



**MINISTERIO
DE SANIDAD**

Comité Asesor para la Financiación de la
prestación Farmacéutica del SNS

Guía de Evaluación Económica de Medicamentos



Autoría

Los miembros del equipo de trabajo, nombrados por el Comité Asesor para la Financiación de la Prestación Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud (CAPF) en su reunión del día 28 de marzo de 2023, que realizaron el primer borrador de la guía fueron: Marta Trapero Bertran (presidenta), Juan Oliva (vicepresidente), Ferrán Catalá López (vocal), Lidia García (vocal) y Lluís Segú (Vocal). Todos los participantes en el equipo declararon sus conflictos de intereses al CAPF antes de iniciar el trabajo.

Posteriormente, la guía fue revisada por los miembros del CAPF: Felix Lobo (presidente), Ana Ortega (vicepresidente), Emilio Alegre (vocal), Ana Clopés (vocal), Jaume Puig-Junoy (vocal) y Marta Trapero (vocal). La versión revisada fue compartida con la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia (DGCF). Finalmente, un grupo de expertos más amplio (Salvador Peiró, Fernando Antoñanzas, Almudena González, Eduardo Sánchez, Javier Rejas, Josep Darbà, Pedro Gómez, Eduardo López, José Antonio Sacristán, Cristina Valcárcel, José Manuel Rodríguez, Juan M Cabasés, Renata Linertová, Itziar Oyagüez, Javier Mar, Antonio J Garcia, Laura Vallejo, Max Brosa, Miguel Ángel Casado, Pilar Pinilla, Cristina Avendaño, Javier Soto, M^a Dolores Fraga, Pere Ventayol, Myriam Soto, Juan Carlos Rejón, Jorge Mestre, Fernando Ignacio Sánchez, José María Abellán, Miguel Ángel Negrín, Iñaki Gutiérrez) revisó el documento y envió comentarios al CAPF. El CAPF elaboró la versión final del documento que fue de nuevo compartida con la DGCF.

Cita recomendada

Comité Asesor para la Financiación de la Prestación Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. Guía de evaluación económica de medicamentos. 2023. Disponible en: XXX



Contenido

Introducción.....	4
Objetivo de la Guía.....	4
Método de trabajo.....	4
Secciones o dimensiones contempladas y caso base establecido.....	7
1. Objetivo y alcance	10
2. Perspectiva	11
3. Población de estudio y subgrupos.....	12
4. Comparadores	14
5. Tipo de evaluación económica	15
6. Evidencia de eficacia/efectividad y seguridad	17
7. Medida y valoración de resultados en salud	18
8. Identificación, medición y valoración del uso de recursos y costes contemplados/consumidos.....	20
9. Horizonte temporal	24
10. Descuento.....	25
11. Métodos de análisis.....	26
12. Validación de modelos de decisión	27
13. Manejo de la incertidumbre.....	28
14. Presentación de resultados	31
15. Resumen de los principales resultados, su interpretación, limitaciones, transferibilidad, discusión y otras consideraciones relevantes.....	33
16. Fuente de financiación y conflictos de interés	34
17. Reevaluación	35
Listado de comprobación o checklist	37
Referencias	42



Introducción

La elaboración de esta guía de evaluación económica de medicamentos responde a una petición de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia (DGCF) del Ministerio de Sanidad al Comité Asesor para la Financiación de la Prestación Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud (CAPF).

Su elaboración estaba contemplada como una de las recomendaciones sobre los criterios y procedimiento para orientar la fijación de precios y la inclusión y exclusión, a la entrada en el mercado o con posterioridad, de un medicamento en la cobertura pública, del Comité Asesor para la Financiación de la Prestación Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud (CAPF), versión del 16 de junio 2022¹, y estaba incluida también entre las líneas estratégicas del CAPF establecidas en el documento publicado en junio de 2020 en su espacio web².

El análisis de la eficiencia de los medicamentos y su evaluación requiere la dedicación por parte del Ministerio de Sanidad de recursos, de partida escasos, principalmente económicos y humanos. En consecuencia, no todos los medicamentos se acompañarán de un análisis de evaluación económica completa, sino solo aquellos que aporten un beneficio clínico adicional relevante. Para el resto de situaciones que implican una ausencia de beneficio clínico frente a las alternativas o un beneficio clínico adicional frente a los comparadores no relevante, se realizará un análisis de minimización de costes.

Es importante resaltar que esta es una guía general y deberá complementarse con otras guías que amplíen los detalles y definiciones de ciertos aspectos metodológico relacionados con esta evaluación, como la guía del beneficio clínico adicional relevante, la guía de los valores de referencia de eficiencia y la guía de análisis de la incertidumbre clínica y económica.

Objetivo de la Guía

La guía de evaluación económica se concibe como un instrumento metodológico que ayude en la realización de evaluaciones económicas de medicamentos presentadas a la DGCF, así como en su revisión por parte de técnicos, en los procesos de evaluación y de toma de decisiones sobre el posicionamiento, la financiación y el establecimiento de los precios de los medicamentos, así como en posteriores revaluaciones de estos mismos.

El contenido de esta guía comprende: identificar y definir las secciones o dimensiones que debe contemplar un análisis de evaluación económica, diseñar un caso base y definir una lista de verificación para evaluar la calidad de la evaluación económica tanto por parte de los autores de la evaluación (auto-evaluación) y como por posibles evaluadores.

Método de trabajo

Tal y como está contemplado en la normativa de funcionamiento del CAPF³, éste designó un grupo de trabajo para desarrollar la labor técnica de dicho cometido. La elección de los miembros de ese equipo ha respondido a la competencia científico-técnica y a su

¹

https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/comitesAdscritos/prestacionFarmaceutica/docs/20220615_Recoms_Finales_LE2_1LE2_2_CAPF_v15.pdf

²

https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/comitesAdscritos/prestacionFarmaceutica/docs/CAPF_Lineas_Estrategicas_V16_20200618_FIN.pdf

³

https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/comitesAdscritos/prestacionFarmaceutica/docs/20190322_Dilig_ACM_Com_Ases_PF_SNS.pdf

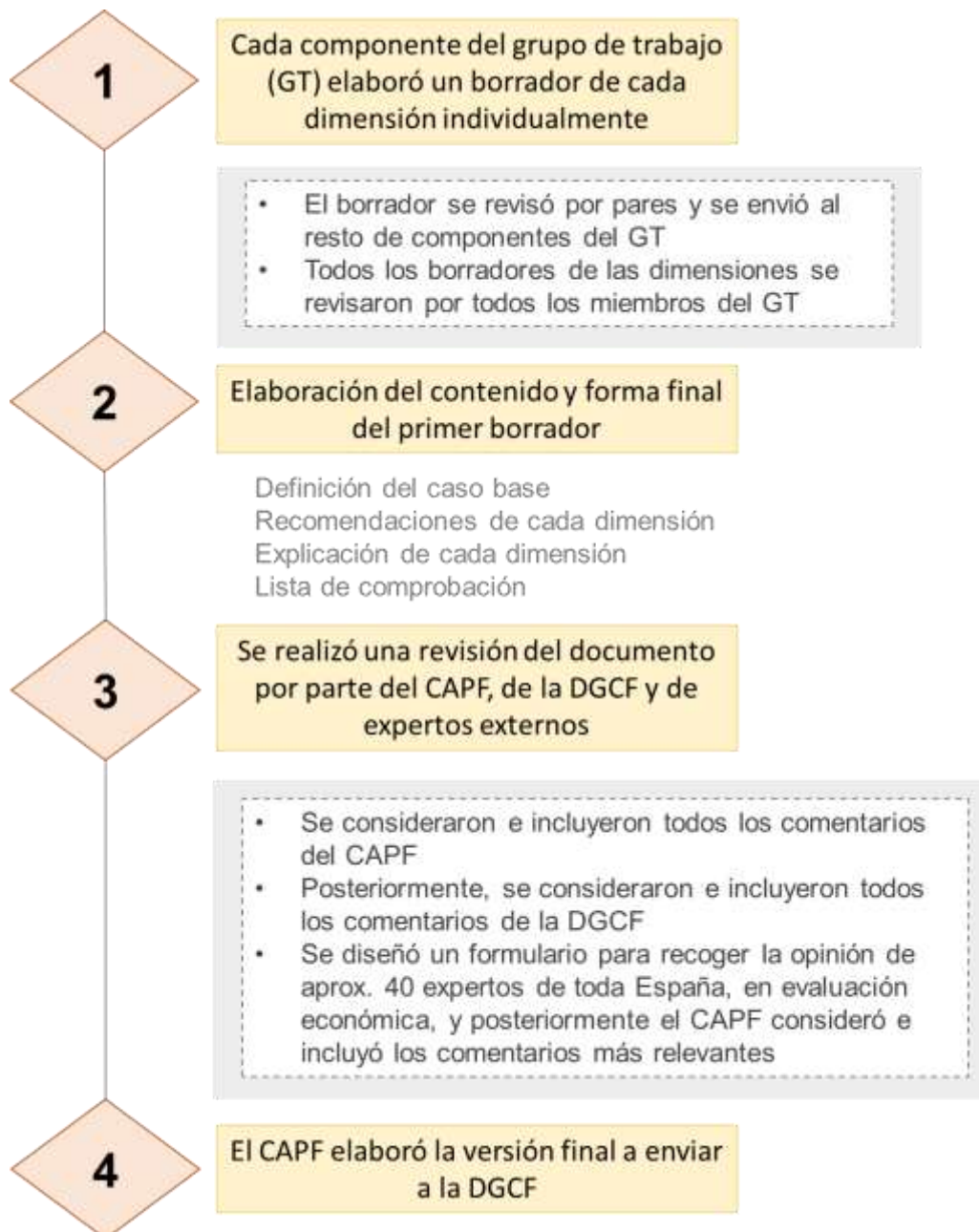


conocimiento sobre el método y el uso de la evaluación económica como herramienta para informar la toma de decisiones.

Para identificar las dimensiones o secciones a incluir en la guía, para elaborar el caso base y la lista de comprobación, se revisaron las guías españolas de la RedETS (Navarro et al, 2017), del CatSalut (Puig-Junoy et al, 2014) y de GENESIS (Ortega et al, 2017) así como guías internacionales, seleccionadas por el papel que juega la evaluación económica de medicamentos en la toma de decisiones en dichos países o por ser guías con alta calidad y solidez metodológica. Los países elegidos fueron Australia (Australian Government, 2016), Canadá (CADTH, 2017), Estados Unidos (Sanders et al, 2016), Francia (HAS, 2020) Inglaterra y Gales (NICE, 2022) y Portugal (Perelman et al, 2019). A ellas se añadieron la Guía CHEERS (Husereau et al, 2022) y la Guía de la EUnetHTA (EUnetHTA JA3WP6B2-5 Authoring Team, 2020).

El contenido de la guía se realizó en varias etapas que se muestran en la figura 1. Primero, cada componente del grupo de trabajo elaboró un borrador de cada sección o dimensión individualmente y se realizó una revisión del trabajo, primero por pares y después por todos los integrantes del grupo. En segundo lugar, se determinó el contenido y forma final al primer borrador por parte del grupo de trabajo. Se acordó organizar el contenido separando expresamente, la parte de definición del caso base, las recomendaciones dirigidas a los autores de la realización de las evaluaciones económicas y a sus revisores, la explicación de cada sección y la lista de comprobación. Posteriormente, se realizó una revisión del documento por parte del CAPF, de la DGCF y de expertos externos. Para terminar, el CAPF terminó la versión final a enviar a la DGCF.

Figura 1. Etapas elaboración guía evaluación económica





Secciones o dimensiones contempladas y caso base establecido

El caso base o de referencia destaca los métodos y criterios seleccionados para la realización de evaluaciones económicas de medicamentos de los que se solicite financiación pública o fijación de precio. La tabla 1 resume los elementos clave de este caso base en cada una de las secciones o dimensiones.

Tabla 1. Secciones o dimensiones y caso base o de referencia de una evaluación económica

SECCIÓN O DIMENSIÓN	CASO BASE O DE REFERENCIA
1. Objetivo y alcance	<p>Se establecerá claramente el objetivo y la pregunta a responder por la evaluación económica.</p> <p>Se hará constar si se trata de una evaluación inicial o de una reevaluación del medicamento para esa indicación.</p>
2. Perspectiva	<p>La perspectiva principal será la del financiador sanitario público (Sistema Nacional de Salud).</p>
3. Población de estudio y subgrupos	<p>La población de estudio incluirá las personas candidatas para recibir el medicamento para la indicación evaluada, incluida ésta siempre entre las indicaciones para las que su uso esté autorizado. Los pacientes que la integran deberán poder ser identificados sin confusión.</p> <p>Cuando exista heterogeneidad relevante entre diferentes subpoblaciones, y ello pueda influir en los resultados de la evaluación económica, se explorarán estas diferencias. Se justificará debidamente el análisis de subgrupos. La consideración de dicha heterogeneidad se basará en una evaluación rigurosa, que tenga en cuenta los informes disponibles del entorno regulador (EPAR), la evaluación europea (Joint Clinical Assessment) y otras evaluaciones de calidad. En caso de duda, se acordará la población y subpoblaciones a analizar con la autoridad sanitaria de forma previa.</p>
4. Comparadores	<p>Se comparará la intervención analizada con la práctica habitual. Si hay distintas alternativas utilizadas para subpoblaciones de la indicación, éstas serán consideradas.</p> <p>En un análisis paralelo se analizarán como comparadores además la alternativa más eficaz/efectiva, la más coste-efectiva y la de menor precio. En cualquier caso, se justificará la inclusión/exclusión de las alternativas de manera pormenorizada.</p> <p>Para la elección de los comparadores se tendrán en cuenta los resultados de una evaluación y consenso multidisciplinarios.</p>



