el contexto de la toma de decisiones en la práctica clínica, reducir su subjetividad y arbitrariedad y aumentar la transparencia.

Observación 1. Precio de los medicamentos

El precio final negociado de un medicamento debe ser razonable y permitir que las innovaciones lleguen al paciente con un impacto económico asumible por el SNS. Existen diferentes estrategias para la fijación de precio, como la de precio según costes de producción + investigación + beneficio razonable y de limitación del sistema de patentes *(Lamata, 2017)* o la de precio según valor (*Rovira Forns et al., 2012; Puig-Junoy & Peiró, 2009).* Esta guía no es el lugar para abordar cómo fijar el precio de los medicamentos, por lo que simplemente se calculará cuál debería ser el precio máximo del medicamento para que el coste efectividad incremental esté por debajo del umbral establecido y tenga un impacto asumible.

En este sentido, pueden darse dos situaciones:

- Cuando el nuevo medicamento presenta un **valor terapéutico equivalente** a la terapia de referencia después de aplicar los criterios de equivalencia terapéutica definidos de acuerdo con la metodología desarrollada por nuestro grupo (*Alegre del Rey et al., 2014)*, el enfoque es el de minimización de costes, y el precio para incorporar la novedad deberá ser igual o menor a los referentes.
- Cuando el nuevo medicamento presente un **valor terapéutico añadido**, es necesario considerar a su vez dos aspectos (*Marseille et al.,2015):*

1) La **definición de un umbral** de ratio coste efectividad incremental (UCEI) por AVAC ganado de referencia y adaptado a nuestro ámbito.

2) Un **impacto presupuestario** sostenible por el financiador, punto que se considera como esencial para decidir sobre su incorporación y posicionamiento terapéutico.

En España el precio del medicamento propuesto por las compañías farmacéuticas y aprobado por la CIPM conduce a que la mayor parte de los nuevos fármacos evaluados no tengan una relación coste-efectividad aceptable, como se constata por ejemplo en los informes GENESIS. Ello ocurre cuando se toma como referencia el umbral de RCEI comúnmente utilizado en nuestro país (30.000 €/AVAC ganado), e incluso cuando se toman como referentes umbrales superiores como para los medicamentos considerados EoL (acrónimo de *end of life*), huérfanos o ultrahuérfanos.

Esta realidad plantea la necesidad de sentar unas nuevas bases para regular el precio de los medicamentos

Observación 2. Umbral de coste efectividad incremental por AVAC

En España existe un estudio para la estimación del umbral de coste-efectividad incremental por AVAC desde la perspectiva centrada en la oferta encargado por el Ministerio de Sanidad al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud basado en un cálculo empírico (gastos sanitarios poblacionales y su relación con los resultados de salud) que estima que el UCEI por AVAC promedio en España es de **21.023 €** y recomienda emplear un rango de entre **20.000 € y 25.000 €** (*Vallejo-Torres et al., 2015).*

Otros estudios realizados desde la perspectiva de la oferta nos dan unos resultados para España de **11.000 € a 15.000 €/AVG** *(Puig-Junoy & Merino-Castelló, 2004).* Por otro lado, la estimación para nuestro país realizada por los expertos del Centre for Health Economics de la Universidad de York es de 13.227-15.531 $ por AVAC de 2013, lo que equivaldría a **10.000-12.000 € /AVAC** (*Woods et al., 2015).*

De acuerdo con ello, la propuesta de umbrales de referencia orientativos a emplear en los informes GENESIS hasta no disponer de nuevos estudios dimensionados a nuestro ámbito, será la siguiente:

- De forma general, el valor de referencia de UCEI por AVAC será de 21.000 €/AVAC lo que viene a sustituir el umbral de 30.000 €/AVAC comúnmente utilizado hasta la actualidad. Se recomienda realizar análisis de sensibilidad tomando como referencia un umbral de rango superior de 30.000 €/AVAC y uno de rango inferior de 11.000 €/AVAC.
- En los medicamentos EoL se empleará idéntico valor general de 21.000 €, ante la ausencia de estudios en nuestro medio que justifiquen unos umbrales diferentes de los de referencia general. Para el análisis de

sensibilidad, en el rango superior se utilizarán los valores empleados hasta el momento según MADRE 4.0 (50.000 €/AVAC), y en el rango inferior 11.000 €/AVAC

Hay que ser conscientes de que, al revelar el umbral de UCEI, la industria tenderá a buscar precios en torno al mismo (*endogeneización*). Cuando el precio por AVAC adicional iguala el límite máximo de la disponibilidad a pagar por el SNS, resulta que todo el excedente (bienestar) que supone la innovación va a parar a manos del fabricante (*Puig-Junoy & Peiró, 2009).*

Por tanto, mientras siga vigente el actual sistema de regulación de precios, consideramos adecuado adoptar para nuestros informes los umbrales mejor documentados en nuestro ámbito y los rangos antedichos para el análisis de sensibilidad.

Observación 3. Precio del medicamento e impacto presupuestario: la sostenibilidad

Tal como se define en MADRE 4.0, con el fin de conseguir que el medicamento esté por debajo del UCEI y sea asequible para el SNS se puede plantear:

a) **Un aumento (relativo) de la efectividad,** mediante por ejemplo la aplicación del tratamiento a subgrupos de pacientes en los que el beneficio clínico sea máximo. De esta forma se puede conseguir disminuir la RCEI al aumentar las unidades de efectividad (denominador).

b) **Una disminución del coste de adquisición,** en función de la estimación del precio de adquisición para que el coste por AVAC se sitúe por debajo del UCEI fijado y garantizar un impacto presupuestario viable.

La necesaria negociación de precios requiere conocer si los medicamentos son coste-efectivos según los UCEI definidos. Pero debe modularse con criterios adicionales: cuando el número de pacientes candidatos a recibir el tratamiento es muy elevado, aunque el precio del medicamento se ajuste al UCEI, dará lugar a un elevado impacto presupuestario (*Campillo-Artero & Ortún, 2016)*. Si aceptamos su incorporación, la inclusión del nuevo fármaco aumentará los beneficios en salud de los nuevos pacientes tratados, pero si aceptamos que el presupuesto sanitario no aumenta, irá acompañado de una disminución de recursos dedicados a otros pacientes y por tanto de los beneficios en salud percibidos por ellos (coste de oportunidad). Además, si el impacto económico global es elevado se comprometería la sostenibilidad del sistema.

Para ayudar a definir un precio y un posicionamiento terapéutico razonables, es necesario modular las recomendaciones en función de dos aspectos: la relación CEI (RCEI) y el impacto presupuestario. (Figura 7.5)

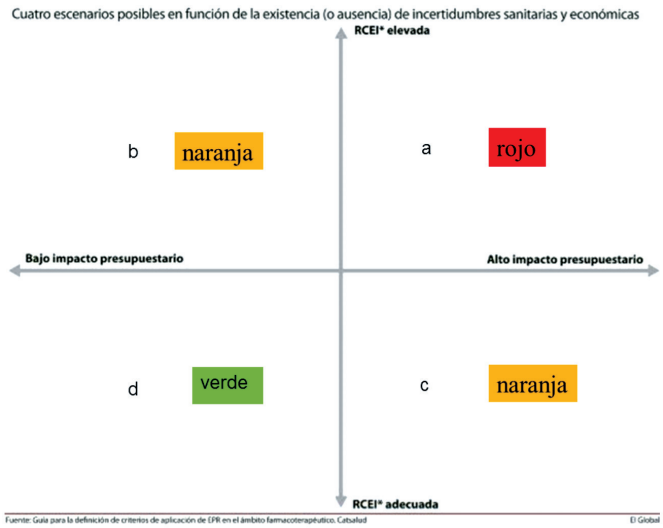


Figura 7.5. **Aspectos básicos para posicionar un nuevo fármaco**: Relación CEI e Impacto Presupuestario (Adaptada de *Clopés Estela et al., 2014*).

Pueden darse las situaciones siguientes:

- **Cuadrante a**: Medicamentos **con relación coste-efectividad** (RCEI) claramente por encima del umbral y de **impacto presupuestario alto**. La recomendación será proponerlos como no financiables, a no ser que se baje el precio hasta que la RCEI esté por debajo del umbral. Si ello no es factible, se propondrán ajustes de indicación y posicionamiento definiendo priorizaciones de subgrupos de pacientes y nuevo posicionamiento terapéutico.
- **Cuadrante b**: Medicamentos **con relación coste-efectividad** (RCEI) claramente por encima del umbral y de **impacto presupuestario menor**. La recomendación será valorar sobre todo el impacto poblacional en salud (relevancia y número de pacientes que se pueden beneficiar). Dado el bajo impacto presupuestario, considerar incluirlos, revisando muy bien las indicaciones de uso y la población diana sobre las que se han realizado las estimaciones.
- **Cuadrante c**: Medicamentos **con relación coste-efectividad** (RCEI) **claramente** por debajo del umbral y de **impacto presupuestario elevado**. La recomendación dependerá del impacto en salud. Si el impacto en salud (relevancia y número de pacientes que se pueden beneficiar) es importante, negociar bajada de precio o asumir su incorporación aportando recursos financieros extras al SNS (desfinanciación en otras áreas o

aumento de presupuestos). Si ello no es factible, proponer ajustes de indicación y posicionamiento definiendo priorizaciones de subgrupos de pacientes y nuevo posicionamiento terapéutico.

- **Cuadrante d**: Medicamentos **con relación coste-efectividad** (RCEI) **claramente** por debajo del umbral y de **impacto presupuestario menor**. La recomendación será proponer su inclusión.

El coste unitario final de un fármaco concreto se define mediante un marco de negociaciones con las compañías farmacéuticas, aplicando, en ocasiones, diferentes modalidades, como acuerdos financieros de descuentos, procedimientos públicos de adquisiciones, conciertos basados en precios por volumen, techos de gasto, tarifas planas, pago por resultados, acuerdos de riesgo compartido, etc.

Los métodos que se desarrollan en esta Guía aportan elementos básicos para definir financiación, posicionamiento terapéutico de los medicamentos, negociaciones, etc., basados en criterios de uso racional y eficiente.

Observación 4. Medicamentos huérfanos

De acuerdo con la reglamentación de la Unión Europea (*European Parliament*, 1999) para la designación de un medicamento como huérfano (MH) deben darse dos condiciones:

- El producto está destinado al diagnóstico, prevención o tratamiento de una condición crónicamente debilitante o que amenaza la vida y que afecta a no más de 5 de cada 10.000 personas en la Unión Europea; o de una condición que amenaza la vida, seriamente debilitante o crónica donde, en ausencia de incentivos, la comercialización del tratamiento es poco probable que genere suficientes beneficios para justificar la necesaria inversión; y además
- no existe un método satisfactorio de diagnóstico, prevención o tratamiento de la condición en cuestión que haya sido aprobado en la Unión Europea o, si este método existe, el nuevo producto será de un beneficio significativo para aquellos afectados por la condición.

Como *enfermedades ultrarraras* se denomina a aquellas cuya prevalencia es menor de 1 por cada 50.000 personas (2/100.000) (*Zozaya et al., 2015b)* y que ponen en peligro la vida del paciente o conllevan incapacidad crónica.

A pesar de su alto impacto económico, sanitario y social, la evaluación de MH viene limitada por algunas cuestiones metodológicas cuya resolución no es fácil:

- La calidad de la evidencia que aportan los ensayos clínicos llevados a cabo con MH suele ser baja.
- En general no se dispone de variables de eficacia clínicamente relevantes (*Espín Balbino et al., 2015).*

El caso particular de la evaluación económica une a las incertidumbres anteriores una nueva serie de dificultades (*Marín Gil, 2014)*:

- Los MH no encajan en las reglas habituales de coste-efectividad.
- La presión mediática y de los grupos de pacientes es fuerte debido a su impacto social.
- En ocasiones no se dispone de tratamientos alternativos.
- No hay estándares de evaluación.
- Usualmente se producen situaciones de monopolio, escasa competencia, nula transparencia acerca de precios en los distintos países y por tanto poca capacidad de negociación por parte de las agencias evaluadoras.

A todo ello debe añadirse que la fijación de precios de los MH debe ser más transparente, aunque desde la industria farmacéutica se justifique su elevada magnitud por los altos costes de producción (debido a la complejidad de las moléculas) y el escaso retorno de la inversión debido a la baja población susceptible de tratamiento.

La contrapartida de estas cuestiones evaluativas viene dada por los aspectos éticos de la cuestión, que también deben ser necesariamente considerados. Situando en un extremo la llamada *regla del rescate* (todos los pacientes con enfermedades que pongan en peligro su vida deben recibir tratamiento independientemente del coste de la terapia), la valoración del coste de oportunidad de la inversión en MH debe ser también tenida en cuenta desde el punto de vista de la justicia distributiva. A la visión *igualitarista*, según la cual los pacientes con enfermedades raras tienen el mismo derecho a recibir tratamiento que el resto, se contrapone la visión *utilitarista*, que considera que debe darse el mismo valor a las ganancias en salud de todos los individuos, por lo que la inversión en MH no eficientes no podría ser considerada ética (*Zozaya N et al., 2016; Desser et al., 2010).*

En la actualidad carecemos de datos para asegurar que la sociedad considere que las enfermedades raras deban requerir un trato especial, (*Espín Balbino et al., 2015).* Por lo tanto, fijar criterios para la evaluación económica de los MH no es tarea sencilla y pensamos que sólo cabe hacer recomendaciones generales obtenidas de las fuentes ya citadas en este apartado, y que aportan una revisión actualizada de interés para la evaluación de los MH (*Zozaya et al., 2015b; Zozaya et al., 2016).* En ellas se desarrollan algunos aspectos específicos que consideramos de gran interés para incluir en los informes y ayudar al posicionamiento de los MH:

- **Prevalencia.** En función de la estimación de la población diana y la población de referencia, definir el medicamento como para una enfermedad huérfana o ultra-huerfana. Indicar si los candidatos a recibir tratamiento o población diana cumplen con una u otra condición. Las evaluaciones de MH pueden realizarse con criterios muy similares a los convencionales, dado que en muchas ocasiones la prevalencia de pacientes diana es también similar a la de un MH.
- **Beneficios poblacionales.** Al valorar los beneficios poblacionales de aplicar un MH en general y especialmente en el caso de "ultra-huérfanos" especificar de la forma más precisa posible:
    - la gravedad de la enfermedad y si pone en grave riesgo la vida del paciente;

- la disponibilidad o no de terapias alternativas, especialmente si la enfermedad pone en riesgo la vida del paciente;
- el grado de modificación del curso de la enfermedad que se espera obtener.

- **Perspectiva**. Las enfermedades raras suelen ser patologías crónicas, graves e incapacitantes, asociadas con costes no sanitarios, por lo que puede ser de interés indicar de forma diferenciada la perspectiva del financiador y la de la sociedad. (Ver apartados 7.0 y 7.1 de esta Guía).
- **Horizonte:** El horizonte a usar **debe ser el curso natural** de la enfermedad, aplicando tasas de descuento convencionales (p. ej. el 3%).
- **Tipo de análisis:** Llevar a cabo si es posible **análisis coste-efectividad y coste-utilidad.**
- **Análisis de sensibilidad**. Las evaluaciones económicas referidas a MH estarán en general asociadas a una mayor incertidumbre que las de tratamientos dirigidos a enfermedades prevalentes, en tanto que los datos proceden de ensayos clínicos compuestos por un número bajo de pacientes. Existe por ello **incertidumbre sobre múltiples variables**, como la efectividad del tratamiento, sus efectos a largo plazo o sus complicaciones. El análisis de sensibilidad es por tanto muy relevante (ver apartado 7.3.4 de esta Guía).
- **Ámbito territorial**. Para evitar posibles problemas de equidad en el acceso y niveles inaceptables de riesgo financiero a los proveedores más pequeños, lo ideal sería evaluar y financiar los MH desde un ámbito nacional, o cuanto menos autonómico.
- **Criterios adicionales.** En la práctica, los países desarrollados que tienen en cuenta, ya sea explícita o implícitamente, la RCEI a la hora de evaluar la financiación de MH utilizan otros criterios adicionales, siendo los más habituales la amenaza inmediata de la vida, la gravedad de la enfermedad, la no disponibilidad de alternativas y la capacidad de modificar el curso de la enfermedad. Como ejemplo los que fueron presentados

por el Consejo Ciudadano organizado por NICE 2004, sobre medicamentos ultra-huerfanos (*National Institute for Health and Clinical Excellence, 2004)* mencionan:

- **El grado de modificación del curso de la enfermedad,** basado en que la sociedad valora más un tratamiento que logre una modificación significativa del curso de una enfermedad que uno que logre un impacto en salud moderado por ser paliativo o sustitutivo de otro ya existente.
- **La gravedad**. Refleja las preferencias sociales para un medicamento que se dirige a una enfermedad que pone en grave riesgo la vida de la persona.
- **La no disponibilidad de terapias alternativas,** especialmente si la enfermedad pone en riesgo la vida del paciente.

Recientemente NICE ha realizado una propuesta de un UCEI mayor para enfermedades muy raras (*National Institute for Health and Clinical Excellence, 2016).*

La propuesta de esta Guía es emplear para la evaluación y posicionamiento de los MH los **mismos criterios que para la evaluación de los medicamentos convencionales**, es decir realizar una **evaluación económica** y un estudio de **impacto presupuestario** y de estimación de **resultados en salud** esperables, situando los resultados en los cuadrantes de la figura 7.5 de la observación anterior y aplicar las correspondientes recomendaciones, que en general corresponderán a las de los cuadrantes a o b. Consideramos esta propuesta como la más adecuada hasta que no se disponga de un sistema de financiación específico para MH y de criterios oficialmente refrendados en el SNS para su evaluación y posicionamiento,

Dado su elevado precio por paciente y la incertidumbre acerca de la magnitud de su efectividad en el momento de la comercialización, bajo los criterios convencionales de evaluación económica un nuevo medicamento huérfano probablemente presentará **una razón coste-efectividad incremental por encima del umbral** fijado y por tanto las consideraciones de impacto presupuestario y la posibilidad de ajustar precios para que sean asumibles por el SNS serán de la mayor importancia. La utilidad de un análisis de impacto presupuestario en medicamentos de baja prevalencia poblacional, como es el caso de los MH, resulta sustancial, en tanto que permite cuantificar la magnitud del coste de oportunidad de una decisión que finalmente beneficiará a muy pocos pacientes, aportando

así información complementaria a la evaluación económica. **Ambos análisis deben realizarse y presentarse de manera conjunta.**

7.5.1 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico añadido respecto a la terapia de referencia.

En el caso en que la RCEI resulte por encima del umbral fijado, se puede realizar una estimación del precio de adquisición del medicamento que permita que el resultado de los estudios de coste efectividad no superen los umbrales propuestos en nuestro ámbito.