5. Tipo de evaluación económica	<p>Se identificará y justificará claramente el tipo de evaluación económica completa seleccionado.</p> <p>El análisis coste-utilidad (ACU) será el tipo de evaluación prioritaria. Si no fuera posible realizarla, deben justificarse los motivos y se realizará un análisis coste-efectividad (ACE).</p> <p>El análisis de minimización de costes (AMC) quedaría restringido a aquellas situaciones en las que no existe una evidencia de calidad aceptable de que el medicamento aporta un beneficio clínico adicional relevante frente al comparador adecuado desde la óptica clínica y de los pacientes. Este se realizará siguiendo los apartados que le apliquen de esta guía.</p>
6. Evidencia de eficacia/efectividad y seguridad	<p>La base para la evaluación del beneficio clínico comparativo serán los ensayos clínicos aleatorizados y las revisiones sistemáticas con metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados de calidad adecuada.</p> <p>Cuando no se disponga de ensayos clínicos aleatorizados adecuados para las comparaciones que se precisa estudiar, será aceptable acudir a comparaciones indirectas ajustadas de los mismos, aunque éstas se acompañan de mayor nivel de incertidumbre. En caso de no disponer de ensayos clínicos que permitan una comparación directa o indirecta ajustada, se podrá recurrir a estudios de cohortes en la práctica habitual de calidad adecuada. Si solo se dispone de estudios descriptivos se podrá acudir a comparaciones indirectas ajustadas por emparejamiento. En todos estos casos, se justificará adecuadamente la selección de los estudios, se valorarán los posibles sesgos, su influencia en los resultados y la incertidumbre asociada.</p> <p>Si se emplea un modelo para extrapolar resultados al horizonte temporal del análisis, este debe estar justificado clínicamente y debe considerarse su incertidumbre.</p>
7. Medida y valoración de resultados en salud	<p>En el análisis coste-utilidad se utilizará el Año de Vida Ajustado por Calidad (AVAC) como medida de resultados en salud. Los instrumentos recomendados para medir y valorar preferencias serán el EQ-5D y el SF-6D.</p> <p>En el análisis coste-efectividad se utilizarán medidas de resultados clínicamente relevantes, preferiblemente supervivencia global o Años de Vida Ganados (AVG), y medidas de seguridad.</p>
8. Identificación, medición y valoración del uso de recursos y costes contemplados/consolidados	<p>Se identificarán, medirán y valorarán todos los recursos relevantes para el análisis y de manera coherente a la perspectiva o perspectivas seguidas y al horizonte temporal considerado.</p> <p>La información detallada sobre los recursos utilizados, medidos (en unidades físicas) y valorados (con precios o</p>



	<p>costes unitarios) debe ser presentada de manera clara y transparente.</p> <p>Cada tipo de costes se presentará por separado, según la perspectiva empleada.</p>
9. Horizonte temporal	<p>Se utilizará aquel horizonte temporal que permita, de la manera más adecuada, captar todos los efectos diferenciales de las intervenciones sobre la salud y el uso de recursos en comparación con las alternativas.</p>
10. Descuento	<p>Los costes y los efectos en salud que se produzcan más allá del primer año deben ser actualizados al año base aplicando sobre ambos una tasa de descuento anual del 3%.</p>
11. Métodos de análisis	<p>Se recomienda aplicar técnicas de modelización, las cuales deben ser presentadas de manera clara y transparente, teniendo en cuenta que éstas no deben sobreestimar ni infraestimar a largo plazo los resultados de los estudios originales.</p> <p>Se deberá incluir una síntesis cuantitativa de la mejor evidencia disponible.</p> <p>Se aplicarán las recomendaciones de las guías de buenas prácticas para elegir el modelo de decisión adecuado.</p>
12. Validación de modelos de decisión	<p>Incluirá la validación del modelo conceptual, de los datos utilizados y su adecuación al contexto español, así como la correcta implementación y verificación del modelo.</p> <p>Se recomienda realizar una validación externa del modelo.</p>
13. Manejo de la incertidumbre	<p>Se identificarán las principales fuentes de incertidumbre explícitamente en la evaluación.</p> <p>Se realizará un análisis de sensibilidad determinístico univariante y multivariante de los parámetros y estructura del modelo. Se realizará también un análisis de sensibilidad probabilístico.</p>
14. Presentación de resultados	<p>El resultado principal de la evaluación económica se presentará como la ratio coste-utilidad o coste-efectividad incremental. En el caso de un AMC se presentará la diferencia de costes.</p> <p>Se presentarán por separado los costes y los resultados en salud incrementales y su grado de confianza (sus medidas de dispersión/incertidumbre).</p> <p>Se presentarán de forma clara y detallada los resultados de los análisis de sensibilidad realizados, así como su justificación.</p>
15. Resumen de los principales resultados, su interpretación, limitaciones,	<p>Se resumirán los principales resultados del análisis y las áreas de incertidumbre, interpretados en el contexto para el que ha sido realizado.</p>



transferibilidad, discusión y otras consideraciones relevantes	<p>Se enumerarán críticamente las limitaciones de la evaluación económica.</p> <p>Se analizará la aplicabilidad al ámbito español y la transferibilidad intrapaís de los resultados, especialmente cuando los datos utilizados no sean locales.</p> <p>Si las hubiera, se expresarán claramente las consideraciones éticas y de equidad relevantes del análisis.</p>
16. Fuente de financiación y conflictos de interés	<p>Se elaborará un apartado específico que recoja la fuente de financiación del estudio y la declaración de conflicto de intereses de todos los participantes en la evaluación económica (autores, expertos consultados, revisores).</p>
17. Reevaluación	<p>En caso de ser una primera evaluación del medicamento en una indicación, se identificarán claramente las áreas de incertidumbre que permitan detectar las necesidades de evidencia adicional a la disponible.</p> <p>En caso de ser una reevaluación, se justificarán los cambios que la motivan (respecto a la evaluación anterior) y se incluirán todos los elementos relevantes que puedan afectar al resultado y a la incertidumbre.</p> <p>La reevaluación debe integrar una comparación de sus resultados con el resultado en la evaluación anterior.</p>

A continuación, se detalla y explica cada una de las secciones o dimensiones que contiene el caso base. En cada una de estas, primero se detalla una serie de recomendaciones y luego se justifica y/o detalla cada una de ellas.

1. Objetivo y alcance

Recomendaciones:

Se establecerá claramente el objetivo y la pregunta a responder por la evaluación económica. Esta incluirá de forma clara y precisa la población de estudio, el medicamento evaluado, las alternativas a comparar, los resultados de interés y la perspectiva.

El primer paso al hacer una evaluación económica es definir con claridad la cuestión que se plantea y a la que se quiere dar respuesta. Este punto condiciona el estudio a realizar. Como parte de la pregunta se definirá la población de estudio, la intervención, las alternativas a comparar, los resultados de interés, incluyendo resultados en salud y uso de recursos y la relación entre ambos, y la perspectiva. Se utilizará el formato PICO (pacientes - intervención - comparación - outcomes o resultados) (Martínez et al, 2016).

La realización de una evaluación económica puede plantearse simultáneamente a la evaluación de la eficacia/efectividad y seguridad de un medicamento frente a sus alternativas o posteriormente a la misma. En este segundo caso, únicamente tendría sentido realizar la evaluación económica cuando se haya generado información suficiente



sobre el balance entre el beneficio y el riesgo de un determinado medicamento, en comparación con otras intervenciones alternativas.

La evaluación económica debe ser relevante para los decisores a los que se orienta y debe responder a sus objetivos. Se tiene que considerar que, en este caso, ésta se dirige a aportar información útil y válida, basada en análisis técnico-científicos objetivos, para el proceso de la toma de decisiones sobre el posicionamiento, la financiación y el establecimiento del precio del medicamento, así como en posteriores reevaluaciones del mismo. El ejercicio de la rendición de cuentas de estos procesos exige la mayor transparencia posible, y existe una audiencia adicional compuesta por pacientes, profesionales sanitarios, proveedores públicos y privados, investigadores, las empresas comercializadoras y la sociedad, en general.

Cuando la evaluación económica sea una reevaluación de una evaluación anterior, esto se debe indicar en el objetivo y justificar el motivo de la reevaluación. Para ampliar información respecto a las reevaluaciones ver la sección o dimensión 17, más adelante.

2. Perspectiva

Recomendaciones:

Se indicará la perspectiva adoptada de manera clara y expresa.

Dada la naturaleza de esta guía, la perspectiva del financiador sanitario público será la perspectiva prioritaria. Si se justifica adecuadamente, la perspectiva podría ser la del financiador público, en sentido amplio. En tal caso, se presentarán los resultados alcanzados con una y otra perspectiva por separado.

Siempre que sea posible, la perspectiva social puede complementar la perspectiva del financiador. Si ese fuera el caso, los análisis resultantes de la aplicación de las distintas perspectivas se presentarán de manera separada y diferenciada.

La perspectiva marca el conjunto de costes y resultados para la salud relevantes para la evaluación económica. La perspectiva adoptada debe estar recogida de manera clara y expresa.

Idealmente, la perspectiva más completa es la de la sociedad, puesto que sería la que recoge todos los costes y resultados en salud relevantes. Aunque es habitual ver que los estudios que consideran la perspectiva social traducen esta visión en la identificación, medición y valoración de todos los recursos (costes) relevantes asociados a las intervenciones evaluadas, ello es insuficiente si no se traslada también a los resultados en salud, es decir, considerando no solo aquellos efectos que recaen sobre los pacientes sino también otros efectos ampliados a su entorno afectivo más cercano (por ejemplo, cambios en la calidad de vida de las personas cuidadoras no profesionales).

No obstante, siendo la social la perspectiva más completa, también supone que los requerimientos de información necesarios para poder realizar una evaluación sólida desde esta perspectiva son mayores (Claxton et al, 2010). Además, en el caso de la evaluación de un medicamento, donde la información disponible en el momento de realizar la solicitud de precio y financiación pública suele estar limitada a ensayos pivotaes donde se recoge la medida de resultado en salud de eficacia y seguridad clínica sobre los pacientes y, sólo en algunos casos, la utilización de recursos estrictamente sanitarios, puede hacer muy compleja o inviable la aplicación de esta perspectiva. Esto no obsta para señalar que en



sucesivas evaluaciones sí podría incorporarse la información necesaria para aplicar la perspectiva social, si el diseño de una posterior evaluación así lo requiere. Otro problema relevante, no menor, es la falta de consenso en la medición y valoración monetaria de algunos costes no sanitarios, como pueden ser las pérdidas laborales. Por último, cabe señalar que aunque las dificultades de realizar una evaluación económica desde una perspectiva social son considerables, el no plantearse siquiera la posibilidad de emplearla en enfermedades que generan grandes pérdidas de autonomía personal y de calidad de vida y cuyas consecuencias se trasladan a las familias de las personas afectadas en forma de tiempo de cuidado, problemas laborales, sociofamiliares, de salud y, en suma, pérdidas de bienestar en este ámbito, también suponen que la evaluación realizada tendrá importantes limitaciones y estará incompleta.

Dada la naturaleza de esta guía, la perspectiva del financiador sanitario público sanitario (Sistema Nacional de Salud) será la perspectiva prioritaria. Esta tendrá en cuenta los resultados en salud relevantes resultantes de la aplicación de una intervención (frente a sus alternativas) y los costes en los que incurren los servicios sanitarios financiados con fondos públicos. Adicionalmente, esta perspectiva puede ser ampliada a la del financiador público, en sentido amplio, lo cual conllevará tener en cuenta además otros recursos que dependen de presupuestos públicos y que tienen relación con las intervenciones que se están evaluando. Ello incluye los servicios sociales o de atención sociosanitaria, tales como la ayuda a personas dependientes financiados públicamente, en su domicilio o en centros especializados, las prestaciones económicas relacionadas con la provisión de ayuda profesional o no profesional (también denominado cuidado informal), las prestaciones por incapacidad laboral (temporales o permanentes) y otro tipo de ayudas y transferencias relevantes para el Tesoro Público.

En principio no es habitual que la perspectiva del análisis sea la del paciente y su entorno familiar y afectivo. No obstante, cuando el análisis se realiza desde la perspectiva social, será posible desagregar aquellos recursos monetarios y no monetarios orientados a los cuidados del paciente financiados o prestados directamente desde este ámbito, así como las pérdidas de bienestar y calidad de vida que se produzcan en el entorno familiar y afectivo.

Por último, cabe señalar que cuando se emplee la perspectiva social, se debe presentar por separado los resultados alcanzados con la misma y los alcanzados aplicando la perspectiva del financiador sanitario público, o la del financiador público, en global, puesto que cada parte de información puede resultar valiosa en el proceso de toma de decisiones sobre el establecimiento del precio y la financiación del medicamento.

3. Población de estudio y subgrupos

Recomendaciones:

La población de estudio incluirá las personas candidatas para recibir el medicamento para la indicación evaluada, incluida ésta siempre entre las indicaciones para las que su uso esté autorizado. Los pacientes que la integran deberán poder ser identificados sin confusión.

Cuando exista heterogeneidad relevante entre diferentes subpoblaciones, y ello pueda influir en los resultados de la evaluación económica, se explorarán estas diferencias. Si se recurre a un análisis de subgrupos, se justificará debidamente. La consideración de dicha heterogeneidad se basará en una evaluación rigurosa, que tenga en cuenta los informes disponibles del entorno regulador (EPAR), la evaluación europea (Joint Clinical



Assessment) y otras evaluaciones de calidad. En caso de duda, se acordará la población y subpoblaciones a analizar con la autoridad sanitaria de forma previa.

La población de estudio y los subgrupos relevantes se describirán claramente, incluyendo la edad, el sexo, las características clínicas (p.ej., comorbilidades o factores de riesgo) y otra información contextual relevante que pueda influir en los resultados (p.ej., ubicación geográfica y ámbito asistencial).

La población de estudio y los subgrupos serán acordes al escenario real de utilidad del fármaco, que puede ser diferente para diferentes subpoblaciones dentro de la indicación.

Una descripción detallada de la población de estudio puede ayudar a comprender la aplicabilidad de los resultados (Owens et al, 2016). Las evaluaciones económicas generalmente restringen una población de estudio al definir las características clínicas, demográficas y de otro tipo de los participantes elegibles. Los criterios de elegibilidad suelen relacionarse con la edad, el sexo, el diagnóstico de la enfermedad y posibles comorbilidades u otras características que puedan ser importantes (p.ej., patrones de utilización y de adherencia al tratamiento, niveles de riesgo dentro de una misma condición clínica, tratamientos anteriores, etc.). Las características de la población de estudio pueden presentarse como criterios de elegibilidad aplicados en los estudios primarios utilizados en la evaluación económica, aunque esta distinción no siempre es necesaria o útil (Sculpher, 2008). Independientemente de ello, las evaluaciones económicas informarán de todos los criterios de elegibilidad y también describirán el grupo del que se seleccionó la población del estudio (p.ej., la población general de un país o región) y otra información contextual relevante que pueda influir en los resultados (p.ej., ubicación geográfica y ámbito asistencial). Los criterios de elegibilidad han de ser acordes al escenario real de utilidad del fármaco, que puede ser diferente para diferentes subpoblaciones dentro de la indicación. Esto requiere una evaluación comparativa previa, considerando las incertidumbres inherentes al beneficio clínico, tanto en el global de pacientes como en las diferentes subpoblaciones, si procede.