Tabla 7.5.1.1. Estimación del coste de adquisición máximo de medicamentos para no superar el umbral de coste-efectividad.
Medicamento e indicación:

Caso base	Coste de adquisición de una unidad empleado en los cálculos (1)	Coste total del tratamiento empleado en los cálculos (2)	Coste máximo del tratamiento según umbral de referencia (21.000 €/ AVAC) (3)	Coste máximo de una unidad (4)
Presentación envase (Forma farmacéutica y dosis)	X €	CA €	CAmax = (21.000 x (diferencia de eficacia entre los tratamientos)) + coste del tratamiento con el comparador	Xmax = (X x CAmax) / CA

(1) X: Coste de adquisición del apartado 7.1, empleado como referencia para la estimación del CEI basal del apartado 7.3.
(2) CA: Coste total del tratamiento global con el fármaco del apartado 7.1, empleado como referencia para la estimación de la RCEI basal del apartado 7.3.
(3) CAmax: Coste de adquisición máximo del tratamiento global para que no supere el umbral de referencia en nuestro ámbito.
(4) Xmax: Precio máximo estimado a pagar por una unidad según umbral en España (21.000 €/AVAC de aplicación general propuesto en esta Guía). Al cociente entre CA y CAmax (o lo que es lo mismo entre X y Xmax), al que se le puede llamar **peso relativo**, indica el nº de veces que el coste actual excede del coste máximo para ser coste-efectivos según los umbrales de referencia.

Interpretación: El precio de adquisición del medicamento xxxx (presentación xxx) debería ser menor de Xmax €, para que pueda considerarse coste efectivo. El rango de precio en función del umbral en análisis de sensibilidad es de A inf y A sup €.

Cuando una proporción del coste global de los tratamientos que se comparan se genera por costes no debidos a los fármacos comparados se puede usar una tabla tipo a la 7.5.1.2.

Tabla 7.5.1.2. Estimación del coste de adquisición máximo de medicamentos para no superar el umbral de coste-efectividad, cuando una proporción del coste global no es debida a los fármacos que se comparan
Medicamento e indicación:

Caso base	Coste de adquisición de una unidad empleado en los cálculos (1)	Coste total del tratamiento empleado en los cálculos (2)	Coste máximo del tratamiento según umbral de referencia en nuestro ámbito (21.000 €/AVAC(4)	Coste máximo de una unidad (5)
Presentación envase (Forma farmacéutica y dosis)	X €	CA €	CAmax = (21.000 x (diferencia de eficacia entre los tratamientos)) + coste del tratamiento con el comparador - D (3)	Xmax = (X x CAmax) / CA

(1) X: Coste de adquisición del apartado 7.1, empleado como referencia para la estimación del CEI basal del apartado 7.3.
(2) CA: Coste total del tratamiento global con el fármaco del apartado 7.1, empleado como referencia para la estimación del CEI basal del apartado 7.3. En este caso, CA y el coste del tratamiento comparador no incluirá los costes diferentes a los fármacos, ya que estarán recogidos en D.
(3) D: coste incremental por conceptos diferentes a los fármacos por paciente. Este coste se mantendrá constante independientemente de un cambio en el coste de adquisición del medicamento evaluado.
(4) CAmax: Coste de adquisición máximo del tratamiento global para que no supere el umbral de referencia en nuestro ámbito.
(5) Xmax: Precio máximo estimado a pagar por una unidad según umbral en España (21.000 €/AVAC de aplicación general propuesto en esta Guía). Al cociente entre CA y CAmax (o lo que es lo mismo entre X y Xmax), al que se le puede llamar **peso relativo**, indica el nº de veces que el coste actual excede del coste máximo para ser coste-efectivos según los umbrales de referencia.

Tabla 7.5.1.3. Estimación del precio de adquisición máximo del medicamento para no superar los umbrales de coste-efectividad.
Análisis basal y análisis de sensibilidad para aplicar en la fórmula de la tabla anterior (7.5.1.2)

	Referencia base Umbral de CEI base :	Análisis de sensibilidad Umbral de CEI rango inferior:	Análisis de sensibilidad Umbral de CEI rango superior:
Valores umbral CEI de referencia (rango) (1)	21.000 €	11.000 €	30.000 €

Tabla 7.5.1.3. Estimación del precio de adquisición máximo del medicamento para no superar los umbrales de coste-efectividad. Análisis basal y análisis de sensibilidad para aplicar en la fórmula de la tabla anterior (7.5.1.2)			
	Referencia base Umbral de CEI base :	Análisis de sensibilidad Umbral de CEI rango inferior:	Análisis de sensibilidad Umbral de CEI rango superior:
Coste aceptable del tratamiento con el medicamento para no superar umbral (2)	CAmax = (21.000 x (diferencia de eficacia entre los tratamientos)) + coste del tratamiento con el comparador - D (3)	CAmax inf = (11.000 x (diferencia de eficacia entre los tratamientos)) + coste del tratamiento con el comparador - D	CAmax sup = (30.000 x (diferencia de eficacia entre los tratamientos)) + coste del tratamiento con el comparador - D
Coste máximo de una unidad (4)	Xmax € = (X x CAmax) / CA	Xmax inf € = (X x CAmax inf) / CA	Xmax sup € = (X x CAmax suo) / CA
Peso relativo (Pr) (5)	Pr base = X / Xmax	Pr inf = X / Xmax inf	Pr sup = X / Xmax sup €
(1) Valores de referencia propuestos en esta Guía: Umbral base y rango de umbrales inferior y superior recomendados (Ver observación 2 del apartado 7.5) (2) CAmax: Coste de adquisición máximo del tratamiento global para que no supere el umbral de referencia en nuestro ámbito. Ver tabla 7.5.1.2. para aclaraciones sobre los cálculos. (3) D = Coste incremental por paciente por conceptos diferentes a los fármacos que se comparan. Este diferencial del coste tratamiento no asociados a los fármacos que se comparan, puede obtenerse restando del coste total del paciente el coste generado por el tratamiento con los fármacos en estudio. Ver en tablas 7.2.b.1 y 7.2.b.2. Ver también ejemplo en tabla 7.3.3.3 casilla “Diferencial de coste del paciente no asociados a medicamentos en estudio”. (4) Xmax: Coste de adquisición máximo de una unidad para que no supere el umbral de referencia en nuestro ámbito, trasladar el valor de Xmax de la tabla 7.5.1.2. (5) Pr (Peso relativo): Al cociente entre CA y CAmax (o lo que es lo mismo entre X y Xmax) se le puede llamar peso relativo. Indica el nº de veces que el coste actual excede del coste máximo para ser coste-efectivos según los umbrales de referencia. Ver tabla 7.5.1.2.			

Interpretación: El precio de adquisición del medicamento xxxx (presentación xxx) debería ser menor de Xmax €, para que pueda considerarse coste efectivo, con una rango de Xmax inf y Xmax sup según el umbral de coste-efectividad fijado en XXX.

Instrucciones

Posicionamiento:

Una vez definido el precio de adquisición para que no se supere el umbral de RCEI, se recalculará el impacto presupuestario con dicho precio, aplicando las recomendaciones y tablas del apartado 7.4.3. Así se obtendrá una estimación del posible impacto presupuestario con dicho precio, se observará si se modifica la localización en el esquema de la figura 1 de la página anterior, y se aplicarán las recomendaciones especificadas para cada cuadrante de la misma tal como se exponen en la observación 3.

La consideración de impacto presupuestario elevado se adoptará en función del presupuesto a nivel de ámbito asistencial del estudio. Pueden consultarse algunos avances de propuesta de umbrales de impacto en Clopés Estela et al., (*2014*) y NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2016).

Aplicar igualmente los cálculos para los umbrales definidos en el análisis de sensibilidad.

Observación 1. Análisis de sensibilidad: otros umbrales

Para obtener precios de medicamento que permitan no superar los umbrales de RCEI por AVAC en los rangos de 11.000 € y 30.000 €, emplear la tabla 7.5.1.3. En la tabla 7.5.1.4 se muestra un ejemplo.

Tabla 7.5.1.4. Estimación del precio de adquisición máximo del medicamento para no superar los umbrales de coste-efectividad Ejemplo Ofatumumab en LLC (valores extraídos de la tabla 7.3.3.3).
Análisis basal y análisis de sensibilidad para aplicar en la fórmula de la tabla anterior 7.5.1.3

	Referencia base Umbral de CEI base	Análisis de sensibilidad Umbral de CEI rango inferior:	Análisis de sensibilidad Umbral de CEI rango superior:
Valores umbral CEI de referencia (rango) (1)	21.000 €	11.000 €	30.000 €
Coste aceptable del tratamiento con el medicamento para no superar umbral (2) (3)(4)	CAmax = (21.000 x 0,353) + 0 – 4.133 = 3.280€	CA max inf = (11.000 x 0,353) + 0 – 4.133 = -250€	CAmax sup = (30.000 x 0,353) + 0 – 4.133 = 6.457€
Coste máximo de una unidad (5)	Xmax= (1.112 x 3.280)/ 19.552 = 186,5 €	Xmax = (1.112 x (-250)) /19.552 = -14,2 € (7)	Xmax = (1.112 x 5.457) / 19.552 = 367,2 €
Peso relativo (Pr) (6)	Pr base = 5,96	--	Pr sup = 3

(1) Valores de referencia propuestos en esta Guía. Umbral base y rango de umbrales inferior y superior recomendados (Observación 2 del apartado 7.5)
(2. Diferencia de eficacia entre los tratamientos = 0,353 AVAC.
(3) Coste del tratamiento del fármaco comparador = 0 €.
(4) D = Coste incremental del paciente no asociado a los fármacos que se comparan. Este diferencial del coste tratamiento no asociados a los fármacos que se comparan puede obtenerse restando del coste total del paciente global el coste generado por el tratamiento con los fármacos en estudio. Dato obtenido de la tabla 7.3.3.3. D= 4.133 €.
(5) Xmax = (X x CAmax) / CA. X= 1.112€, CA = 19552 € (tabla 7.3.3.3.)
(6) Ver tabla 7.5.1.3. para aclaraciones sobre los cálculos y su interpretación.
(7) Un valor negativo indica que el fármaco estudiado es dominado, es decir que el comparador es más coste efectivo.