Por diversos motivos, pueden existir diferencias importantes entre las características de la población sobre la cual se evalúan los efectos del medicamento (y los costes de su implantación) y las características de la población real sobre la cual se aplicará. En estas situaciones, suele ser necesario llevar a cabo análisis adicionales que estratifican en subgrupos de población homogéneos, siempre que existan datos suficientes. Para ello se debe disponer de los datos específicos de dichos subgrupos y una muestra suficiente para poder realizar las pruebas estadísticas apropiadas. Los métodos aplicados para el análisis de subgrupos deberán especificarse claramente. Sin embargo, hay que reconocer que, debido al alto riesgo de resultados espurios, a menudo se desaconsejan los análisis de subgrupos si no están claramente justificados. En este sentido, es muy probable que los resultados de análisis de subgrupos realizados "post hoc" (aquellos análisis llevados a cabo después de observar los datos) no sean confirmados por estudios posteriores. Los análisis más rigurosos son aquellos que buscan evidencia de una diferencia en el efecto del medicamento en subgrupos complementarios (p.ej., distintos grupos de edad, gravedad de la enfermedad) aplicando comparación estadística como la prueba de interacción y considerando factores adicionales para descartar diferencias espurias: preespecificación, plausibilidad biológica, consistencia, etc. Será preciso emplear un cuestionario publicado que permita aplicar estos criterios de una forma sistematizada (Gil-Sierra et al, 2020).



4. Comparadores

Recomendaciones:

Las alternativas a comparar reflejarán tanto el estado de evidencia disponible como la práctica habitual, entendiéndose por ésta aquella que será remplazada, total o parcialmente, en la práctica clínica si el medicamento evaluado se adoptase. Si hay distintas alternativas utilizadas para subpoblaciones de la indicación, éstas serán consideradas.

En un análisis paralelo se analizarán como comparadores además la alternativa más eficaz/efectiva, la más coste-efectiva (excluyendo la valorada) y la de menor precio. En cualquier caso, se justificará la inclusión/exclusión de las alternativas de manera pormenorizada.

Para la elección de los comparadores se tendrá en cuenta los resultados de una evaluación y consenso multidisciplinarios.

Se incluirá una descripción completa del medicamento (p.ej., principio activo, posología y vía de administración) y de los comparadores, con su correspondiente justificación.

La elección del comparador es un punto crucial para el análisis y uno de los determinantes clave de la razón coste resultado incremental obtenida. Aunque es evidente, se debe subrayar que un análisis de evaluación económica es un procedimiento comparativo. Es decir, no se evalúa la eficiencia de una intervención sanitaria (por ejemplo, un medicamento) per se, sino en comparación con otro curso de acción alternativo. Por ello, la relevancia del estudio para los decisores depende en buena medida de la idoneidad del comparador o comparadores seleccionados.

En este sentido, la elección de las alternativas a comparar reflejará tanto el estado de evidencia disponible como la práctica habitual, pero en cualquier caso ha de justificarse de manera pormenorizada, teniendo en cuenta los resultados de una evaluación y consenso multidisciplinarios.

El comparador, desde una perspectiva práctica y considerando el objetivo y alcance definidos, será la alternativa que será remplazada, total o parcialmente, en la práctica clínica si el nuevo medicamento se adoptase (Roberts et al, 2012; NICE, 2013; Drummond et al, 2015; Owens et al, 2016). Razonablemente, ello supondrá el empleo de la práctica clínica habitual como comparador. Ha de tenerse en cuenta que la definición de "práctica habitual" puede no ser sencilla, toda vez que puede que no exista una única intervención o tratamiento único, sino que esté extendido el uso alternativo (o combinado) de varios. Puede darse el caso, además, de que esos distintos tratamientos habituales se utilicen en subpoblaciones distintas del escenario de utilidad, y que la comparación del nuevo fármaco con estos haya sido desigual, o con resultados distintos de beneficio comparativo. En cualquier caso, se debe justificar la selección de la alternativa o alternativas consideradas como "práctica habitual".

Puede haber casos particulares en los que la elección del comparador pueda considerar también escenarios previsibles de práctica, como, por ejemplo, cuando exista un tratamiento disponible de introducción reciente, que aún no se ha convertido en la práctica habitual, pero que sería candidato para hacerlo en un medio plazo.

Asimismo, se valorará la opción de "no intervención", como alternativa posible, siempre que exista una justificación clara para ello, siendo conscientes de que la "no intervención" también implica costes y resultados en salud a estimar.



Adicionalmente, se analizarán como comparadores en análisis paralelos la alternativa más eficaz/efectiva, la más coste-efectiva (excluyendo la valorada) y la de menor coste. En cualquier caso, se justificará la inclusión/exclusión de las alternativas de manera pormenorizada.

5. Tipo de evaluación económica

Recomendaciones:

Se identificará y justificará claramente el tipo de evaluación económica completa seleccionado.

El análisis coste-utilidad (ACU) será el tipo de evaluación prioritaria. Si no fuera posible realizarla se justificarán los motivos y se procederá a efectuar un análisis coste-efectividad (ACE).

Siendo el ACU el tipo de evaluación preferente, se podrán realizar e incluir como complementarios al análisis principal otro tipo de análisis, por ejemplo, un ACE.

El análisis de minimización de costes (AMC) quedará restringido a aquellas situaciones en las que no existe una evidencia de calidad aceptable de que el medicamento aporta un beneficio clínico adicional relevante frente al comparador adecuado desde la óptica clínica y de los pacientes. Este se realizará siguiendo los apartados que le apliquen de esta guía.

Existen dos grandes familias de técnicas aplicadas al campo de la evaluación económica: aquellas donde tanto costes como resultados en salud son traducidos a unidades monetarias (Análisis Coste Beneficio-ACB) y aquellas donde el denominador (los resultados/efectos) se recogen en unidades no monetarias (Drummond et al, 2015). Dentro de la segunda familia, tendríamos tres modalidades: Análisis Coste Efectividad (ACE), donde los resultados en salud se miden en las unidades clínicas de eficacia/efectividad y seguridad más relevantes para el problema de salud concreto que se analiza; Análisis Coste Utilidad (ACU), donde su rasgo distintivo es que la medida de resultado sintetiza las mejoras en cantidad y calidad de vida; el Análisis de Minimización de Costes (AMC), caso especial de ACE, se caracteriza por el hecho de que las alternativas evaluadas presentan resultados en salud equivalentes o no se puede demostrar superioridad entre las alternativas.

Los AMC se realizarán cuando las alternativas (eficacia/efectividad y seguridad) se puedan considerar alternativas terapéuticas de similar beneficio clínico⁴ (Drummond et al, 2015; Briggs et al, 2001). Esta guía está enfocada en los ACU y ACE, pero muchos de sus apartados son de utilidad en los AMC y éstos se realizarán siguiendo los aspectos relevantes de esta guía relacionados con el coste (costes, perspectiva, análisis de decisión, horizonte temporal, tasa de descuento, y análisis de sensibilidad).

⁴ Alternativas terapéuticas de similar beneficio clínico: Se trata de medicamentos de eficacia y seguridad comprobadas para los que, una vez valorada la mejor evidencia comparativa directa frente a un estándar de tratamiento o, en su defecto, comparaciones indirectas ajustadas de calidad adecuada, se carezca de pruebas para afirmar que existe un beneficio clínico adicional relevante que obligue a seleccionar un fármaco sobre otro en la mayoría de los pacientes de la situación clínica considerada. Se excluirán de esta consideración aquellos fármacos para los que, por una menor solidez de la evidencia de su eficacia o seguridad, o por cuestiones que afecten de forma relevante al manejo clínico, el bienestar del paciente o la aplicabilidad de la terapia no sea posible considerarlos como una opción al mismo nivel que sus posibles alternativas en la práctica clínica habitual.



El ACE presenta como principal ventaja que la medida de resultado puede ser la empleada en la práctica clínica habitual y/o la variable principal de beneficio clínico que garantizó la aprobación de comercialización del nuevo medicamento. Por tanto, la información aportada puede ser comprendida más fácilmente por los profesionales sanitarios. Si existen varias alternativas de resultado clínicamente relevantes, el análisis se realizará utilizando dichas medidas alternativas. En el caso de evaluaciones realizadas durante el proceso de establecimiento del precio y decisión de financiación pública, una de las medidas de resultado principales debería ser la medida de resultado principal de los ensayos clínicos o las medidas relevantes obtenidas de un modelo, con independencia de que se puedan también emplear otras medidas relevantes incluidas en el estudio.

El ACU presenta como principal ventaja el utilizar una medida homogénea que sintetiza el impacto sobre la supervivencia y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de las alternativas evaluadas. La medida más empleada en este caso es el Año de Vida Ajustado por Calidad (AVAC). La gran ventaja de este tipo de análisis para el decisor es que la medida de resultado es común en distintas evaluaciones y permite comparar resultados de evaluaciones realizados en áreas terapéuticas diferentes. Ello ayuda a la coherencia de las decisiones en el proceso de asignación de recursos y favorece la transparencia y la rendición de cuentas.

Habitualmente, los ACB son el tipo de análisis más empleado en el campo de la evaluación económica en áreas distintas del ámbito sanitario, sin embargo, en el campo de la salud, habitualmente juegan un papel más relevante en materia de investigación que para informar decisiones, debido a la dificultad de traducir a unidades monetarias los propios efectos resultantes de las intervenciones analizadas. No obstante, en casos donde el beneficio generado para el paciente a lo largo del proceso de diagnóstico y tratamiento fuera un elemento relevante y difícilmente traducible en unidades clínicas o de calidad de vida relacionada con la salud o bien donde pudieran existir efectos externos relevantes (vacunaciones; prevención de enfermedades infecciosas, etc.) puede ser un tipo de análisis a considerar (Drummond et al, 2015; Johannesson et al, 1996; Nocera et al, 2003).

En cualquier caso, el tipo de evaluación económica a realizar debe estar claramente identificado. Aunque distintos tipos de evaluación pueden ser válidos, el ACU será el tipo de evaluación prioritaria para el decisor, siendo la unidad de resultado recomendada el AVAC. Solo en aquellos casos en los que no fuera posible realizar una ACU, estando ello claramente justificado, el análisis principal será un ACE. En tal caso, la medida de resultado a emplear será aquella clínicamente más relevante para el problema de salud tratado, siendo preferibles las medidas de resultado cuanto más finalistas mejor, siguiendo una gradualidad. Es decir, serán preferibles variables finales orientadas al paciente y no intermedias u orientadas a la enfermedad.

Dicho lo anterior, no existe ningún impedimento para que, siendo el ACU el tipo de evaluación preferente, se puedan incorporar un ACE de manera complementaria al análisis principal.

El análisis de minimización de costes (AMC) quedaría restringido a aquellas situaciones en las que no existe una evidencia de calidad aceptable de que el medicamento aporta un beneficio clínico adicional relevante frente al comparador adecuado desde la óptica clínica y de los pacientes.

Por último, si se justifica adecuadamente la conveniencia y adecuación al caso evaluado, también sería posible la realización de un ACB, pero ello quedaría restringido a situaciones excepcionales, y los resultados en salud de las alternativas evaluadas tendrían que poder transformarse en unidades monetarias.



6. Evidencia de eficacia/efectividad y seguridad

Recomendaciones:

Se justificarán y describirán las fuentes de información utilizadas para analizar los beneficios y los riesgos del medicamento y de las opciones a comparar.

Se utilizará toda la evidencia relevante sobre la eficacia/efectividad y la seguridad de los medicamentos y las alternativas que se van a evaluar.

Los ensayos clínicos aleatorizados serán la base preferente para evaluar los efectos del medicamento frente a sus comparadores. En ausencia de los mismos, aunque con mayor incertidumbre inherente, pueden utilizarse estudios de inferior nivel de evidencia de calidad adecuada, por ejemplo, los metaanálisis en red, las comparaciones indirectas, estudios observacionales, etc. Se valorarán los posibles sesgos, su influencia en los resultados y la incertidumbre asociada.

Cuando las estimaciones de los efectos del medicamento se basen en un único estudio (p.ej., ensayo aleatorizado y controlado) se facilitará una descripción de las características metodológicas del estudio justificando por qué el estudio en cuestión debe considerarse fuente suficiente de datos para determinar la eficacia clínica/efectividad y la seguridad.

Cuando las estimaciones de los efectos del medicamento se basen en la síntesis de la evidencia (ensayos clínicos) se describirán los métodos utilizados para identificar, seleccionar y evaluar los estudios incluidos, pero también para la síntesis cuantitativa de los datos que permitan determinar la eficacia clínica/efectividad y la seguridad.

Es esencial que las evaluaciones económicas describan y utilicen toda la evidencia relevante sobre la eficacia/efectividad y la seguridad de los medicamentos y las alternativas que se van a evaluar. En muy pocos casos, toda la evidencia provendrá de un único estudio y, por lo general, los datos tendrán que extraerse de varios estudios.

Las evaluaciones económicas deben informar sobre el proceso para identificar, seleccionar y evaluar los estudios utilizados para medir los efectos del medicamento. Las evaluaciones económicas no deben tomar decisiones arbitrarias sobre qué estudios usar para informar los datos de eficacia/efectividad y seguridad. Tampoco es aceptable que si en una evaluación económica se emplean datos que proceden de un único estudio, no se describa claramente por qué ese único estudio o fuente debe considerarse fuente suficiente de toda la evidencia clínica relevante.

Los ensayos clínicos aleatorizados deben ser la base preferente para evaluar los efectos del medicamento frente a sus comparadores (Ramsey et al, 2005). En ausencia de los mismos, aunque con mayor incertidumbre inherente, pueden utilizarse estudios de inferior nivel de evidencia, de calidad adecuada, por ejemplo, los metaanálisis en red (Jansen, 2011), las comparaciones indirectas ajustadas (Phillippo et al, 2018), etc. Se excluye el recurso de comparaciones indirectas no ajustadas. En cuanto a las ajustadas, incluyendo metaanálisis en red, se debe evaluar su fiabilidad. En este caso, se deben reflejar los resultados de los estudios originales utilizados como referencia principal de eficacia. A falta de evidencia de nivel superior, se puede recurrir a estudios de cohortes en la práctica habitual con calidad adecuada o, en su defecto, a comparaciones indirectas ajustadas con emparejamiento. Se deben valorar los posibles sesgos, su influencia en los resultados y la incertidumbre asociada (Cox et al, 2009; Berger et al, 2009).



Existen guías que pueden ayudar a describir y justificar aspectos anteriormente mencionados, como la declaración Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) para ensayos clínicos aleatorizados (Turner et al, 2012), CONSORT Pragmatic Trials para ensayos aleatorizados pragmáticos realizados en la práctica clínica habitual (Zwarenstein et al, 2008), y más recientemente, la declaración REporting of studies Conducted using Observational Routinely collected Health Data statement for PharmacoEpidemiology (RECORD-PE) para estudios farmacoepidemiológicos que utilizan datos observacionales generados en la práctica clínica habitual (Langan et al, 2018). Se recomienda utilizar la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) para revisiones sistemáticas y metaanálisis (Page et al, 2021), la extensión PRISMA Network Meta-analysis para revisiones sistemáticas que incluyen comparaciones indirectas y metanálisis en red de múltiples tratamientos (Hutton et al, 2016), y otras guías metodológicas que puedan desarrollarse en el futuro.