Interpretación: El precio de adquisición de ofatumumab (presentación vial 1.000 mg) debería ser menor de 186,5 €, para que el tratamiento no supere el umbral de RCEI de referencia de 21.000 €/AVAC. Para un umbral de 30.000 €/AVAC el precio del vial debería ser menor de 367,2 €.

7.5.2 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico equivalente a la terapia de referencia.

Si en el informe de evaluación se ha considerado que el medicamento evaluado puede ser clasificado como ATE (ver criterios apartado 7.3.0 observación 7 de esta guía), su precio debería resultar en un coste equivalente o menor que las alternativas con las que se compara.

7.5.3 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico menor que la terapia de referencia.

Aunque no es frecuente, puede presentarse el caso de un fármaco menos eficaz que el comparador de referencia.

Instrucciones

En principio podría considerarse no aprobar la incorporación del medicamento con un valor terapéutico menor a las otras opciones en el hospital o el ámbito que se considere. Sin embargo, debe realizarse un análisis económico. Si el coste del fármaco es muy inferior al de referencia, podría ocurrir que la opción de usarlo fuera coste-efectiva (que no fuera coste-efectivo utilizar la terapia de referencia frente al tratamiento evaluado). En todo caso valorar el impacto presupuestario y en salud que representa en relación a otras opciones. En principio, solo en casos excepcionales sería aceptable.

7.5.4 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico añadido para algún subgrupo de pacientes.

En el caso de que el medicamento sea equivalente al tratamiento de referencia, pero existe un subgrupo de pacientes que pueda beneficiarse de él, se indicarán las condiciones de uso en esos pacientes, especificando claramente el tipo de paciente al que va dirigido.

Instrucciones

Si nos encontramos ante el caso de un medicamento de menor valor terapéutico pero en el que se ha detectado un subgrupo de pacientes que pueden beneficiarse de él, al igual que en el caso anterior se especificarán las características de los pacientes y las condiciones de uso.

En ambos casos se calculará el impacto presupuestario de los pacientes susceptibles de recibir el tratamiento.

Hacer estudio de coste efectividad adaptado a las características del subgrupo y, en caso de no ser costo-efectivo, valorar propuesta de precio.

IV. Bibliografia

Alegre del Rey EJ, Fénix Caballero S, Castaño Lara R, et al. (2014). Evaluación y posicionamiento de medicamentos como alternativas terapéuticas equivalentes Med Clin (Barc); 143: 85-90.

Barr RD, Feeny D, Furlong W (2004). Economic evaluation of treatments for cancer in childhood. Eur J Cancer; 40:1335-45.

Buyx AM, Friedrich DR, Schöne-Seifert B (2011). Ethics and effectiveness: rationing healthcare by thresholds of minimum effectiveness. BMJ;342:d54.

Campillo-Artero C, Ortún V (2016). El análisis de coste-efectividad: por qué y cómo. Rev Esp Cardiol; 69:370-3.

Cherny NI, Sullivan R, Dafni O, et al. (2015). A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol;26:1547-73.

Clopés Estela A, Espinosa Tomé C, Gasol Boncompte N, et al. (2014). Guía para la definición de criterios de aplicación de esquemas de pago basados en resultados (EPR) en el ámbito farmacoterapeutico (acuerdos de riesgo compartido). Versión 1.0. Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut. Disponible en: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/acords_risc_compartit/guia_epr_castellano_1.0.pdf (acceso julio 2016).

Desser AS, Gyrd-Hansen D, Olsen JA, et al. (2010). Societal views on orphan drugs: cross-sectional survey of Norwegians aged 40 to 67. BMJ;341:c4715.

Drummond ME, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. (2005). Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. Oxford: Oxford Medical Publications.

Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, et al. (2014). American Society of Clinical Oncology Perspective: Raising the Bar for Clinical Trials by Defining Clinically Meaningful Outcomes. J Clin Oncol;32:1277-80.

Espín Balbino J, Brosa Riestra M, Oliva Moreno J, et al. (2015). Cuestiones controvertidas en evaluación económica (iii): intervenciones sanitarias en tres situaciones especiales: enfermedades raras, tratamientos al final de la vida y externalidades. Rev Esp Salud Pública; 89:1-11.

European Parliament (1999). Regulation (EC) no 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on Orphan Medicinal Products. Disponible en http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141/reg_2000_141_en.pdf (acceso octubre 2016).

Fraga Fuentes MD, Lopez Sánchez P, Andrés Navarro N, et al. (2014). Evaluación económica de medicamentos, puntos a considerar para no perderse. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla La Mancha. SESCAM 2:1-8. Disponible en http://sescam.castillalamancha.es /sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/eval_econom.pdf (acceso julio 2016).

García-Robles A, López-Briz E, Cobo Reinoso J et al. (2016). Oritavancina en infecciones de la piel y tejidos blandos. Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH (revisor). MADRID: SEFH (ed.). ISBN pendiente. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es /genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm. (acceso octubre de 2016).

Higgins JPT & Green S (editors) (2011). 9.6.3.1 Is the effect different in different subgroups? Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. Available from www.handbook.cochrane.org.

Hoyle MW & Henley W (2011). Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of Health technologies. BMC Med Res Methodol;11:139. doi: 10.1186/1471-2288-11-139.

Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, et al. (2012). Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. BMC Med Res Methodol;12:9. doi: 10.1186/1471-2288-12-9.

Jönsson L, Sandin R, Ekman M, et al. (2014). Analyzing Overall Survival in Randomized Controlled Trials with Crossover and Implications for Economic Evaluation. Value in Health;17:707–13.

Lamata F (2016). High Level panel to Access to medicines. United Nations Secretary General´s. 26 Feb 2016 Disponible en : http://www.unsgaccessmeds.org/inbox/2016/2/26/fernando-lamata-english-translation. (acceso junio 2016).

Lamata F, Gálvez R, Pita Barros P, Sánchez Caro J, Puigventós F. Medicamentos: ¿Derecho humano o negocio?. Ed Diaz de Santos. Madrid 2017. ISBN: 978-84-9052-050-5

Latimer NR (2014). Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials. Extrapolation with Patient-Level Data. Inconsistencies, Limitations, and a Practical Guide. Med Decis Making;34:387-402.

Lopez Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, et al. (2010). Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Gac Sanit;24:154–70.

Marín R, Puigventós F, Fraga MD, et al. (2013). Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método

de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Madrid: SEFH (ed.). ISBN: 978-84-695-7629-8. Disponible en http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/bases metodologicas/programa madre/index.html (acceso septiembre de 2016).

Marín Gil, R (2014). Medicamentos huérfanos. 12º Curso de evaluación y selección de medicamentos. HU Son Espases. Disponible en http://www.elcomprimido.com/ FARHSD/WEB_CURSO_EVALUACION_SELECCION_12__MAYO_2014/PORTAL_INICIO.htm (acceso junio 2016).

Marseille E, Larson B, Kazi DS, et al. (2015). Thresholds for the cost–effectiveness of interventions: alternative approaches. Bull World Health Organ;93:118-24. doi:http://dx.doi.org/10.2471/BLT.14.138206.

National Institute for Health and Clinical Excellence (2004). Citizens council reports: Ultra orphan drugs. London. Disponible en https://www.nice.org.uk/Media/Default/Get-involved/Citizens-Council/Reports/CCReport04UltraOrphanDrugs.pdf (acceso junio 2015).

National Institute for Health and Clinical Excellence (2016). Proposals for changes to the arrangements for evaluating and funding drugs and other health technologies appraised through NICE's technology appraisal and highly specialised technologies programmes. Disponible en: https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/our-programmes/technology-appraisals/NICE_NHSE_TA_and_HST_consultation_document.pdf (acceso octubre 2016).

Ocana A, Tannock IF (2011). When Are "Positive" Clinical Trials in Oncology Truly Positive? J Natl Cancer Inst;103):16-20.

Ortega A, Fraga MD, Marin-Gil R, et al. (2015). Economic evaluation in collaborative hospital drug evaluation reports. Farm Hosp; 39:288-296.

Puig-Junoy J, Merino-Castelló A (2004). Productividad marginal del gasto e innovaciones sanitarias. Resultados empíricos y lecciones para España. En: Puig-Junoy J, López-Casasnovas G, Ortún Rubio V (eds.). ¿Más recursos para la salud? Barcelona; Masson: 133-56. Disponible en: http://www.econ.upf.edu/~puig/publicacions/Any2004/llibre2004.pdf (acceso septiembre 2016).

Puig-Junoy J, Peiró S (2009). De la utilidad de los medicamentos al valor terapéutico añadido y a la relación coste-efectividad incremental. Rev Esp Salud Publica; 83:59-70.

Puig-Junoy J, Oliva-Moreno J, Trapero-Bertrán M, et al. y Servei Català de la Salut (2014). Guía y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario de medicamentos en el ámbito del CatSalut. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Servei Català de la Salut. Disponible en: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/farmaeconomica/caeip/documents/gaeip_publica_castellano_octubre2014_catsalut.pdf (acceso julio 2016).

RDL 8/2010, modificado por el RDL 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del sistema nacional de salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011.

Rovira Forns J, Gómez Pajuelo P, del Llano Señarís J, et al. (2012). La regulación del precio de los medicamentos en base al valor. Fundación Gaspar Casal, Madrid, 2012, ISBN: 978-84-695-3053-5. Disponible en: http://www.fgcasal.org/publicaciones/Lilly_FGC-Libro_La_Regulacion_del_precio_medicamentos.pdf (acceso julio 2016).

Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, et al. (2015). American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options. J Clin Oncol;33:2563-77.

Soto Álvarez J (2012). Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias: principios, métodos y aplicaciones en política sanitaria. Adis; Madrid.

Sun X, Briel M, Walter SD, et al., (2010). Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. BMJ;340:c117.

Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Castilla I, et al. (2015). Valor Monetario de un Año de Vida Ajustado por Calidad: Estimación empírica del coste de oportunidad en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Disponible en: http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idDocument=e690e0c1-cbed-11e5-a9c5-a398589805dc&idCarpeta=ce590e62-7af0-11e4-a62a-758e414b4260 (acceso mayo 2016).

Wisløff T, Hagen G, Hamidi V, et al. (2014). Estimating QALYy gains in applied studies: a review of cost-utility analyses published in 2010. PharmacoEconomics; 32:367–75.

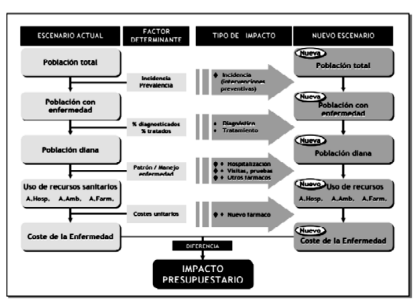
Woods B, Revil P, Sculpher M, et al. (2015). Country-level cost-effectiveness thresholds: initial estimates and the need for further research. Centre for Health Economics, University of York, UK. Disponible en: https://www.york.ac.uk/media/che/documents/papers/researchpapers/CHERP109_cost-effectiveness_threshold_LMICs.pdf (acceso octubre 2016)

Zozaya N, Villoro R, Hidalgo A y el Grupo de Expertos GECOD (2015). Guía metodológica para estimar los costes asociados a la diabetes. Instituto Max Weber, Madrid. Disponible en http://imw.es/userfiles/file/GECOD.pdf (acceso septiembre 2016).

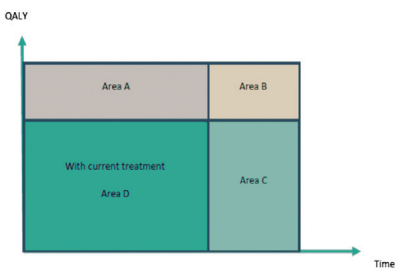
Zozaya N, Villoro R, Hidalgo A, et al. (2015b). Guía metodológica de evaluación económica aplicada a medicamentos huérfanos. Recomendaciones del grupo de expertos RADEEV. Instituto Max Weber, Madrid. Disponible en http://imw.es/index.php?option=com_content&view=article&id=320:gu%C3%ADaradeev&catid=3&Itemid=538&lang=es (acceso octubre 2016).

Zozaya N, Villoro R, Hidalgo A, et al. (2016). Criterios de financiación y reembolso de los medicamentos huérfanos. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid. Disponible en http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=17/06/2016-16c31d38eb (acceso mayo 2016).

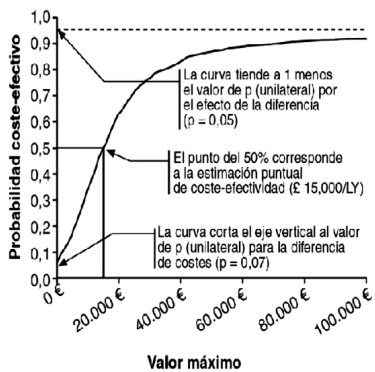
Anexo I.
Glosario de términos utilizados

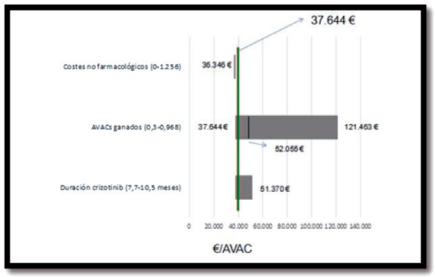
TÉRMINO	DEFINICIÓN	REFERENCIA	OBSERVACIONES
Acuerdos de riesgo compartido	Un ARC se puede definir como un contrato individual entre un fabricante (compañía farmacéutica) y un financiador público o privado, en virtud del cual los ingresos del primero no sólo dependerán de las unidades vendidas, sino también de la consecución de una serie de objetivos previamente acordados (ya sea en términos de efectividad, de eficiencia o de impacto presupuestario). Los ARC distribuyen los riesgos inherentes a la introducción de una innovación sanitaria entre el financiador y el fabricante, corresponsabilizando a ambas parte de la consecución de los objetivos pactados.	1-3	No hay un consenso ni en definición ni en nombre, sin embargo la mayoría de las clasificaciones delimitan dos grandes grupos: acuerdos basados en resultados financieros (*financial agreements*) y acuerdos basados en resultados en salud (*performance-based agreements*, *pay for performance*). En la literaturoa aparecen distintos nombres: *risk-sharing arrangements*, *risk-sharing agreements*,*risk-sharing schemes*,*patient access schemes* (PAS, *cost-sharing agreements).*
Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)	Aquellos fármacos para los que la evidencia científica disponible no muestra un beneficio clínicamente relevante por la utilización de uno u otro en la mayoría de los pacientes que presentan un proceso clínico determinado. Por tanto, se podrían seleccionar indistintamente en dichos enfermos, sin menoscabo de excepciones justificadas en pacientes o grupos de pacientes concretos.	4	
Análisis base o análisis basal	Condiciones metodológicas que se fijan de antemano tomando los valores de las variables o parámetros más probables o más generales para la simulación de un análisis de evaluación económica. El grado de incertidumbre que proporcionan estos métodos y valores condiciona que en el análisis de sensibilidad se modifiquen para analizar el efecto de su cambio en los resultados y en la decisión.		
Análisis de impacto presupuestario (AIP)	Tipo de estudios que permiten conocer el presupuesto financiero adicional que va a ser necesario para tratar una enfermedad específica tras la introducción en el mercado de una nueva alternativa terapéutica (la cual podrá administrarse de manera adicional a las opciones ya existentes o, por el contrario, sustituir a alguna de ellas), en función del número de pacientes esperables a tratar (que va a depender de la incidencia y prevalencia de la enfermedad diana) y en distintos horizontes temporales (un año, tres años, cinco años, etc.), y siempre desde la perspectiva del financiador.	5-7	*Budget Impact Analysis (BIAs)*  Fuente: Brosa et al. (2005)

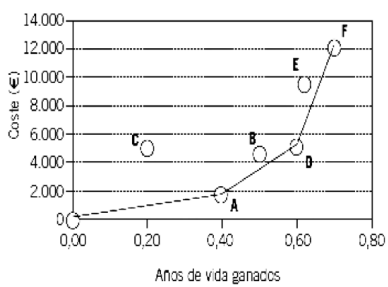
TÉRMINO	DEFINICIÓN	REFERENCIA	OBSERVACIONES
Análisis de influencia	Ver Diagrama de tornado		
Análisis de sensibilidad	El análisis de sensibilidad consiste en modificar aquellos parámetros o asunciones que se han incluido en la evaluación económica y sobre los que existe incertidumbre por sus posibles valores y observar si se modifican los resultados. De este modo se puede valorar cómo la incertidumbre y las asunciones que se han hecho afectan al resultado y qué incertidumbre se tiene al elegir un tratamiento u otro. Se dice que el resultado es robusto cuando los resultados no se ven afectados de forma importante por el cambio en los posibles valores de las variables incluidas en la evaluación económica, y se dice que el resultado es sensible al valor de una variable cuando el resultado cambia en función del valor de esa variable.	8	
Años de vida ajustados por calidad (AVAC)	Un AVAC se puede interpretar como un año de vida ganado con un estado de salud perfecto. Según la calidad de vida (nivel de utilidad) se deteriora y va disminuyendo, el valor del AVAC asociado a esta situación se va reduciendo (por ej., un año de vida ganado con un estado de salud [utilidad] de 0,5 presentará 0,5 AVAC).	7	*Quality adjusted life years (QALY)*

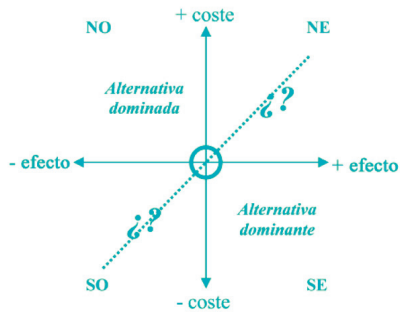
TÉRMINO	DEFINICIÓN	REFERENCIA	OBSERVACIONES
Años de vida ajustados por calidad: Déficit proporcional (Proportional QALY Shortfall)	Déficit proporcional (PS) es un concepto que se ha propuesto como una posible manera de ponderar los AVAC, o como una forma de proporcionar información adicional acerca de la gravedad de una condición para su consideración por los responsables de priorizar intervenciones. Se calcula tomando la pérdida de AVACs relacionada con la enfermedad y dividiéndolo por la expectativa de AVAC restante en ausencia de la enfermedad. $PS = \frac{\text{Disease Related QALY Loss}}{\text{Remaining QALY Expectation in the Absense of Disease}}$ Los valores de déficit proporcional que se acercan a 1 indican que la enfermedad es particularmente peligrosa para la vida	9-11	-Ejemplo 1: Tener una enfermedad que típicamente resulta en una reducción en la vida útil esperada restante de 40 AVACs a 30 AVACs. En este caso el déficit absoluto es de 10 AVACs y el déficit proporcional 0,25 (10/40). -Ejemplo 2: La enfermedad afecta a **población joven y con muy mal pronóstico** (tipo oncológico grave), que presenta una reducción esperada en la vida útil de 40 AVACs a 3 AVACs. En este caso el déficit absoluto es de 37 AVACs y el déficit proporcional 0,925 (37/40) -Ejemplo 3. La enfermedad afecta a una **población de edad avanzada**, que reduce la vida útil prevista de 5 AVACs a 2 solo AVAC; el déficit absoluto sería de 3 AVAC (5-2) y el déficit proporcional 0,60 (3/5). Dar más peso a las enfermedades con un déficit proporcional más grande es consistente dar más peso a los AVACs en situaciones como son el protocolo End Of Life (ver este concepto) de tratamientos al final de su vida, y en enfermedades que reducen AVACs edades avanzadas. **2. Definitions** To recap the definitions as set out in the DSU we use Figure 1 from the DSU paper (reproduced below). **Absolute QALY shortfall** is total potential health going forwards (Areas A+B+C+D) minus current health prospects (Area D), i.e. Areas A+B+C. **Proportional QALY shortfall** is the ratio of health lost to total potential health going forwards, i.e. Areas A+B+C as a proportion of Areas A+B+C+D. Importantly, the DSU note pointed out that proportional shortfall equated "relative future health gains". Figure 1 