En ocasiones es preciso extrapolar resultados para ajustarse a la información requerida por el horizonte temporal elegido, empleando modelos matemáticos. Las funciones elegidas deben presentar un ajuste adecuado y ser seleccionadas atendiendo también a valoraciones de expertos clínicos, considerando evidencias clínicas a largo plazo en el mismo entorno terapéutico, y asegurando que el beneficio estimado por el estudio de partida no sea sobrevalorado ni infravalorado. La incertidumbre de la extrapolación debe ser evaluada y considerada a todos los efectos.

7. Medida y valoración de resultados en salud

Recomendaciones:

La evaluación económica deberá describir los métodos utilizados para medir y valorar los resultados del medicamento y de las opciones a comparar.

La elección de la medida de resultados generalmente dependerá del tipo de análisis que se realice. En el análisis coste-utilidad se utilizará el Año de Vida Ajustado por Calidad (AVAC) como medida de resultados en salud. En el análisis coste-efectividad se utilizarán medidas de resultados clínicamente relevantes, preferiblemente supervivencia global o Años de Vida Ganados (AVG), y medidas de seguridad.

Se utilizarán medidas de resultados clínicamente relevantes, orientadas al paciente, y en caso de utilizar variables intermedias u orientadas a la enfermedad se justificará la existencia de una relación probada con medidas de resultado final.

En general se empleará para la valoración de preferencias cuestionarios validados en España, como el EQ-5D y el SF-6D, utilizando muestras representativas de la población general. Se justificará el método empleado.

Para valorar en qué medida un medicamento permite mejorar la salud de los pacientes es necesario definir y medir los efectos (“resultados en salud”) derivados del tratamiento. La elección de la medida de resultados generalmente dependerá del tipo de análisis que se realice. En el análisis coste-utilidad se utilizará el Año de Vida Ajustado por Calidad (AVAC) (Weinstein et al, 2009; Drummond et al, 2005). En el análisis coste-efectividad se utilizarán medidas de resultados clínicamente relevantes, orientadas al paciente, preferiblemente variables finales como la supervivencia global o Años de Vida Ganados (AVG), y medidas de seguridad. Es importante considerar los efectos adversos también en



términos de pérdidas (o no) de AVG. En caso de utilizar variables intermedias u orientadas a la enfermedad se justificará la existencia de una relación probada con medidas de resultado final. Cuando se expresan los beneficios de un medicamento en unidades clínicas o naturales, puede dificultar la asignación de recursos y no suelen ser útiles en los casos en que la eficacia/efectividad del medicamento es multidimensional.

Se informará de los resultados de forma gradual. Se informará paulatinamente en la evaluación de los supuestos introducidos para obtener las diferentes clases de resultados. Así se podrá seleccionar aquel conjunto de efectos sobre la salud que le sea más adecuado para la clase de decisión a tomar.

La valoración de resultados basadas en preferencias sobre estados de salud permite capturar los impactos en la salud de la población, en pacientes y personas cuidadoras, aunque requerirán adicionalmente describir el enfoque para obtener medidas (y pesos) de preferencias y otras consideraciones analíticas para que se entienda cómo los componentes subyacentes (p. ej., pesos de preferencias y años de vida) contribuyen a la medida general y cómo se construyó la medida. En este sentido, las evaluaciones económicas que utilicen medidas de resultado basadas en preferencias sobre estados de salud deberán describir cómo se midieron y valoraron los resultados. Las puntuaciones de las preferencias pueden medirse directa o indirectamente. En el caso de la medición directa se pregunta a las personas que padecen el problema de salud objeto de estudio, tratando de revelar sus preferencias o utilidades sobre diferentes estados o cambios de salud. En el caso de la medición indirecta, se aplica un cuestionario a los pacientes, que haya sido previamente validado. Los pacientes serían puntuados o clasificados de acuerdo con sus respuestas, pero los valores numéricos asignados a las respuestas no se obtendrían directamente de estos pacientes, sino que se recurriría a unas utilidades previamente estimadas del cuestionario empleado, las cuales reflejan las preferencias o utilidades de una muestra representativa de la sociedad. El problema de la medición directa de las preferencias reside en su elevado coste y gran complejidad. Entre los métodos directos de medición se encuentran el juego estándar, la equivalencia o intercambio temporal, y la escala visual analógica. Para evitar los problemas de la medición directa se crearon instrumentos de utilidad multiatributo para medir y valorar indirectamente estados de salud (p. ej., EQ-5D, SF-6D) (Brazier et al, 2019). Por lo general, se recomienda el empleo de instrumentos de medición indirecta, puesto que son más fáciles de obtener, comparar e interpretar. En este sentido, los métodos de valoración de preferencias recomendados para el caso base son aquellos que hayan sido validados en España, como por ejemplo el EQ-5D y el SF-6D utilizando muestras representativas de la población general. No obstante, ello no impediría el desarrollo de experimentos de medición directa, siempre que se justificara su oportunidad y la validez científica del experimento realizado.

Siempre se deberán describir las principales características, incluido el nombre y versión del instrumento, el formato y la frecuencia de administración del instrumento, el método de valoración (p.ej., tipo de encuesta de preferencia declarada), la población de la que se obtuvieron las valoraciones en términos de tamaño y características demográficas, y la fuente de cualquier medida de preferencia y por qué es apropiada. Cabe reconocer que existe controversia sobre la elección de qué preferencias deben usarse para derivar la "utilidad" en una evaluación económica: las preferencias del público en general o de los pacientes con un determinado estado de salud. La mayoría de los expertos se inclinan por las preferencias del público en general. De ello no debe desprenderse que los cuestionarios sobre calidad de vida relacionada con la salud no sean respondidos por las personas que padecen un problema de salud. Por el contrario, deben ser las personas que padecen el problema las que respondan a un cuestionario validado. No obstante, las preferencias o tarifas derivadas de un estado de salud concreto deben reflejar la valoración social de éste. Por tanto, se recomienda que la evaluación económica emplee las tarifas sociales validadas



previamente. Si como último recurso se emplea la opinión de expertos, justificando por qué no existe el dato, habrá que evaluar la incertidumbre de estos datos en el análisis de sensibilidad. Es una opción mucho menos sólida que las anteriores, puesto que puede conducir a resultados muy alejados de los que se obtendrían con los pacientes.

Independientemente del enfoque empleado, se debe informar de los cambios en calidad y cantidad de vida de forma separada, y la combinación de ambas debe ser transparente.

8. Identificación, medición y valoración del uso de recursos y costes contemplados/consumidos

Recomendaciones:

Se describirán todos los costes que recaen en el presupuesto del financiador sanitario público (Sistema Nacional de Salud) y que son relevantes para el medicamento que se está evaluando, considerando el horizonte temporal elegido. Se justificarán los costes incluidos y excluidos.

Se identificarán las unidades físicas de los recursos empleados (cantidades) y mostrarán separadamente los precios o costes unitarios y el año base para el cual están calculados los mismos.

Se justificará adecuadamente la fuente de datos y la elección de los métodos para su valoración monetaria.

Los precios de los medicamentos incluirán el IVA y se ajustarán lo más posible al precio real para el SNS. Si existe incertidumbre o variabilidad en los precios, esto se deberá analizar en el análisis de sensibilidad. Otros costes unitarios se ajustarán por la inflación cuando sea necesario.

Si la evaluación se hace cuando todavía no hay precio autorizado, ni notificado ni financiado, se podrá asignar diversos valores al parámetro de precio para ilustrar/facilitar la decisión final del mismo. Se justificará el precio utilizado en el análisis basal y los utilizados en el análisis de sensibilidad.

La evaluación del uso de recursos y costes involucra tres etapas: la identificación, medición y valoración de los recursos asociados a la intervención (Raikou and McGuire, 2006). A continuación, se describen los elementos a considerar en cada una de las etapas. Cualquier incertidumbre en el cálculo de uso de recursos y costes debe ser reconocida y explorada en el análisis de sensibilidad.

Identificación de los recursos consumidos

Para los análisis de evaluación económica basados en un ensayo clínico, el objetivo es identificar los recursos para los cuales hay un cambio en el uso asociado con la sustitución del comparador por el medicamento propuesto. Para evaluaciones basadas en modelos, el objetivo es estimar los costes que representen los recursos utilizados dentro del horizonte temporal considerado como relevante.

Todos los recursos incluidos en el análisis a lo largo de todo el horizonte temporal elegido serán identificados de forma exhaustiva (Raikou and McGuire, 2006). Se calcularán los costes incrementales (costes asociados a la intervención menos costes del comparador), los cuales vendrán determinados por la perspectiva utilizada en el análisis (Drummond et



al, 2005). En todo caso, se deben incluir todos los costes que recaen en el presupuesto del SNS y que son relevantes para la intervención que se está evaluando. Estos costes directos sanitarios son los correspondientes a medicamentos (costes directos del tratamiento, incluyendo dosis, almacenamiento y administración, tratamiento de las reacciones adversas, etc.), servicios sanitarios (incluidos los procedimientos), con independencia de si se prestan en Atención Primaria u Hospitalaria, a domicilio o en el centro, servicios de diagnóstico e investigación y cualquier otro coste directo sanitario. En cuanto a los costes de los medicamentos se debe proporcionar información detallada sobre el precio del envase del medicamento, forma farmacéutica especificando el número de unidades, viales, dosis, etc., y cualquier otra información relevante, tanto del medicamento evaluado como del comparador. También es recomendable definir costes de estados de salud alternativos para los pacientes que reciben la intervención y el comparador, por ejemplo, para tener en cuenta las diferencias en las tasas de eventos adversos. Adicionalmente, cuando los costes de los cuidados de largo plazo sean de naturaleza sanitaria y estén financiados por el SNS deben tenerse en cuenta en el cálculo de los costes.

Si el análisis se complementa con una perspectiva social se recomienda identificar, medir y valorar las pérdidas de productividad de los pacientes y familiares o amigos que se encargan de los cuidados informales de los pacientes, así como los costes de cuidados profesionales, sean sanitarios o no, y sean financiados pública o privadamente y otros costes para el paciente (véase dimensión 2-perspectiva) (Urwin et al, 2021). Para ello, se recomienda utilizar el método del capital humano en el análisis basal y analizar la incertidumbre asociada a esta estimación en el análisis de sensibilidad.

La identificación de recursos debe basarse en fuentes de información pertinentes y basadas en el contexto español y se debe explicar claramente su elección cuando se dispone de varias fuentes. Si se utilizan paneles de expertos para recopilar información, ello debe indicarse explícitamente.

Se debe justificar los costes incluidos y excluidos.

Medición de los recursos consumidos

Toda información detallada sobre los recursos utilizados (medidos en unidades físicas) y cómo se valoran (precios o costes unitarios) debe presentarse por separado y de manera detallada y transparente. Para cada recurso se debe definir y cuantificar las unidades naturales proporcionadas a los pacientes en cada grupo de tratamiento, o a los pacientes que permanecen en un estado de salud durante un período de tiempo relevante (por ejemplo, número de dosis dispensadas de los medicamentos evaluados, número y tipo de consultas, etc.).

Si no fuera posible disponer de uso de recursos de ámbito nacional y los análisis se basan en datos internacionales, el uso de estos recursos debe ser validado por expertos nacionales, considerando la práctica clínica nacional.

La elección de las fuentes de datos utilizadas debe estar justificada. En caso de tener dificultad o imposibilidad de medir un recurso identificado, ello debe estar debidamente expresado y justificado. Para los recursos vinculados a la adquisición o producción de las intervenciones que se evalúan, se debe dar preferencia a los datos provenientes de ensayos controlados aleatorios que sustentan la evaluación de su eficacia y tolerabilidad, para garantizar la coherencia entre la evaluación de resultados en salud y costes, aunque se debe identificar si es previsible que algún coste no se produzca en el contexto real o haya otros costes adicionales. Si se identifican estimaciones múltiples derivadas de diferentes fuentes de información, se debe justificar la estimación utilizada en los resultados determinísticos del análisis y presentar estimaciones plausibles alternativas en los análisis de sensibilidad (véase dimensión 13-Manejo de la incertidumbre). En el caso



de que no se puedan medir los recursos consumidos y se recurra a opiniones de expertos, éstos deben estar claramente identificados y la metodología adoptada debe presentarse de manera transparente (por ejemplo, criterios para la selección de los expertos, número de expertos contactados, etc.). Debe describirse cualquier medida tomada para compensar los datos no recopilados en el ensayo. Si se tratara de un ensayo controlado aleatorizado se lleva a cabo en varios países, se debe prestar especial atención al análisis estadístico utilizado para la agregación de los datos y discutirse las condiciones bajo las cuales se utilizan los datos en el contexto español.

La recopilación de datos de campo utilizando el método de microcostes puede resultar necesaria para identificar y medir los recursos consumidos cuando no hay datos disponibles de la intervención evaluada y/o cuando estos costes pueden implicar una alta variabilidad de atención entre individuos para los que no existen costes estandarizados (Drummond et al, 2005). En ausencia de datos la medición de un recurso puede basarse en la formulación de supuestos los cuáles deben establecerse, justificarse y probarse claramente en un análisis de sensibilidad.

La información basada en los Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD) es una valiosa fuente para estimar y medir el uso de recursos en el ámbito hospitalario. Sin embargo, los costes basados en los GRD pueden no ser apropiados en todas las circunstancias. Por ejemplo, cuando el nuevo tratamiento y el comparador caen bajo la misma categoría de GRD, o cuando el coste medio no refleja el uso de recursos en relación con el fármaco que se está evaluando. En tales casos, otras fuentes de evidencia, como los estudios de microcostes, pueden ser más apropiadas.

Valoración de los recursos consumidos

El cálculo de los costes de una intervención se realiza aplicando un coste unitario (fase de valoración) a la cantidad consumida, expresada en unidades físicas (fase de medición) de los recursos identificados como directamente asociados con la intervención o las porciones de la atención susceptibles de verse alterada por la intervención (fase de identificación).

En aquellos marcos asistenciales que operan bajo normas de mercado, en contextos de fuerte competencia entre proveedores, de manera libre y con escasa intervención pública, la teoría económica recomienda la utilización de los precios de mercado para valorar los recursos empleados. No obstante, el sistema sanitario español se encuentra fuertemente regulado, muchos de los precios del sistema están fuertemente intervenidos y la provisión de los mismos se realiza en buena medida por parte de agentes públicos. Por ello, en un contexto de servicios sanitarios financiados públicamente, parece más adecuado para la valoración de los recursos recurrir al concepto de coste de producción del servicio analizado. Los costes o precios unitarios deben basarse en fuentes nacionales publicadas. Esto es, los recursos sanitarios deben valorarse con costes unitarios o precios derivados dentro del Sistema Nacional de Salud (SNS). Los costes unitarios podrán provenir preferentemente de precios públicos (por ejemplo, costes medios por GRD o costes por diagnóstico principal según el CIE10 publicados por el Ministerio de Sanidad), publicaciones oficiales, tarifas aplicadas a los contratos de prestaciones de servicios de las diferentes comunidades autónomas o de la contabilidad analítica de los centros. La Valoración de Grupos Homogéneos de Pacientes (GPA) produce la valoración más cercana al coste de producción de los diferentes niveles organizativos del SNS. En ausencia de datos sobre costes unitarios de producción, o si los datos se consideran inapropiados, las tarifas médicas pueden utilizarse como base de valoración, ya que representan precios reconocidos por la comunidad autónoma. En cualquier caso, la fuente de procedencia de los costes unitarios de cada recurso considerado debe estar claramente identificada en la evaluación.



Cuando el horizonte temporal sea mayor a un año, los costes deben mostrarse actualizados y no actualizados por la tasa de descuento recomendada. De la misma manera, debe presentarse todos los precios y costes unitarios en euros para el año de referencia actual a lo largo del análisis.

El uso de otras fuentes de precios unitarios o costes debe estar claramente justificado y sujeto a análisis de sensibilidad (véase dimensión 13-Manejo de la incertidumbre). Se intentarán actualizar los precios y costes utilizados en el análisis por los índices generales de inflación y tenerlo en cuenta en el análisis de sensibilidad.

Si se requiere la conversión de costes a partir de precios no españoles y se realiza utilizando un tipo de cambio vigente (se debe especificar la fecha de consulta), es recomendable justificar la comparabilidad de precios entre países, utilizar el cambio entre la paridad del poder adquisitivo para actualizar los costes entre países. y justificar la adecuación para España. Se recomienda utilizar las series temporales de las tasas de cambio medias anuales publicadas en el Banco de España.

En el caso de los medicamentos, dado que la perspectiva de referencia es la del SNS, se utilizarán los precios con IVA, y se utilizarán los precios que más se ajusten a los precios reales para el SNS. Si existe incertidumbre o variabilidad en los precios, esto se deberá analizar en el análisis de sensibilidad. Se deberá justificar el precio utilizado en el análisis basal y los utilizados en el análisis de sensibilidad.

En general, los precios de los medicamentos deben incluir los descuentos que se les aplican en los diferentes niveles del SNS. Desde la perspectiva del SNS, también deberían deducirse las aportaciones de los usuarios (copagos), en el caso de los medicamentos prescritos con receta en oficina de farmacia, siempre que sea posible realizar dicho cálculo. En caso de adoptar la perspectiva del financiador público (más allá del sanitario) o de la perspectiva social, el mismo principio que rige para la valoración de recursos sanitarios sería de aplicación para los cuidados no sanitarios, recogidos en España a través de la Ley 39/2006 de promoción de la autonomía personal y atención a las personas en situación de dependencia. De nuevo, cuando la financiación de las prestaciones se realice a través de instituciones públicas, la primera referencia a considerar sería la información publicada por el Instituto de Mayores y Servicios Sociales-IMSERSO u otras instituciones públicas sobre el coste de cada uno de los servicios identificados. En este caso es importante considerar tanto el coste del servicio en su conjunto como el grado de contribución pública y la aportación que debe asumir el usuario o su familia (copagos). En caso de que el servicio sea contratado de manera privada por el usuario o su familia, se revelará el coste a través de encuestas que identifiquen el precio pagado por el servicio. En el caso de que el servicio de cuidado sea prestado por una persona no profesional, generalmente la pareja o un familiar (denominados cuidados familiares o cuidados informales), existen varias técnicas identificadas en la literatura que pueden ser aplicadas para la valoración del tiempo prestado de cuidado. Será labor de los autores del trabajo el justificar el tipo de método empleado para la valoración de los cuidados no profesionales.

Asimismo, las pérdidas de productividad son un recurso social valioso que debe ser considerado si la perspectiva elegida es la de la sociedad y existen pruebas de que la enfermedad asociada a los medicamentos evaluados conlleva un impacto importante en este ámbito. Los principios generales expresados para el resto de las partidas de costes serán aplicables a este tipo de costes, debiendo justificar los autores de la evaluación económica el método seguido para la identificación, medición y valoración de dichas pérdidas.

Por último, es importante señalar que debe evitarse la doble contabilización de los recursos relacionados con las enfermedades o lesiones estudiadas. Por ejemplo, el tiempo de trabajo



perdido por una persona cuidadora no profesional puede ser considerado en calidad de pérdida de productividad laboral o de costes de cuidado informal, pero no de las dos maneras simultáneamente, ya que ello supondría contabilizar dos veces el mismo recurso (el tiempo de cuidado).

9. Horizonte temporal

Recomendaciones:

Se utilizará el horizonte temporal que permita captar todos los efectos diferenciales de las intervenciones sobre la salud y el uso de recursos en comparación a las alternativas.

Se justificará el horizonte temporal con claridad, especialmente si es de corta duración.

El horizonte temporal es el periodo de tiempo para el que se consideran tanto los efectos sobre la salud de la intervención como el uso de recursos y costes. Debe ser aquel que permita captar, de la manera más adecuada, las diferencias entre intervenciones en términos de efectos sobre la salud y costes. Nótese que el horizonte temporal debe ser igual para costes y resultados en salud y, al mismo tiempo, el horizonte temporal del análisis puede ser distinto de la duración de las intervenciones evaluadas, incluido el comparador. El horizonte temporal puede ser toda la vida del paciente u otro periodo más corto, dependiendo de la historia natural de la condición y del potencial efecto de la intervención sobre la salud y el uso de recursos.

Cuando las diferencias en costes y efectos en la salud se dan en un periodo de tiempo relativamente corto, puede ser ilustrativo un horizonte temporal de corto plazo.

Cuando hay evidencia de que una intervención afecta la mortalidad o la calidad de vida a largo plazo, en enfermedades crónicas, por ejemplo, es apropiado un horizonte temporal de toda la vida del sujeto, hasta su muerte. En los casos con alta incertidumbre en los efectos a largo plazo puede ser deseable completar el análisis con un horizonte temporal de corto plazo (análisis de sensibilidad).

Cuando el análisis se base en un estudio clínico de corta duración, se recomienda utilizar modelos para extrapolar los resultados al periodo relevante (Briggs et al, 2011). Esto debe hacerse de acuerdo con datos basados en la mejor evidencia posible (véase dimensión 11 - Métodos de análisis). A mayor horizonte temporal mayor incertidumbre, por lo que es fundamental la elección y justificación de los supuestos en los que se basa la extrapolación, así como su exposición de la manera más clara posible.

En cualquier caso, el horizonte temporal debe relacionarse directamente con el problema de decisión y debe describirse y justificarse su elección con claridad, especialmente si es de corta duración.



10. Descuento

Recomendaciones:

Los costes y los efectos en salud que se produzcan más allá del primer año serán actualizados al año base o año de referencia aplicando sobre ambos una tasa de descuento anual.

En el caso base se aplicará una tasa de descuento anual del 3% tanto para costes como para resultados en salud. Este parámetro será modificado en los análisis de sensibilidad, empleando los valores del 0% y del 5% en resultados, y del 5% en costes.

En toda intervención cuyo horizonte temporal supere el año natural, se deberán actualizar al año base o año de referencia los flujos futuros de costes y resultados, mediante la aplicación de una tasa de descuento. El motivo de actualizar los flujos futuros de costes al momento presente es tener en cuenta el coste social de oportunidad de renunciar a un consumo presente a cambio de invertir recursos para obtener un rendimiento futuro.

La actualización del valor de los recursos empleados en una intervención, siendo el coste su traducción monetaria, es rutinario en el campo de la evaluación económica y no suscita dudas ni polémicas. En cambio, si se deben descontar también los efectos sobre la salud y, en caso afirmativo, si la tasa debe ser idéntica no son cuestiones sobre la que exista consenso en la comunidad científica ni en las guías metodológicas de distintos países. En todo caso, sí se debe ser consciente de que aplicar tasas de descuento diferentes en costes y en resultados en salud puede conducir a incoherencias lógicas (por ejemplo, la llamada paradoja de Keeler y Cretin), cuyo resultado puede ser contraproducente a la hora de interpretar el análisis.

Otra cuestión importante es la elección del valor de la tasa de descuento. Desde un plano teórico, la tasa debe reflejar las preferencias sociales por adelantar beneficios futuros al momento presente y posponer costes desde el presente al futuro. Desde un punto de vista aplicado, como hemos señalado, una aproximación a la revelación de dichas preferencias es considerar el coste social de oportunidad de renunciar a un consumo presente a cambio de invertir recursos para obtener un rendimiento futuro. Más concreto aún, la consideración de los tipos de interés de la Deuda Pública suele ser un estándar citado para establecer el valor de referencia, siempre teniendo en cuenta que, aunque estos tipos son fluctuantes y condicionados por el escenario macroeconómico nacional e internacional, a efectos operativos es conveniente elegir un valor concreto y dotarle de una cierta estabilidad en el tiempo, hasta un momento determinado para su revisión.

En los últimos 20 años, según las cifras aportadas por el Tesoro Público, Ministerio de Asuntos Económicos y Transformación Digital, el tipo de interés de la Deuda del Estado ha oscilado entre un 2 y un 5%, en números redondos, estando el tipo medio entre el 3 y 4%. En general, en los valores considerados en guías metodológicas publicadas por agencias de otros países, los valores comúnmente más empleados para la tasa anual de descuento oscilan entre el 3 y el 5%, si bien en el caso de intervenciones cuyo horizonte temporal es muy extenso, en algunas guías se recomienda considerar una reducción gradual transcurrido un plazo suficientemente largo hasta llegar a una tasa inferior mínima (1,5-2%).

Considerando los anteriores elementos, se recomienda que en las evaluaciones económicas cuyo horizonte temporal trascienda el año natural, se descuenten tanto los costes como los resultados en salud a una tasa anual del 3%. Dicha tasa de descuento debe estar



expresamente reflejada en la evaluación y señalarse que se aplica tanto en costes como en resultados. Si el horizonte temporal es muy extenso, cabría la posibilidad de disminuir gradualmente la tasa a partir de los 30 años hasta llegar a una tasa anual mínima de descuento del 1,5%.

Asimismo, dada la incertidumbre existente sobre el valor más adecuado de descuento y sobre la pertinencia de descontar con la misma tasa costes y resultados en salud, se recomienda que uno de los análisis de sensibilidad básicos de la evaluación consista en modificar la tasa empleada en el caso base, empleando el 0% y 5% para resultados en salud y el 5% en costes. Para beneficios a partir de los 30 años se puede valorar una tasa de descuento del 1,5%.

11. Métodos de análisis

Recomendaciones:

Se describirán los métodos utilizados para analizar los datos en la evaluación económica. La elección de los métodos de análisis dependerá del diseño del estudio.

Para evaluaciones económicas basadas en modelos, además se describirá e informará cómo se han estimado los parámetros utilizados.

La evaluación económica deberá describir siempre los métodos utilizados para analizar los datos de manera clara y transparente. La elección de los métodos de análisis dependerá del diseño del estudio (p.ej., un análisis de datos a nivel de pacientes cuando la evaluación económica se base en un único estudio o un modelo de decisión que incluya la síntesis cuantitativa de la mejor evidencia cuando la evaluación económica se realice a partir de datos procedentes de múltiples estudios). Existen dos enfoques o métodos de análisis alternativos para evaluar la eficiencia de un tratamiento: la evaluación económica dentro de un ensayo aleatorizado y la evaluación económica que estima los costes y resultados en salud mediante una modelización (Briggs et al, 2011).

En la actualidad, la gran mayoría de las evaluaciones económicas publicadas utilizan modelos de decisión como metodología principal. Los modelos de decisión se consideran un enfoque metodológico de síntesis de evidencia que va más allá del alcance de las revisiones sistemáticas y los metaanálisis. Los modelos, a diferencia de los análisis dentro de un estudio (en general, ensayo aleatorizado), permiten integrar múltiples fuentes de datos (primarias y/o secundarias) para combinar y facilitar extrapolación. Los modelos de decisión deben configurarse para el objetivo del estudio e implican describir el curso natural de la enfermedad y cómo el medicamento puede alterarlo usando una serie de estados de salud o acontecimientos de interés. En principio, no existe un tipo de modelo mejor que el resto (p.ej., modelo de árboles de decisiones, modelos de Markov, modelos epidemiológicos, métodos de regresión multivariante, modelos de simulación de eventos discretos, modelos dinámicos basados en ecuaciones diferenciales, etc.) y que sea aplicable a cualquier situación, pero sí puede existir un modelo más adecuado que responda mejor la pregunta objetivo que se establece en una evaluación económica concreta (Briggs et al, 2011).

El diseño del modelo debe seguir o adherirse a alguna guía de buenas prácticas como, por ejemplo, la del ISPOR (Weinstein et al, 2003; Caro et al, 2012). Será imprescindible justificar la idoneidad del modelo y describir las asunciones adoptadas en el mismo. Además, es necesario entregar los archivos donde se haya desarrollado el modelo teniendo



en cuenta que éste pueda ser replicable. Asimismo, también se incluirá una descripción de los métodos aplicados para el manejo de la heterogeneidad y la incertidumbre. Es necesario realizar un análisis de sensibilidad determinístico univariante y multivariante de los parámetros y estructura del modelo. Se realizará también un análisis de sensibilidad probabilístico salvo en el caso justificado de que la incertidumbre de los parámetros no lo requiera (véase Sección 13-Manejo de la incertidumbre).

12. Validación de modelos de decisión

Recomendaciones:

Se realizará la validación del modelo que incluya la validación del modelo conceptual, de los datos utilizados y su adecuación al contexto español, y la correcta implementación del modelo.

Siempre que sea posible, se realizará también una validación externa de los resultados del modelo con datos reales del contexto español, y en caso de no disponerlos teniendo en cuenta la opinión de expertos.

Se aportará el archivo donde se ha programado el modelo como ejercicio de transparencia.

Se consultarán y seguirán las recomendaciones de guías específicamente diseñadas para llevar a cabo la validación del modelo.

El proceso de validación del modelo de decisión debe ocurrir a lo largo de la realización de la evaluación económica. Este proceso es imprescindible para demostrar que los resultados del modelo son fiables, es decir reducir parte de la incertidumbre asociada con el modelo, y permitir una mayor confianza en sus resultados y predicciones.

Durante el proceso de validación se deberá proporcionar información sobre si el modelo: (i) se comporta como se esperaba y si éste se ha implementado correctamente, y (ii) simula un escenario real, como un ensayo clínico, y si los resultados se comparan con los del mundo real. El análisis de sensibilidad determinístico puede proporcionar información útil sobre el comportamiento y la validación del modelo (véase dimensión 13- Manejo de la incertidumbre).