TÉRMINO	DEFINICIÓN	REFERENCIA	OBSERVACIONES
Años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)	Un AVAD es el resultado de mezclar dos conceptos aditivos: los años de vida perdidos por discapacidad más los años de vida perdidos por una muerte prematura. Es un indicador de la carga de la enfermedad en la población.	12	*Disability adjusted life years (DALY)*
Caso base o caso basal	Ver análisis basal		*Reference case*
Coste beneficio, análisis (ACB)	Tipo de evaluación económica en el que los resultados clínicos se miden en unidades monetarias, a través de técnicas específicas.	6	*Cost benefit analysis (CBA)*
Coste efectividad, análisis (ACE)	Tipo de evaluación económica en el que los resultados clínicos se expresan en forma de unidades clínicas habitualmente utilizadas para evaluar la eficacia o seguridad de los tratamientos administrados, bien en forma de variables intermedias (porcentaje de éxito terapéutico, curación exitosa, paciente controlado, etc.) o bien a través de variables finales de morbimortalidad (vidas salvadas, eventos evitados, años de vida ganados).	6	*Cost effectiveness analysis (CEA)*
Coste utilidad, análisis (ACU)	Tipo de evaluación económica en el que los resultados en salud se miden aunando la cantidad de vida ganada (expectativa de vida) con la calidad de vida de esos años vividos (valorada a través de una variable denominada utilidad), resultando un parámetro llamado años de vida ajustados por calidad (AVAC)	8	*Cost utility analysis (CUA)* Tipos de evaluaciones económicas Tipos de evaluación económica / Unidad de los costes / Unidad de los efectos sobre la salud Minimización de costes / € / Los efectos sobre la salud son iguales o equivalentes Coste-efectividad / € / Unidades de efectividad o unidades clínicas habituales, ej. Años de vida, porcentaje de pacientes que responden, valor en una escala, etc. Coste-utilidad / € / Supervivencia corregida por calidad de vida ej. AVACs (Años de vida ajustados por calidad) Coste-beneficio / € / €
Costes directos médicos o costes sanitarios	Son los costes relacionados directamente con los servicios sanitarios que se producen como consecuencia de su utilización para el tratamiento de la enfermedad que padece el paciente. En este grupo de costes entrarían los tratamientos de segunda línea, el manejo de los efectos adversos producidos, la hospitalización, el tratamiento de recaídas/recidivas tras el alta del paciente, las visitas al médico, el manejo de las complicaciones a medio-largo plazo, etc.	6	

TÉRMINO	DEFINICIÓN	REFERENCIA	OBSERVACIONES
Costes directos no médicos o costes no sanitarios	Son costes financiados directamente por el paciente o su familia/amigos, no sufragados por el sistema sanitario. Este tipo de costes es importante en patologías crónicas que cursan con distintos grados de discapacidad (artrosis, artritis reumatoide, enfermedad de Parkinson, etc.) y en enfermedades que cursan con alteraciones cognitivas que van a necesitar la contratación de un cuidador (enfermedad de Alzheimer, trastornos psiquiátricos, etc.) y que generan los costes derivados de los cuidados informales.	6	
Costes indirectos	Son los relacionados con la disminución o cesación de la capacidad productiva del individuo derivada de las ausencias laborales por enfermedad. Estos costes abarcan tanto la menor productividad de un sujeto enfermo o discapacitado en el trabajo (presentismo), como los días de trabajo perdidos por bajas temporales (absentismo). Otro tipo de coste indirecto es el coste de productividad, que son los costes derivados de la pérdida de productividad y reemplazo debido a una enfermedad con discapacidad o muerte de personas en edad laboral activa y, por lo tanto, todavía productivas.	6	Recientemente se ha propuesto denominarlos "pérdidas de la productividad laboral".
Curva de aceptabilidad	Curva que indica la probabilidad de que una intervención presente una relación coste-efectividad favorable, en función del valor asignado a la disponibilidad a pagar por una unidad de efectividad adicional (un año adicional de vida, un AVAC adicional, etc.).	13	 Tomado de la ref. 14.

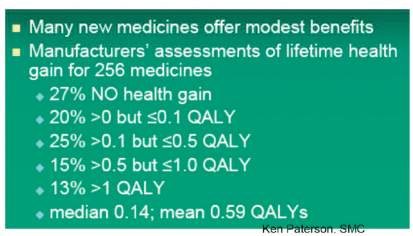
TÉRMINO	DEFINICIÓN	REFERENCIA	OBSERVACIONES
Diagrama de tornado	Diagrama que se construye con las variables del análisis de sensibilidad univariante, y donde cada barra del diagrama representa el resultado del análisis de sensibilidad de una variable. Aquellas que tienen el mayor efecto en el valor esperado del modelo son más amplias y suelen aparecer en la parte superior del diagrama. Cada variable incluida en el análisis univariante puede situarse en el diagrama de acuerdo a su influencia, desde la parte de arriba hasta la parte de abajo, lo que da apariencia de tornado al diagrama.	6	
Dominancia, análisis	Comparación entre los costes y la efectividad de cada alternativa de tratamiento que ayuda a la definición de los comparadores más apropiados para la evaluación económica. Permite descartar las alternativas con un coste igual o superior que otra alternativa más efectiva o las alternativas con una eficacia igual o menor y con mayor coste	15	
Dominancia estricta (simple o fuerte)	Las intervenciones excluidas por la frontera eficiente se denominan opciones dominadas. Una intervención tendrá dominancia estricta si es más efectiva y más barata que la alternativa.	16	
Dominancia extendida (o débil)	Una intervención padecerá dominancia extendida cuando la intervención es más costosa y más efectiva, y tiene RCEI más bajo que la alternativa	16	
Ensayo clínico cruzado	Ensayo clínico en el que ambos tratamientos en estudio (experimental y control) son administrados a cada paciente en periodos sucesivos que han sido determinados aleatoriamente, lo que permite a cada sujeto ser su propio control.	17	**Crossover clinical trial** En ocasiones se aplica el llamado "cruzamiento de pacientes" a la posibilidad de cambiar de brazo en un EC en determinadas circunstancias predefinidas, como por ejemplo progresión en brazo placebo o control.
EQ-5D-5L	Medida estándar del estado de salud desarrollada por el grupo EuroQoL para proporcionar una medida simple y genérica de salud con fines clínicos y de análisis económico. Consta de 5 dimensiones (movilidad, autocuidado, actividades usuales, dolor y ansiedad/depresión) y 5 niveles en cada una de ellas (ausencia, débil, moderado, grave y extremo).	18	EuroQol: http://www.euroqol.org/home.html
Estimación de pago por resultados	Tipo de acuerdos de riesgo compartido en el que se establece un esquema de descuento para diferentes niveles de mejoría clínica observada en la población tratada, lo que exige disponer de medidas de resultados aceptables.	2,3	

TÉRMINO	DEFINICIÓN	REFERENCIA	OBSERVACIONES
EuroVAQ	Proyecto de la Unión Europea para desarrollar métodos robustos de determinación del valor monetario de un AVAC en países de la Unión.	19	
Horizonte temporal	Determina el periodo para el cual se considerarán los costos y las consecuencias asociadas a las intervenciones sanitarias en evaluación. El horizonte temporal no representa necesariamente la duración de la intervención, sino el tiempo en el cual se consideran sus efectos y/o costos.	20	
Lotería estándar	Método usado para estudiar las preferencias en estados de salud crónicos, en un contexto de elección en condiciones de riesgo. En esta técnica, cuanto peor es el estado de salud evaluado, el individuo aceptará una mayor probabilidad de muerte, por lo tanto, menor será la probabilidad "p". Este método se asemeja más al mundo real, ya que la mayoría de las decisiones médicas llevan asociadas cierto grado de incertidumbre y riesgo. Aunque es una técnica difícil para los sujetos encuestados, y los valores de utilidad podrían estar contaminados por la aversión al riesgo del encuestado, muchos autores la consideran la técnica estándar a la hora de obtener utilidades.	6	
Método de frontera de eficiencia	Representación gráfica de los comparadores no dominados en la que se representan las relaciones coste utilidad o coste efectividad incremental a lo largo de un valor umbral de eficiencia (frontera de eficiencia) definido previamente	16,21	
Minimización de costes, análisis (AMC)	Tipo de evaluación económica en el que los resultados clínicos (independientemente de las unidades en las que se midan) son similares o equivalentes entre las alternativas comparadas, por lo que no se tienen en cuenta en el análisis, y solo se compararán los costes de las diferentes opciones en estudio	6	