Los tipos de validación que se consideran de manera más extensa son la validación conceptual del modelo, la verificación y la validación externa. La validación puede incluir desde comprobar que el modelo sea una representación real de la historia de la patología en cuestión, si hace uso de la evidencia más reciente para el contexto español, si existe una adecuación de las técnicas estadísticas utilizadas y pruebas de hipótesis. Por ejemplo, se pueden comparar los eventos clínicos pronosticados con datos observados sobre la historia natural de la condición médica.

El proceso de verificación debe revisar la programación del modelo conceptual y comprobar que el modelo se comporta como se esperaba. Se pueden utilizar diferentes técnicas para operativizar el proceso de validación de un modelo como, por ejemplo, realizar un seguimiento de los pacientes a través del modelo, tanto de las probabilidades como de los costes y los resultados en salud, para demostrar que la lógica del modelo es correcta. Para ello se pueden crear grupos de pacientes que representen las proporciones de las cohortes en cada estado de salud a lo largo del tiempo y la suma acumulada de los costes y resultados no descontados (p. ej., AVAC) a lo largo del tiempo.



La validación externa incluye la revisión de la programación del modelo por un investigador ajeno al diseño y elaboración del modelo, y validar que los resultados que se obtienen con el modelo son coherentes con los datos de vida real existentes. Cuando no se disponga de evidencia empírica directamente relevante para el contexto español, se puede utilizar la opinión de expertos para proporcionar información sobre la transferibilidad de los resultados al contexto español. Los expertos deberían tratar de identificar cualquier diferencia significativa entre los resultados del modelo y lo que se esperaría en la práctica clínica española. Es obligatorio entregar el archivo donde se ha programado el modelo.

El proceso de validación puede ser restringido únicamente a los parámetros específicos del contexto español, siempre que el análisis de decisión o modelo haya sido validado como parte del proceso de evaluación por otras autoridades reguladoras. Es recomendable especificar si el modelo utilizado ha sido validado previamente por alguna agencia HTA relevante.

Es recomendable que se utilice una guía validada para realizar el proceso de validación mediante una consecución de pasos ordenada y explícita. Por ejemplo, el informe de la transparencia y validación de los modelos de la TaskForce 7 (ISPOR) (Eddy et al, 2012), el desarrollado por el Grupo de Estudio de Evaluación del Estado de Validación de los Modelos de Decisiones Económicas en Salud (AdViSHE) (Vemer et al, 2016) o la lista de verificación TECH-VER (Büyükkaramikli et al, 2019), entre otros.

13. Manejo de la incertidumbre

Recomendaciones:

Se identificará explícitamente las principales fuentes de incertidumbre y se realizará un análisis de sensibilidad para analizar la robustez de los resultados alcanzados en el caso base.

Se realizarán análisis determinísticos univariantes y multivariantes de los parámetros para los que se determine que existe incertidumbre y se presentará mediante un diagrama de tornado. Se realizará también un análisis de sensibilidad probabilístico, presentando con detalle la metodología empleada y mostrando los resultados en una elipse de confianza, diagramas de dispersión y una curva de aceptabilidad de coste-efectividad/utilidad.

Se describirá y justificará el rango de valores dentro del cual es probable que se encuentre la verdadera estimación de la ratio coste-efectividad/utilidad incremental del medicamento propuesto.

Toda evaluación de un medicamento deberá enfrentarse, en mayor o menor medida, a elementos de incertidumbre. La evaluación económica no es una excepción. La cuestión es reconocer y explicitar la existencia de diversas fuentes de incertidumbre identificando aquellos aspectos que más puedan afectar a los resultados del análisis y alejarlo de los obtenidos en el caso base y aplicar las herramientas más adecuadas para su manejo⁵.

⁵ Según las líneas estratégicas del CAPF se tiene previsto el desarrollo de una guía específicamente dedicada al manejo de la incertidumbre, la cual desarrollaría y detallaría los aspectos generales tratados en esta sección (https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/comitesAdscritos/prestacionFarmaceutica/docs/CAPF_Lineas_Estrategicas_V16_20200618_FIN.pdf).



Identificación y definición de la incertidumbre en el análisis

Las principales fuentes de incertidumbre que deben identificarse y estudiarse en una evaluación económica son la incertidumbre asociada a los parámetros elegidos y la incertidumbre derivada de la estructura de análisis realizado, tanto para los datos y resultados clínicos como para los económicos (Walker and Fox-Rushby et al, 2001). El nivel de incertidumbre debe presentarse para un rango de valores de referencia. Es importante discutir las implicaciones de los análisis de sensibilidad determinísticos (ASD) y probabilísticos (ASP) con respecto a la certeza de la estimación de las ratios coste efectividad o utilidad incrementales (RCEI-RCUI) del caso base y el efecto general probable de las limitaciones en la base de la evidencia sobre el nivel de eficiencia evaluado.

Incertidumbre asociada a los parámetros empleados

La incertidumbre asociada con los parámetros elegidos para la evaluación económica debe explorarse sistemáticamente utilizando dos enfoques complementarios: análisis de sensibilidad determinístico que identifique los parámetros (o combinaciones de parámetros) que tienen la mayor influencia en los resultados de la evaluación y un análisis de sensibilidad probabilístico, basado en simulaciones de Monte Carlo, o similar alternativa analítica (Briggs et al, 2012). El uso de ASD univariantes y multivariantes (del mejor o peor escenario, por ejemplo) es una forma aconsejada para identificar parámetros que pueden tener un efecto sustancial en los resultados de la evaluación económica y de explicar los elementos claves del modelo. Su representación se realizará mediante un diagrama de tornado (Briggs et al, 2012). El análisis de umbral determinístico podría informar la toma de decisiones cuando existen parámetros influyentes, pero altamente inciertos. Sin embargo, si el modelo es no lineal, el ASD será menos apropiado para la toma de decisiones y se deberá utilizar un ASP. Este puede permitir una caracterización más completa de la incertidumbre asociada con todos los parámetros considerados en la evaluación, especialmente cuando se trata de representar los efectos combinados. El ASD multivariante de escenarios alternativos se puede utilizar cuando las incertidumbres no pueden parametrizarse fácilmente (por ejemplo, diferentes formas de clasificar los estados de salud, suposiciones alternativas sobre la extrapolación de los efectos del tratamiento, etc). Será imprescindible realizar un ASD de los parámetros de efectividad y seguridad, así como del precio elegido del medicamento que se evalúa. Por otro lado, el ASP debe ejecutarse dentro de cada escenario para generar RCEI/RCUI probabilísticos. Los métodos computacionales y/o la plataforma/paquete de software elegidos para implementar un modelo de evaluación económica apropiado pueden presentar desafíos para realizar el ASP. El uso de estructuras del modelo que limiten la viabilidad de realizar un ASP debe estar claramente justificado. La elección de una estructura de modelo o plataforma de software "preferida" no debe resultar en la falta de caracterización adecuada de la incertidumbre ni en la transparencia debida a la hora de mostrar las asunciones realizadas y los resultados alcanzados.

En situaciones de gran incertidumbre clínica y económica es importante considerar que, tras la toma de una decisión de precio y financiación, posteriormente puede haber un proceso de reevaluación para mantener o modificar la decisión inicial (véase dimensión 17 – Reevaluación). Los resultados de los análisis de incertidumbre deben utilizarse para derivar una lista de prioridades para futuras necesidades de evidencia y orientar el modelo de precio y financiación, incluyendo modelos flexibles. Las futuras necesidades de evidencia tendrán como objetivo fundamentar las solicitudes formales de recopilación de pruebas adicionales para una posterior etapa de reevaluación. En situaciones donde la falta de disponibilidad de información puede ser un problema para parametrizar el modelo, el valor esperado de la información perfecta (VEIP) puede evaluarse para cuantificar



adecuadamente las consecuencias de la incertidumbre y el valor de la investigación futura adicional (Briggs et al, 2011; Gabrio et al, 2019).

Se deberá utilizar estándares estadísticos comúnmente adoptados para representar la incertidumbre en torno al valor real de cada parámetro de entrada incierto. Tanto en el ASD como en el ASP se utilizará la desviación estándar, intervalo de confianza o valores mínimo y máximo para hacer explícita la incertidumbre. En el ASP los valores elegidos para los parámetros de distribución deben presentarse, explicarse y justificarse con referencia a la evidencia de respaldo y cualquier suposición utilizada.

Cuando haya muy poca información sobre un parámetro, es recomendable adoptar un enfoque conservador definiendo una amplia gama de posibles valores de parámetros. No se deben excluir parámetros del análisis de incertidumbre mediante la justificación de que no hay suficiente información para estimar un resultado en contexto de incertidumbre. Se pueden utilizar métodos de calibración para ajustar un modelo estadístico o predictivo con el fin de representar de manera más precisa la incertidumbre inherente a las predicciones del modelo. La calibración es importante porque muchos modelos, especialmente los modelos estadísticos o de aprendizaje automático, a menudo proporcionan predicciones con una medida de certeza implícita, pero esa medida puede no ser del todo precisa. Los métodos de calibración buscan corregir estas discrepancias y asegurarse de que la incertidumbre estimada por el modelo sea coherente con los resultados observados.

Es imprescindible identificar claramente las fuentes de información de los parámetros. Se utiliza un ASP asignando distribuciones para caracterizar la incertidumbre asociada con la precisión de los valores medios de los parámetros. Las distribuciones elegidas deben justificarse y basarse en alguna de las guías existentes para ello. Al realizar un análisis probabilístico, se deben usar suficientes simulaciones de modelos para minimizar el efecto del error de Monte Carlo (Briggs et al, 2011). Las representaciones gráficas recomendadas para mostrar la incertidumbre de los parámetros haciendo uso de un análisis de sensibilidad probabilístico incluyen elipses de confianza y diagramas de dispersión (mostrada en el plano coste-efectividad) y curvas de aceptabilidad de coste-efectividad/utilidad (Briggs et al, 2011; Briggs et al, 2012). Estas últimas muestran la probabilidad de obtener un resultado aceptable de coste efectividad o de coste utilidad en función de diferentes valores de referencia.

Incetidumbre estructural

Es recomendable parametrizar supuestos estructurales cuando exista suficiente evidencia clínica u opinión de expertos para hacerlo. Alternativamente, un ASD multivariante de escenarios será suficiente para evaluar el impacto de los supuestos en torno a la estructura del modelo económico. Si se da el caso, es importante informar de los resultados de cada conjunto de supuestos estructurales plausibles y describir y justificar la inclusión y exclusión de posibles ASD multivariantes de escenarios al hacer suposiciones alternativas sobre la traducción de datos y la estructura del modelo. Es posible evaluar la incertidumbre estructural con un ASP, asignando una distribución de probabilidad a supuestos estructurales alternativos.

Se deben realizar tanto ASD como ASP para cuantificar el impacto del uso de diferentes tipos de análisis de decisión o modelos en los resultados de la evaluación y, en particular: el tipo y la estructura del modelo, por ejemplo, reglas de interrupción del tratamiento las fuentes de datos utilizadas para completar el modelo, cuando existen varias fuentes para los parámetros clave del análisis (p. ej., eficacia de las intervenciones, valores de preferencias de estados de salud, recursos consumidos), los métodos de cálculo y las suposiciones utilizadas para estimar el valor de los parámetros no observados directamente, cuando existen alternativas creíbles, y la metodología utilizada para la



extrapolación de datos a largo plazo. Se debe incluir aquí también la incertidumbre asociada a la extrapolación de resultados a largo plazo. Se recomienda que se prueben este tipo de análisis de manera sistemática y rigurosa en cada análisis.

Finalmente, en otras secciones de la guía se mencionan elementos a considerar en los análisis de sensibilidad a realizar. Por ejemplo, en la dimensión 9, se recomendaba incluir un análisis del impacto del horizonte temporal del análisis y de otros posibles horizontes temporales alternativos. Ello puede realizarse mediante un ASD y/o ASP. O, por ejemplo, también se recomienda realizar un ASD variando las tasas de descuento aplicadas a costes y resultados en salud (ver dimensión 10 – Tasa de descuento).

14. Presentación de resultados

Recomendaciones:

Tanto los costes como los resultados en salud se presentarán por separado, indicando siempre su desviación estándar o un intervalo de confianza del 95%.

Se presentarán los datos y supuestos empleados en los análisis con la mayor transparencia posible y citando todas las fuentes empleadas.

Los resultados de la evaluación económica se presentarán: (i) mediante un análisis incremental de costes y resultados en salud (por separado); y (ii) la ratio coste-resultado en salud (coste utilidad o coste efectividad) incremental, comparando las alternativas relevantes.

Se presentarán de forma clara y detallada las incertidumbres que afecten a los datos y a la estructura del modelo utilizados para la evaluación económica, así como los resultados de los análisis de sensibilidad.

Según se indica en las secciones 7 y 8, los principales componentes del coste y el beneficio sobre la salud, deben describirse de forma desagregada y separada, antes de combinarlos en una medida sintética única (ratio coste-resultado en salud incremental), para dar la mayor transparencia y facilitar la adecuada interpretación de los resultados.

El resultado principal, balance entre los costes y los resultados sobre la salud de las intervenciones analizadas, como norma se presentará en forma de ratio coste-utilidad (RCUI) o coste-efectividad incremental (RCEI) (Drummond et al, 2015). Se debe detallar el grado de confianza asociado con los resultados, proporcionando la desviación estándar o el intervalo de confianza al 95% (Briggs et al, 2011). Si se comparan más de dos intervenciones, sus costes y resultados de salud esperados y cualquier valor incremental relevante entre las diferentes alternativas debe presentarse por separado.

En la presentación de resultados se seguirán los siguientes principios:

- Se deben detallar los pasos del análisis, explicitando las hipótesis y los datos empleados.
- Es recomendable un desarrollo en etapas y desagregado de modo que cada uno de los estadios del análisis pueda ser verificado independientemente.
- Las estimaciones de costes deben presentarse desagregadas por categoría.



- Cuando existan diferencias significativas entre subgrupos de pacientes, es aconsejable presentar la RCUI/RCEI calculadas para cada uno de ellos.
- Los resultados de los análisis de las diferentes perspectivas y tipos de evaluación deben presentarse por separado, incluyendo todos los costes y resultados en salud relevantes de todas ellas
- Se deben presentar valores descontados y no descontados para cada componente principal de costes y resultados en salud.

Se debe integrar en los resultados la identificación de la incertidumbre que afecte a variables críticas de eficacia, seguridad, población diana, eficiencia, impacto económico u otras, según lo dicho en la sección 13. Esto se hará también con vistas a planear la recopilación de nuevas pruebas científicas adicionales en etapas posteriores de reevaluación de la tecnología.

Deben mostrarse los análisis de sensibilidad desarrollados, señalando aquellos parámetros o elementos estructurales más sensibles, es decir, que pueden propiciar una mayor desviación del resultado alcanzado en el caso base. En el caso de los análisis de sensibilidad deterministas se mostrarán sus resultados en un diagrama de Tomado (véase sección 13, manejo de la incertidumbre) (Briggs et al, 2012). Cuando el análisis sea probabilístico se mostrarán las curvas de aceptabilidad estimadas (Briggs et al, 2011). Se presentará el análisis de sensibilidad probabilístico para el caso de referencia y para los diferentes escenarios y subgrupos, cuando proceda. Cuando no se encuentren diferencias considerables entre análisis probabilísticos y deterministas, podrán presentarse resultados probabilísticos solo para el caso de referencia, además de los deterministas para los restantes.

La evaluación económica debe presentar un análisis de escenarios sobre el precio de la nueva tecnología para toda la población objetivo y los subgrupos relevantes cubiertos por los supuestos del caso base, y para cada uno de los posibles escenarios identificados en el análisis.

Si el estudio se apoya en datos primarios obtenidos directamente de ensayos clínicos que representan los efectos a corto plazo y datos modelizados para los resultados a largo plazo, sería útil presentar los resultados para el corto y el largo plazo por separado.

Si se utiliza un modelo, es recomendable presentar la estructura del modelo, una tabla descriptiva con todos los datos y las probabilidades utilizadas para el cálculo de la eficacia clínica y de los costes de las opciones relevantes y la fuente de dónde han sido obtenidos. Asimismo, se debe detallar también todos los supuestos y cómo se ha validado el modelo.

La sección de discusión debe ayudar a valorar la robustez de los resultados y las conclusiones de la evaluación y ayudar a identificar las condiciones bajo las cuales se alterarían dichas conclusiones (véase Sección 15).



15. Resumen de los principales resultados, su interpretación, limitaciones, transferibilidad, discusión y otras consideraciones relevantes

Recomendaciones:

Se resumirán los resultados y las áreas de incertidumbre de la evaluación económica y se discutirán e interpretarán en el contexto decisional para el que ha sido realizada, así como su impacto potencial sobre los pacientes, las políticas o la práctica clínica.

Se presentarán y discutirán de forma crítica todas las limitaciones de la evaluación económica.

Se detallará y debatirá la aplicabilidad de la evaluación económica al ámbito español y la transferibilidad entre las distintas CC.AA., justificando especialmente aquellos valores que se desvían del contexto para el cual se realiza el análisis (por ejemplo, si los costes unitarios proceden de una única región o si no son españoles).

Se identificarán y debatirán todas aquellas cuestiones éticas, de equidad o de otro tipo que se consideren relevantes y puedan afectar a la toma de decisiones.

Las conclusiones se presentarán de manera que respondan a la pregunta de investigación y se desprenderán directamente de los resultados obtenidos.

Toda evaluación económica de un medicamento presentada al Ministerio de Sanidad debe incluir una sección de discusión que comprenda una interpretación resumida y contextualizada de los resultados acorde con los objetivos perseguidos, una enumeración de las limitaciones de la evaluación económica, un análisis de la transferibilidad del estudio, y una discusión de otras consideraciones éticas, de equidad y de otro tipo que se consideren relevantes para los decisores.

Interpretación de resultados y conclusiones

Los autores o revisores de la evaluación económica resumirán los principales resultados, incluyendo las áreas de incertidumbre, y los interpretarán de acuerdo con las decisiones relevantes a tomar (Husereau et al, 2022). Igualmente es importante discutir el impacto potencial de los resultados sobre los pacientes, las políticas o la práctica clínica. Se subrayará la estimación obtenida (asociada una incertidumbre) de una ratio coste-efectividad o coste-utilidad. La comparación con un valor de referencia corresponde al decisor. El objetivo de esta guía no es establecer un valor de referencia para dichas ratios.

La discusión de estos resultados se debe contextualizar de acuerdo con las pruebas científicas disponibles y la comparación con otros estudios similares. También es de interés describir las características de los potenciales estudios futuros, que actualicen el presente estudio y/o acometan preguntas sin respuesta en el momento de realizar el análisis.

Las conclusiones de la evaluación económica deben responder a la pregunta de investigación y se deben desprender de los resultados obtenidos.

Limitaciones

Toda evaluación económica tiene limitaciones. Es deber de los autores presentar de manera crítica y resumida las principales limitaciones que afecten a su validez interna, incluyendo las posibles discrepancias derivadas o no del ejercicio de validación. El impacto potencial de las limitaciones sobre la incertidumbre y sobre las conclusiones debe ser



caracterizado e incluso cuantificado. La potencial robustez del análisis, a pesar de las limitaciones, debe estar sólidamente justificada.

Transferibilidad

La transferibilidad de datos, métodos, modelos, resultados... etc de estudios basados en otros países al ámbito español o entre regiones españolas debe considerarse detenidamente, justificando especialmente aquellos valores no obtenidos en el contexto para el cual se realiza el análisis.

Para la valoración de la transferibilidad es condición necesaria que la evaluación económica sea suficientemente transparente y detallada en cuanto a supuestos clave, población, intervenciones comparadas, parámetros, fuentes de costes unitarios, efectividad, utilidades, instrumentos de calidad de vida empleados, etc. (Goeree et al, 2007; Drummond et al, 2009; Garcia-Monchón et al, 2021). Igualmente se identificarán los parámetros con mayor impacto sobre los resultados, de acuerdo con el análisis de sensibilidad, incluyendo el sentido del efecto.

Las fuentes de datos deben ser las más cercanas posibles a su medio de utilización. Si no existieran y se utilizaran otras, debe justificarse su uso y discutirse su impacto sobre las variables y elementos mencionados.

Ética, equidad y otras consideraciones

Se abrirá un apartado con este título para incorporar consideraciones no directamente relacionadas con la evaluación económica pero que pueden aportar información relevante para la toma de decisiones. Por ejemplo, debe discutirse desde el punto de vista ético y de la equidad la restricción del acceso al medicamento a un subgrupo de población con una determinada característica sociodemográfica o elegido en función de un biomarcador. También debe señalarse y justificarse si existen o no tratamientos alternativos o necesidades no cubiertas.

La utilización de instrumentos de medida de resultados, como los AVAC o los años de supervivencia, en general implicará suponer que valen igual, independientemente de las características de las personas, lo cual evitará problemas de comparación interpersonal complicados (Weinstein, 1988). Sin embargo, si se considera relevante admitir argumentos de priorización de personas o grupos (por ejemplo, por razones de justicia social o vulnerabilidad) se recomienda justificarlo de forma cualitativa. Si es necesario, se llevará a cabo un análisis paralelo de manera separada e independiente del caso base. Se deben describir todas las poblaciones relevantes con el fin de poder discutir y justificar decisiones que afecten a la distribución de recursos o que afecten a la equidad horizontal (tratamiento igualitario de los iguales) o vertical (tratamiento desigual de los desiguales).

16. Fuente de financiación y conflictos de interés

Recomendaciones:

La evaluación económica se acompañará de un texto que incluya de forma diferenciada sendos párrafos que recojan declaraciones sobre (a) la fuente o fuentes de financiación y su papel en la evaluación económica, (y b) sobre los potenciales conflictos de intereses de cada uno de los autores de la evaluación económica y de los expertos colaboradores durante la realización del estudio. Estas declaraciones deben incluirse aun cuando no hubiera financiación ni los autores de la evaluación económica, o sus revisores, consideraran que existieran conflictos de interés.



Todos los autores y expertos consultados cumplimentarán el formulario de declaración de conflicto de intereses habilitado por el Ministerio de Sanidad para tal fin.

Un conflicto de interés se produce cuando el juicio profesional sobre un interés primario como la validez científica de un estudio se puede ver afectada por un interés secundario de tipo financiero, de prestigio profesional, de afectación de la enfermedad a un familiar o amigo, por citar algunos ejemplos. Los autores deben ser conscientes de la existencia de potenciales conflictos de interés y de sus propios sesgos, bien sea por falta de imparcialidad o por pensar que tener múltiples conflictos a favor y en contra se compensan unos con otros, y utilizar estos argumentos para ocultar, consciente o inconscientemente, potenciales conflictos de interés. Sin embargo, es a las personas o a la entidad que encarga la evaluación o a las destinatarias de la misma a quien corresponde juzgar si el potencial conflicto de interés representa un problema real que comprometa la realización e interpretación de la credibilidad de los resultados del estudio. Por otro lado, es sabido que las evaluaciones económicas también se ven afectadas por el sesgo de publicación, lo cual implica una fuerte correlación entre la financiación y el sentido de los hallazgos.

Por tanto, para contribuir a la transparencia es indispensable que en las evaluaciones económicas: (a) se describa claramente quién encarga o apoya la evaluación realizada y quién la financia (con independencia de si la entidad que lo encarga o financia es pública o privada) y cuál ha sido el papel de estas entidades en todas las fases del estudio, esto es, diseño, realización y redacción del informe. Si el estudio no hubiera recibido ningún tipo de apoyo monetario o no monetario esto también debe indicarse explícitamente; (b) se presente la lista completa de autores del estudio y de los expertos consultados en calidad de asesores durante la realización del estudio o como revisores internos o externos del mismo, sus afiliaciones y la contribución de cada uno de ellos al estudio. Este listado debería ir acompañado de un párrafo donde se declare la naturaleza de los posibles conflictos de intereses (o su ausencia) asociados a los ítems del formulario de declaración de conflicto de intereses habilitado por el Ministerio de Sanidad.

17. Reevaluación

Recomendaciones:

Se considerará la reevaluación cuando se estime que existan nuevas condiciones que pueden afectar de forma relevante al resultado de la evaluación original o anterior y, por tanto, a las decisiones de precio y financiación y acceso de ésta en el SNS español.

La reevaluación se justificará adecuadamente en base a la relevancia de la nueva información o condiciones disponibles.

La reevaluación se llevará a cabo en base a las mismas recomendaciones y consideraciones metodológicas incluidas en esta Guía.

La reevaluación integrará los elementos relevantes que puedan afectar al resultado y a las incertidumbres identificadas en la evaluación anterior y comparará sus resultados con el resultado inicial a fin de adecuar, de forma transparente, las decisiones de precio, financiación y acceso existentes.

Para facilitar los procesos de reevaluación, en la evaluación original o anterior se identificarán las áreas de incertidumbre para detectar las necesidades de evidencia adicional a la disponible en el momento de la evaluación y para diseñar procesos y



solicitudes formales de recopilación de información que permitan la implementación de etapas posteriores de reevaluación.

El objetivo de la evaluación de un medicamento, incluyendo su dimensión económica, es apoyar la toma de decisiones del SNS español en relación con la incorporación y financiación de las novedades terapéuticas. La evaluación debe integrar, por tanto, la mejor evidencia disponible para garantizar una adecuada aproximación al valor del nuevo medicamento y de su rentabilidad social.

Es importante reconocer que las condiciones de un determinado medicamento y, por tanto, de su evaluación, pueden cambiar con el tiempo. El valor real de un determinado medicamento en cada momento no solo depende de cambios en las condiciones externas del mercado y sistema sanitario. La identificación de la incertidumbre en una evaluación deben ser también un elemento fundamental del proceso.

Desde esta perspectiva, un proceso de evaluación ideal debería ser flexible y dinámico y debería poder informar en cada momento del valor aportado por un determinado medicamento a fin de poder acomodar de manera continua el posicionamiento terapéutico de la misma y las condiciones de acceso y financiación. La evaluación dinámica (o reevaluación) consiste, por tanto, en un proceso metodológico aplicado de forma continua que permita adaptar la evaluación original a las condiciones y conocimientos de cada momento y adecuar en coherencia las decisiones de financiación de un determinado medicamento.

Dado que esa continuidad no puede ser inmediata ni automática, a efectos prácticos, el proceso debe considerar la reevaluación cuando se estime que existan cambios en las condiciones que pueden afectar de forma relevante al resultado de la evaluación original y, por tanto, a las decisiones de financiación, precio y acceso de ésta en el SNS español. Estas condiciones pueden derivar de: (i) cambios potenciales en el posicionamiento terapéutico del medicamento derivados de la existencia de nuevos comparadores, de modificaciones de la práctica clínica, de la disponibilidad de nueva evidencia, de potenciales cambios en la población diana u otros; (ii) una mayor disponibilidad de información adicional de calidad que permita reducir las incertidumbres identificadas en la evaluación original, ya estén estas relacionadas con la validez interna de la evidencia utilizada o con la validez externa necesaria para situar al medicamento en el entorno concreto del SNS español; (iii) cambios en las condiciones económicas derivadas de modificaciones en los precios de los comparadores, en el precio del propio medicamento o derivadas de innovaciones de medicamentos o de otras tecnologías sanitarias, de procesos u organizativas que modifiquen el valor comparativo del medicamento evaluado frente a sus alternativas, o de las condiciones económicas del Sistema Nacional de Salud. En estos casos, sin agotar la lista, la nueva información o cambios en las condiciones relevantes deben ser considerados en el proceso y la reevaluación debe justificarse adecuadamente en base a esta relevancia.

La reevaluación debe llevarse a cabo en base a las mismas recomendaciones y lineamientos metodológicos considerados en esta Guía para la evaluación original. Es importante resaltar que una reevaluación debe integrar todos los elementos relevantes que puedan afectar al resultado y a las incertidumbres identificadas originalmente y debe comparar sus resultados con los originales a fin de adecuar, sobre una base transparente, las decisiones de financiación y acceso existentes.

Para poder plantear de forma adecuada el concepto de evaluación dinámica se debe promover en la evaluación original la identificación de la incertidumbre y diseñar procesos y solicitudes formales de recopilación de información que permitan la implementación de



etapas posteriores de reevaluación del medicamento que tengan como objetivo aproximarnos a un entorno de mayor certidumbre en relación con el valor de las terapias. Esto supone, tal y como se ha planteado en el apartado correspondiente, que la incertidumbre debe ser considerada explícitamente en el proceso de evaluación y que, por lo tanto, toda la evidencia debe evaluarse en términos de incertidumbre restante en cada momento.

Listado de comprobación o checklist

A continuación, la tabla 2 muestra el listado de verificación que debe tenerse en cuenta para evaluar la calidad de una evaluación económica. Este checklist puede utilizarse tanto durante el desarrollo de una evaluación económica como a lo largo del proceso de revisión de un análisis de evaluación económica.