TÉRMINO	DEFINICIÓN	REFERENCIA	OBSERVACIONES
Perspectiva del análisis	Punto de vista desde el cual se analizarán los costos y beneficios de la intervención	22	El análisis puede llevarse a cabo desde diversas perspectivas: el organismo pagador, el sector público en general, la sociedad en la que se incluyan todos los costos y beneficios, etc.
Plano coste efectividad	El plano de coste-efectividad (PCE) es una representación visual de los efectos y costes incrementales y sus incertidumbres. Está formado por cuatro cuadrantes (representados con puntos cardinales), es un gráfico que expresa diferencias que pueden ser positivas o negativas entre una nueva alternativa terapéutica y su comparador (Figura 4). El origen del plano representa los costes y la efectividad del comparador frente al que se va a comparar la nueva alternativa terapéutica. Los valores de los ejes horizontal (X) y vertical (Y) son incrementales. El eje X define diferencias de efectividad (resultados en salud) entre la nueva opción y el comparador, mientras que el eje Y define diferencias de costes.		
Precio financiado	Precio que la Comisión Interministerial de Precios de los medicamentos establece para los medicamentos que son presentados a registro, tras su aprobación por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, para su venta al sistema público de salud. Es inferior al precio notificado.		No es público (acceso limitado)
Precio notificado	Precio que la Comisión Interministerial de Precios de los medicamentos establece para todo el territorio nacional para los medicamentos que son presentados a registro, tras su aprobación por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Se trata de un precio que tiene la consideración de máximo.		Es público.
Precio por costes	Precio no oficial del medicamento obtenido mediante la suma del coste de producción y el coste de investigación a la que se añadiría un beneficio razonable.		
Precio por valor	Precio no oficial del medicamento obtenido calculando el coste de acuerdo con el valor terapéutico añadido y de los umbrales de CEI definidos.	24	

TÉRMINO	DEFINICIÓN	REFERENCIA	OBSERVACIONES
Relación o ratio coste efectividad incremental (RCEI)	Estimador usado en el análisis de coste efectividad, mediante el cual los costes y efectos de una intervención se comparan con los costes y efectos de otra intervención para cualquier problema o problemas de salud cuyos resultados se expresen en las mismas unidades. Generalmente, la intervención en cuestión suele ser una nueva opción terapéutica, que suele compararse con la intervención más utilizada en la práctica hasta ese momento o con la opción más eficiente. En este escenario de comparación puede ocurrir que la práctica habitual sea «no hacer nada»; dicha práctica servirá no obstante como alternativa para la comparación en la evaluación económica. La RCEI indica cuántos recursos adicionales debemos invertir para obtener un beneficio adicional en salud entre dos alternativas. RCEI = rcostes/r efectos	21,25	*Incremental cost effectiveness ratio (ICER)*
SF-36	El *Short-form* 36 (SF-36) es un cuestionario estándar usado para analizar y valorar el perfil del estado de salud y es aplicable tanto a los pacientes como a la población general. Se distribuye en 36 ítems que cubren función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental.	26	
SF-6D	Versión reducida del SF-36 para reducir el número de estados de salud que proporciona este Sistema. Se reduce el número de dimensiones de 8 a 6, cada una de ellas con 2-6 niveles, con lo que su aplicación e interpretación es más sencilla.	27	
Situaciones "End Of Life" (EoL)	En el caso de medicamentos destinados a tratar enfermedades en las que la esperanza de vida de los pacientes a tratar sea inferior a 24 meses y el medicamento ofrezca un aumento de la supervivencia superior a los 3 meses, la RCEI que el NICE acepta (situaciones *end of life*) es superior al del resto de tecnologías (de 40.000£ a 50.000£ por AVAC ganado).	28	
Supervivencia global (SG)	Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la muerte del paciente.	29	*Overall survival (OS)* Atención a la SG expresada en forma de mediana o en forma de media.

TÉRMINO	DEFINICIÓN	REFERENCIA	OBSERVACIONES
Supervivencia libre de progresión (SLP)	Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión documentada de la enfermedad o el fallecimiento.	29	*Progression free survival (PFS)* Los criterios de progresión pueden ser diferentes: Para la OMS es un incremento de > 25% en el tamaño del tumor y/o aparición de nuevas lesiones. Con los criterios RECIST la progresión viene definida por un aumento ≥ 20% en la suma de los diámetros más largos de la lesión diana, progresión inequívoca de las lesiones no consideradas diana o aparición de nuevas lesiones.
Tasa de descuento	Valor utilizado para convertir costes futuros y beneficios en valores actuales equivalentes. Se recomienda la adopción de una tasa de descuento anual del 3% para los resultados básicos, y la utilización del 0% y el 5% en el análisis de sensibilidad para permitir la comparación con otros estudios.	5,30	
Tasa de reemplazo	Proporción en que el nuevo medicamento sustituirá anualmente al tratamiento o tratamientos anteriormente utilizados.		
Test de interacción	Prueba estadística que permite saber si las diferencias entre subgrupos son significativas, permite descartar el azar como causa de las diferencias encontradas entre subgrupos. Relacionan la diferencia entre 2 o más subgrupos y el resultados de interés sin ajustar por otros factores. Cuando se valoran los resultados de los test de interacción debe observarse si las diferencias en efecto son cuantitativas (ej. misma dirección pero diferente magnitud por los efectos de los tratamientos) o cualitativas (beneficioso en un subgrupo y perjudicial en el otro)	31	Otros aspectos a valorar en los subgrupos son: la consistencia, comportamiento en resultados relacionados, plausibilidad biológica y pre-especificados a priori
Test de multiplicidad	Multiplicidad: la probabilidad de un resultados falso positivo aumenta a medida que el número de análisis de subgrupos aumenta. Un método común para valorar multiplicidad es el método de Bonferroni	32	Cuando se llevan a cabo 20 análisis de subgrupos independientes, cada uno al 5%, la probabilidad de al menos un falso positivo es 0,64, la probabilidad de al menos 2 falsos positivos es 0,26 y la probabilidad de al menos 3 falsos positivos es 0,08.

TÉRMINO	DEFINICIÓN	REFERENCIA	OBSERVACIONES
Umbral de coste utilidad o Umbral de coste efectividad incremental por AVAC (UCEI)	Máximo precio que se está dispuesto a pagar por cada AVAC adicional. Para NICE es de 20.000 – 30.000 £/AVAC. El usual empleado hasta el momento en España era de 30.000 €/AVAC, pero una publicación reciente propone rebajarlo a 21.000 €. La OMS propone un modelo basado en el producto interior bruto (PIB) de cada país, de acuerdo con el cual las intervenciones en las que el coste por AVAC sea menor que el PIB per cápita se consideran muy costo-efectivas; si el coste por AVAC es menor de tres veces el PIB per cápita se consideran coste-efectivas, y las que se excede este nivel se consideran no coste-efectivas.	12,33-39	Desde NICE se ha reevaluado recientemente el umbral a la baja, sugiriendo un valor central de 12.936 £/AVAC, con una probabilidad de que sea menor de 20.000 £ de 0,89 y de 0,97 de que sea menor de 30.000.
Umbral de equivalencia de eficacia	Máxima diferencia de eficacia que se acepta para considerar que dos medicamentos son equivalentes.	40	
Umbral de utilidad diferencial de relevancia clínica	Máximos umbrales de beneficio clínico relevante, expresados en diferencial de utilidad (p. ej. AVAC), a partir de los cuales aplicar estudios de minimización de costes. No es infrecuente que se publique resultados de coste utilidad con diferenciales del orden de 0,01 o incluso 0,003 AVAC, Por ello es importante definir un valor de relevancia clínica, por debajo del cual se consideran opciones equivalentes.	41	¿Cuanta mejora aportan los nuevos fármacos? En la realidad las ganancias suelen ser muy modestas 
Utilidad	El término "utilidad" o "preferencia" se refiere a la calidad percibida o al deseo relativo de los diferentes sujetos entre dos o más estados de salud. Es una medida de preferencia relativa por un efecto o estado de salud concreto que nos proporciona un resumen de todos los aspectos positivos y negativos de la calidad de vida (tal y como lo vive y siente el propio sujeto), una vez que han sido incorporadas actitudes respecto al riesgo y la duración de la vida. La utilidad se refleja numéricamente por un valor entre cero y 1.	6	
Variables finales	Tipo de variable de resultados considerado en evaluación económica que varía de manera categórica; es común a diversos estudios y permite la comparación entre ellos (p. ej. cambio en supervivencia).	42	*Patient-centered outcomes*

TÉRMINO	DEFINICIÓN	REFERENCIA	OBSERVACIONES
Variables intermedias	Tipo de variable de resultados considerado en evaluación económica que se modifica como resultado de la terapia (p. ej. presión arterial) y que puede estar o no relacionada con el resultado o variable final.	42	*Disease-centered outcomes*
Variables subrogadas	Variable de resultados en un ensayo clínico que proporciona una medida indirecta de eficacia en situaciones en las que la medida directa del efecto clínico no es posible o no es práctica.	43	

REFERENCIAS DEL GLOSARIO

1. Espín J, Oliva J, Rodríguez-Barrios JM (2010). Esquemas innovadores de mejora del acceso al mercado de nuevas tecnologías: los acuerdos de riesgo compartido. Gac Sanit; 24:491-7
2. Puig J, Meneu R (2005). Aplicación de los contratos de riesgo compartido a la financiación de nuevos medicamentos. Ges Clin Sanit; 7:88-94
3. Clopés A, Espinosa C, Gasol M, et al. (2014). Guía para la definición de criterios de aplicación de esquema de pago basado en resultados (EPR) en el ámbito farmacoterapéutico (acuerdos de riesgo compartido). Coordinadores. Segú JL, Puig Junoy J, Espinosa C. Versión 1.0. Mayo 2014. Servei Català de la Salut. (CatSalut). Disponible en: http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/ Proveidors_professionals/medicaments_farmacia/acords_Risc_Compartit/Guia_EPR_castellano_1.0.pdf
4. Alegre del Rey EJ, Fénix Caballero S, Castaño Lara R, et al. (2014). Evaluación y posicionamiento de medicamentos como alternativas terapéuticas equivalentes. Med Clin (Barc); 143:85-90.
5. Puig-Junoy J, Oliva-Moreno J, Trapero-Bertrán M, et al. (2014). Guía y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario de medicamentos en el ámbito del CatSalut. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Servei Català de la Salut: Barcelona, 2014 (disponible en http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/farmaeconomica/caeip/documents/gaeip_publica_castellano_octubre2014_catsalut.pdf).
6. Soto Álvarez J (2012). Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias: principios, métodos y aplicaciones en política sanitaria. Adis; Madrid.
7. Brosa M, Gisbert R, Rodríguez JM, et al. (2005). Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. Pharmacoeconomics Spanish Research Articles; 2:65-78.

8. Ortega A, Fraga MD (2014). Farmacia Hospitalaria y farmacoeconomía. 100 preguntas más frecuentes. Editores Médicos, S.A., Madrid. ISBN-13:978+84+7714+406-9.

9. Value Based Assessment: The Case of Proportional Shortfall (2014). Posted on 17 October, 2014 by Diarmuid. Disponible en https://blogs.ncl.ac.uk/healtheconomicsgroup/2014/10/17/value-based-assessment-the-case-of-proportional-shortfall/

10. James Raftery: NICE and value based pricing—is this the end? (2014). Disponible en: http://blogs.bmj.com/bmj/2014/10/22/james-raftery-nice-and-value-based-pricing-is-this-the-end/

11. Towse A, Barnsley P (2013). Clarifying meanings of absolute and proportional shortfall with examples. Disponible en https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/OHE-Note-on-proportional-versus-absolute-shortfall.pdf.

12. Devleesschauwer B, Havelaar AH, Maertens de Noordhout C, et al. (2014). Calculating disability-adjusted life years to quantify burden of disease. Int J Public Health; DOI 10.1007/s00038-014-0552-z.

13. HTA Glossary (2016). Disponible en http://htaglossary.net/curva+de+aceptabilidad+de+la+raz%C3%B3n+coste-eficacia+(CACE)+(n.f.)

14. Darbà J (2006). La utilización de métodos probabilísticos para la evaluación económica de tecnologías sanitarias Gac Sanit; 20:74-9.

15. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (1997). Guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals: Canada. 2nd ed. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Disponible en https://www.cadth.ca/media/pdf/peg_e.pdf.

16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2006).Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada [3rd Edition]. Disponible en http://www.inahta.org/wp-content/themes/inahta/img/AboutHTA_Guidelines_for_the_Economic_Evaluation_of_ Health_Technologies.pdf

17. Jadad A (1998). Randomised controlled trials. A user's guide. BMJ Books.

18. van Rennen M, Janssen B (EuroQoL Group) (2015). EQ-5D-5L User Guide Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 2.1 (abril 2015). Disponible en: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf.

19. European Value of a Quality Adjusted Life Year (2007). Disponible en: http://cordis.europa.eu/project/rcn/84063_en.html.

20. Ministerio de Salud. Chile (2013).Guía metodológica para la evaluación económica de las intervenciones en salud en Chile. Disponible en http://desal.minsal.cl/wp-content/uploads/2013/09/EE_FINAL_web.pdf.

21. Prieto L, Sacristán JA, Antoñanzas F, et al. (2004). Análisis coste-efectividad en la evaluación económica de intervenciones sanitarias. Med Clin (Barc);122:505-10.

22. Organización Panamericana de la Salud (2007). Guía de Evaluación Económica en Promoción de la Salud. Disponible en http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/cd68/EvalEcoProm.pdf.

23. Fraga Fuentes MD, López Sánchez P, Andrés Navarro N, et al. (2014). Evaluación económica de medicamentos: puntos a considerar para no perderse. Bon Terapéutico Castilla-La Mancha;14(2). Disponible en: http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/ files/documentos/farmacia/eval_econom.pdf.

24. Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, et al. (2013). Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Madrid: SEFH [accessed 2013 december]. ISBN: 978-84-695-7629-8.http://grupos-detrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html.

25. Oliva J (2014). Principios básicos de farmacoeconomía. En Álvaro Hidalgo (coordinador): Farmacoeconomía aplicada en Hematología. Madrid. ISBN: 978-84-697-1447-8.

26. Biblioteca de *Patient Reported Outcomes*. Disponible en: http://www.bibliopro.org/.

27. Brazier J, Roberts J, Deverill D (2002). The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. J Health Economics; 21:271–92.

28. NICE. Guide to the Processes of Technology Appraisal. PMG19 Addendum A - Final amendments to the NICE technology appraisal processes and methods guides to support the proposed new Cancer Drugs Fund arrangements (2016). Disponible en: https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/process-and-methods-guide-addendum.pdf.

29. Tappenden P, Chilcott J, Ward S, et al. (2006). Methodological issues in the economic analysis of cancer treatments. Eur J Cancer; 42: 2867-75.

30. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, et al. (2010). Propuesta de guía para la evaluación económica de las evaluaciones sanitarias. Gac Sanit;24:154–170.

31. Sun X, Ioannidis JPA, Agoritsas T, et al. (2014)How to use a subgroup analysis: Users' guides to the medical literature. JAMA;311(4);405-11.

32. Wang R, Ware JH (2013). Detecting moderator effects using subgroup analyses. Prev Sci;14:111-20.

33. Abellán Perpiñán JM, Sánchez Martínez FI, Martínez Pérez JE (2008). Evaluación económica de tecnologías

sanitarias: ¿valen lo que cuestan? Disponible en: http://www.um.es/esyec/gtes/pdf/evaluacion/Cuadernos_ICE.pdf.

34. Dakin H, Devlin N, Feng Y, et al. (2013). The influence of cost-effectiveness and other factors on NICE decisions . CHE Research Paper 93Centre for Health Economics and Department of Economics and Related Studies, University of York, UK November. Disponible en: http://www.york.ac.uk/media/che/documents/papers/ researchpapers/CHERP93_cost-effectiveness_NICE_decisions.pdf.
35. Sacristán JA, Oliva J, del Llano J, et al. (2002). ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? Gac Sanit; 16: 334-43.
36. Claxton K, Martin S, Soares M, et al. (2015). Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold. Health Technol Assess;19(14). Disponible en: http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/__data/assets /pdf_file/0003/135480/FullReport-hta19140.pdf.
37. Raftery J P (2014). NICE's Cost-Effectiveness Range: Should it be Lowered? Pharmacoeconomics; 32: 613-5.
38. WHO Commission on Macroeconomics and Health (2001). Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health: Executive Summary. Geneva, World Health Organization. Disponible en http://whqlibdoc.who.int/publications/2001/924154550x.pdf.
39. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Castilla I, et al. (2015). Valor Monetario de un Año de Vida Ajustado por Calidad: Estimación empírica del coste de oportunidad en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Disponible en http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/ bda0f055-f3ec-11e4-aa6f-cfdf8d9a72f8/SESCS%202014_AVAC_sin.pdf.
40. Delgado Sánchez O, Puigventós Latorre F, Pinteño Blanco M, et al. (2007). Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia. Med Clin (Barc);129:736-45.
41. Patterson KR (2010). Reimbursement Issues in Cancer Drugs: Do We Have To Pay For All Cancer Drugs? Disponible en: http://www.ispor.org/congresses/prague1110/releasedpresentations/ip12_paterson-kenneth.pdf.
42. Schulman KA, Glick HA, Polsky D (2006). Pharmacoeconomics: Economic Evaluation of Pharmaceuticals. En: Strom BL, Kimmel SE (eds.). Textbook of pharmacoepidemiology. Chichester; John Wiley & Sons Ltd.:333-43.
43. Grimes DA, Schulz KF (2005). Surrogate en points in clinical research: hazardous to your health. Obstet Gynecol; 105:1114-8.

Anexo II.
Lista de Acrónimos

ACRÓNIMO	CONCEPTO
ACB	Coste beneficio, análisis
ACE	Coste efectividad, análisis
ACU	Coste utilidad, análisis
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AIP	Análisis de impacto presupuestario
AMC	Minimización de costes, análisis
ARC	Acuerdos de riesgo compartido
ATE	Alternativas terapéuticas equivalentes
AV	Años de vida
AVG	Años de vida ganados
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVAD	Años de vida ajustados por discapacidad
CEI	Coste efectividad incremental
CIMP	Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos
ECA	Ensayos clínicos aleatorizados
EEUU	Estados Unidos
EMA	*European Medicines Agency*
EoL	Situaciones "*End Of Life*"
ESMO	*European Society of Medical Oncology*
GENESIS	Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación de Medicamentos.
GRD	Grupos relacionados por el diagnóstico
IC 95%	Intervalo de confianza al 95%
INE	Instituto Nacional de Estadística
IPCW	Inverse probability of censoring weights
IPE	Iterative Parameter Estimation
IVA	Impuesto sobre el valor añadido
HR	Hazard ratio

ACRÓNIMO	CONCEPTO
MADRE	Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos
MH	Medicamentos huérfanos
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	Número necesario a tratar
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
PF	Precio financiado
PN	Precio notificado
PVL	Precio de venta del laboratorio
PVP	Precio de venta al público
RADEEV	RAre Diseases Economic EValuation
RCEI	Relación, razón o ratio coste efectividad incremental
RPSFTM	Rank preserving structural failure time model
RR	Riesgo relativo
SEFH	Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
SG	Supervivencia global
SLP	Supervivencia libre de progresión
SNS	Sistema Nacional de Salud
UCEI	Umbral de coste efectividad incremental

ISBN: 978-84-617-6757-1