¿Se ha presentado una descripción completa del medicamento evaluado y sus comparadores?								
5. Tipo de evaluación económica								
¿El tipo de evaluación económica que se realiza está claro y explícitamente identificado?								
¿Se realiza un Análisis Coste Utilidad?								
En caso de no realizarse un Análisis Coste Utilidad, ¿está correctamente justificada su no realización? Si se realiza otro tipo de evaluación económica ¿está justificado y es adecuado?								
6. Datos de eficacia/efectividad y seguridad								
¿Se justifican y describen las fuentes de información utilizadas para analizar los beneficios y los riesgos del medicamento y de las opciones a comparar, incluyendo las consideraciones sobre nivel de evidencia e incertidumbre clínica?								
En caso de que las estimaciones de los efectos del medicamento se basen en un único estudio, ¿se describen las características metodológicas del estudio justificando porqué debe considerarse fuente suficiente de datos?								
En caso de que las estimaciones de los efectos del medicamento se basen en información procedente de diversos estudios, ¿se realizó una revisión sistemática y metaanálisis o comparación indirecta/metaanálisis en red, según proceda, de la mejor evidencia disponible, de calidad adecuada y describiendo sus métodos y resultados?								
7. Medida y valoración de resultados en salud								
¿Se describen los métodos utilizados para medir y valorar los resultados del medicamento y de las opciones a comparar?								
¿Las medidas de resultados seleccionadas son clínicamente relevantes (p.ej., en el caso de los análisis coste-utilidad se presentan años de vida ajustados por calidad, y en el caso de análisis coste-efectividad se presentan años de vida ganados)?								
En el caso de análisis coste-utilidad, ¿para el cálculo de AVAC se utilizaron tarifas oficiales de los instrumentos EQ-5D o SF-6D? En caso de no emplearse, ¿se justifica debidamente el instrumento alternativo empleado?								
8. Identificación, medición y valoración del uso de recursos y costes contemplados/consumidos								
¿Se identifican y miden adecuadamente todos los recursos relevantes, conforme a la perspectiva elegida para el estudio?								



¿Se informa por separado de las unidades físicas de los recursos sanitarios y de los datos de precios o costes unitarios? ¿se presentan diferenciados los componentes de los costes?								
¿Se detallan los métodos de valoración, se justifican las fuentes de información empleadas y son adecuadas?								
¿Se explicita el año base empleado para los cálculos?								
En caso de emplear la perspectiva social o la perspectiva del financiador público, ¿se separa la valoración de los recursos estrictamente sanitarios de la valoración de otros recursos financiados públicamente o sociales?								
9. Horizonte temporal								
¿Se identifica claramente el horizonte temporal empleado?								
¿Es el horizonte temporal adecuado para considerar los costes y resultados en salud relevantes?								
10. Descuento								
¿Se identifica claramente la tasa anual de descuento empleada?								
¿Se descuentan los costes y resultados que se producen en el futuro empleando la tasa anual de descuento del 3%?								
En caso de no emplearse dicha tasa, ¿se justifica adecuadamente el uso de una tasa alternativa?								
11. Métodos de análisis								
¿Se describen claramente los métodos utilizados para analizar los datos?								
En caso de aplicar técnicas de modelización, ¿es adecuado, se justifica y describe de una manera transparente el modelo de decisión, así como los parámetros utilizados?								
12. Validación de modelos de decisión								
¿Se realizó una validación del modelo, se presentan los resultados de esa validación y el modelo es adecuado?								
¿Se utilizó una guía para llevar a cabo el proceso de validación?								
¿Se indica si están disponibles y donde se puede encontrar los datos utilizados en el modelo y el código de análisis?								
13. Manejo de la incertidumbre								
¿Se hace explícita la incertidumbre mediante desviaciones estándar, intervalos de confianza o valores mínimos y/o máximos y se justifican los valores establecidos?								
¿Se realiza un análisis de sensibilidad determinístico univariante y multivariante de valores extremos (mejor y peor escenario) y se muestra en un diagrama de tornado?								



¿Se lleva a cabo un análisis de sensibilidad probabilístico y los resultados se muestran en una elipse, diagrama de dispersión y una curva de aceptabilidad?								
¿Se justifican correctamente la elección de las distribuciones y de los cambios en los parámetros en los análisis de sensibilidad?								
14. Presentación de resultados								
¿Se presentan por separado costes y resultados en salud?								
¿Se indican las medidas de incertidumbre de todos los resultados?								
¿Se presenta un análisis incremental de costes y resultados y la ratio coste-utilidad o efectividad incremental?								
15. Resumen de los principales resultados, su interpretación, limitaciones, transferibilidad, discusión y otras consideraciones relevantes								
¿Se incluyen en el apartado de discusión los ítems recomendados en el caso base (principales resultados, su incertidumbre, su interpretación en el contexto, limitaciones del estudio, aplicabilidad, transferibilidad)?								
¿Se discuten consideraciones éticas, de equidad o de otro tipo y/o se indica que no hay consideraciones relevantes de este tipo a destacar?								
16. Fuente de financiación y conflictos de interés								
¿Se indica quién encarga, apoya y/o financia el estudio?								
¿Se informa sobre la posible existencia de conflictos de interés de todos los participantes en el estudio?								
17. Reevaluación								
En caso de ser una evaluación original, ¿se identifican claramente las áreas de incertidumbre que permitan detectar las necesidades de evidencia adicional a la disponible?								
Si se trata de una reevaluación, ¿se justifican adecuadamente los cambios que la motivan?								
Si se trata de una reevaluación, ¿se comparan los resultados obtenidos con los resultados de la evaluación original?								



Referencias

Australian Government. Guidelines for preparing a submission to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Version 5.0. 2016. Department of Health, Commonwealth of Australia.

Berger ML, Mamdani M, Atkins D, Johnson ML. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report —part I. *Value Health*. 2009;12(8):1044-1052.

Brazier J, Ara R, Azzabi I, et al. Identification, review, and use of health state utilities in cost-effectiveness models: an ISPOR Good Practices for Outcomes Research Task Force Report. *Value Health*. 2019;22(3):267–275.

Briggs AH, O'Brien BJ. The death of cost-minimization analysis? *Health Econ*. 2001;10(2):179-84. doi: 10.1002/hec.584.

Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decisions modelling for Health economic evaluation. Oxford. Handbooks in Health economic evaluation. 2011. Oxford University Press.

Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD; ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-6. *Med Decis Making*. 2012;32(5):722-32. doi: 10.1177/0272989X12458348. PMID: 22990087.

Büyükkaramikli NC, Rutten-van Mölken MPMH, Severens JL, Al M. TECH-VER: A Verification Checklist to Reduce Errors in Models and Improve Their Credibility. *Pharmacoeconomics*. 2019; 37(11):1391-1408. doi: 10.1007/s40273-019-00844-y.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada. 4th ed. 2017Ottawa: CADTH.

Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, et al. Modeling good research practices - overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. *Value Health*. 2012;15(5):796-803.

Claxton K, Palmer S, Sculpher M, Walker S. Appropriate perspectives for health care decisions. Discussion Paper 2010.

Cox E, Martin BC, Van Staa T, Garbe E, Siebert U, Johnson ML. Good research practices for comparative effectiveness research: approaches to mitigate bias and confounding in the design of non-randomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force—part II. *Value Health*. 2009;12(8):1053-1061.

Drummond MF, Barbieri M, Cook J, et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value in Health: the Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2009;12(4):409-418. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2008.00489.x.



Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 2015. Oxford university press.

Drummond, M., Sculpher, M., & Torrance, G. Methods for Economic Evaluation of Health Care programmes. 2005. Oxford: Oxford University Press.

Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB; ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. *Med Decis Making*. 2012;32(5):733-43. doi: 10.1177/0272989X12454579.

EUnetHTA. Methods for health economic evaluations. A guideline based on current practices in Europe. EUnetHTA methodological guideline. 2015.

EUnetHTA JA3WP6B2-5 Authoring Team. Practical considerations when critically assessing economic evaluations. Guidance document. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2020. Available from <https://www.eunetha.eu/>.

Gabrio A, Baio G, Manca A. Bayesian statistical economic evaluation methods for Health Technology Assessment. In, Jones A. *The Oxford encyclopedia of Health Economics*. 2020. Oxford University Press.

García-Mochón, L., Rovira Forns, J. & Espin, J. Cost transferability problems in economic evaluation as a framework for an European health care and social costs database. *Cost Eff Resour Alloc*. 2021;19,43. <https://doi.org/10.1186/s12962-021-00294-4>.

Gil-Sierra MD, Fénix-Caballero S, Abdel Kader-Martin L, Fraga-Fuentes MD, Sánchez-Hidalgo M, Alarcón de la Lastra-Romero C, Alegre-Del Rey EJ. Checklist for clinical applicability of subgroup analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(3):530-538. doi: 10.1111/jcpt.13102.

Goeree R, Burke N, O'Reilly D, Manca A, Blackhouse G, Tarride JE. Transferability of economic evaluations: approaches and factors to consider when using results from one geographic area for another. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(4):671-82. doi: 10.1185/030079906x167327.

Haute Autorité de Santé (HAS). Methodological guidance. Choices in methods for economic evaluation – HAS. *Evaluating Health Technology*. Validated by the CEESP, 6th April 2020.

Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, Caulley L, Chaiyakunapruk N, Greenberg D, Loder E, Mauskopf J, Mullins CD, Petrou S, Pwu RF, Staniszewska S; CHEERS 2022 ISPOR Good Research Practices Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *Value Health*. 2022;25(1):3-9. doi: 10.1016/j.jval.2021.11.1351.

Hutton B, Catalá-López F, Moher D. La extensión de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas que incorporan metaanálisis en red: PRISMA-NMA [The PRISMA statement extension for systematic reviews incorporating network meta-analysis: PRISMA-NMA]. *Med Clin (Barc)*. 2016;147(6):262-6. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2016.02.025.



Jansen JP. Network meta-analysis of survival data with fractional polynomials. *BMC Med Res Methodol.* 2011;11:61. doi: 10.1186/1471-2288-11-61.

Johannesson M. Theory and methods of economic evaluation of health care. *Dev Health Econ Public Policy.* 1996;4:1-245.

Langan SM, Schmidt SA, Wing K, Ehrenstein V, Nicholls SG, Fillion KB, Klungel O, Petersen I, Sorensen HT, Dixon WG, Guttman A, Harron K, Hemkens LG, Moher D, Schneeweiss S, Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021; 29(372):n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

Martínez Díaz JD, Ortega Chacón V, Muñoz Ronda FJ. El diseño de preguntas clínicas en la práctica basada en la evidencia: modelos de formulación. *Enfermería Global.* 2016; 15(43), 431-438.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guide to the methods of technology appraisal 2013. Process and methods. Published 4th april. PMG9.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE health technology evaluations: the manual. 2022. www.nice.org.uk/process/pmg36

Navarro Palenzuela C, Márquez Peláez S, Molina López T, Rodríguez López R. Criterios de calidad y de buenas prácticas en organismos dedicados a la evaluación de tecnologías sanitarias: informe interno. Respuesta rápida. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2017.

Nocera S, Telser H, Bonato D. The Contingent-Valuation Method in Health Care – An Economic Evaluation of Alzheimer’s Disease. 2003. Dordrecht, Boston, and London: Kluwer.

Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2017. ISBN: 978-84-617-6757-1. Disponible en: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis>. (https://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/GUIA_EE_IP_GENESIS-SEFH_19_01_2017.pdf).

Owens DK SJ, Sculpher MJ, Salomon JA. Designing a Cost-Effectiveness Analysis. In: Press OU, editor. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine.* 2016. Oxford: Oxford University Press.

Perelman J, Soares M, Mateus C, Duarte A, Faria R, Ferreira L, Saramago P, Veiga P, Furtado C, Caldeira S, Teixeira MC, Sculpher M. Methodological Guidelines for Economic Evaluation Studies. INFARMED - National Authority of Medicines and Health Products, I.P., Lisbon. 2019. Available online at www.infarmed.pt



Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. *Med Decis Making*. 2018;38(2):200-211. doi: 10.1177/0272989X17725740

Puig-Junoy J, Oliva-Moreno J, Trapero-Bertran M, Abellán-Perpiñán JM, Brosa-Riestra M y ServeiCatalà 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. ServeiCatalà de la Salut: Barcelona, 2014.

http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/farmaeconomica/caeip/documents/gaeip_publica_castellano_octubre2014_catsalut.pdf

Raikou M and McGuire A. Estimating Costs for Economic Evaluation, ch. 40 in, *The Elgar Companion to Health Economics*, Edward Elgar Publishing, https://EconPapers.repec.org/RePEc:elg:eechap:3572_40. 2006.

Ramsey SD, Willke RJ, Glick H, Reed SD, Augustovski F, Jonsson B, Briggs A, Sullivan SD. Cost-effectiveness analysis alongside clinical trials II-An ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health*. 2015;18(2):161-72. doi: 10.1016/j.jval.2015.02.001.

Roberts M, Russell LB, Paltiel AD, Chambers M, McEwan P, Krahn M. Conceptualizing a model: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-2. *Medical Decision Making*. 2012;32(5):678- 89.

Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, et al. Recommendations for Conduct, Methodological practices, and Reporting of Cost-effectiveness Analyses: Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA*. 2016;316(10):1093-1103. doi:10.1001/jama.2016.12195

Sculpher M. Subgroups and heterogeneity in cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):799-806.

Smeeth L, Sturkenboom M, von Elm E, Wang SV, Benchimol EI. The reporting of studies conducted using observational routinely collected health data statement for pharmacoepidemiology (RECORD-PE). *BMJ*. 2018;14;363:k3532. doi: 10.1136/bmj.k3532.

Turner L, Shamseer L, Altman DG, Weeks L, Peters J, Kober T, Dias S, Schulz KF, Plint AC, Moher D. Consolidated standards of reporting trials (CONSORT) and the completeness of reporting of randomised controlled trials (RCTs) published in medical journals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;14;11(11):MR000030. doi: 10.1002/14651858.MR000030.pub2

Urwin S, Lau YS, Grande G, Sutton M. The Challenges of Measuring Informal Care Time: A Review of the Literature. *Pharmacoeconomics*.2021;39(11):1209-1223. doi: 10.1007/s40273-021-01053-2

Vemer P, Corro Ramos I, van Voorn GA, Al MJ, Feenstra TL. AdViSHE: A Validation-Assessment Tool of Health-Economic Models for Decision Makers and Model Users. *Pharmacoeconomics*. 2016 ;34(4):349-61. doi: 10.1007/s40273-015-0327-2



Walker D, Fox-Rushby JA, Allowing for uncertainty in economic evaluations: qualitative sensitivity analysis, *Health Policy and Planning*, Volume 16, Issue 4, December 2001, Pages 435–443, <https://doi.org/10.1093/heapol/16.4.435>

Weinstein MC. A QALY is a QALY--or is it? *J Health Econ.* 1988;7(3):289-90. doi: 10.1016/0167-6296(88)90030-6. PMID: 10291478.

Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, et al. Principles of good practice of decision analytic modeling in health care evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies. *Value Health*; 2003;6(1):9-17.

Weinstein, M., Torrance, G., & McGuire, A. QALYs: the basics. *Value Health.* 2009;12(Suppl 1): S5-S9.

Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, Altman DG, Tunis S, Haynes B, Oxman AD, Moher D; CONSORT group; Pragmatic Trials in Healthcare (Practihc) group. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ.* 2008;11(337):a2390. doi: 10.1136/bmj.a2390.