



Salvador Peiró

Jaume Puig-Junoy

Interpretando la utilidad de las evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias. Más allá de las guías formales

Peiró S¹ Jaume Puig-Junoy²

¹Fundación para la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC)

²Centre de Recerca en Economia i Salut (CRES). Universitat Pompeu Fabra. Barcelona

Resumen

Antecedentes y objetivo: La evaluación económica es cada vez más usada en la toma de decisiones en atención sanitaria. Los trabajos sobre la calidad metodológica de las evaluaciones económicas señalan deficiencias en estos estudios. Las escalas o *checklists* de calidad de los estudios, aun útiles, puede ser insuficientes para valorar la aplicabilidad de una evaluación económica a una toma de decisiones concreta. El objetivo de este trabajo es describir algunas limitaciones de la evaluación económica no contempladas habitualmente.

Métodos: Revisión narrativa.

Resultados: Descripción de limitaciones relacionadas con: 1) estudios basados en ensayos clínicos frente a estudios de modelización; 2) elección del punto de vista del estudio y omisión de costes y beneficios relevantes; 3) elección de las alternativas de comparación, 4) manejo inadecuado de la incertidumbre y avances terapéuticos futuros, y 5) sesgo de patrocinio.

Conclusiones: La evaluación económica es la metodología más informativa en la toma de decisiones sobre la inclusión/exclusión de una tecnología en la cobertura pública. Pero es importante conocer y valorar sus posibles sesgos y limitaciones.

Palabras clave: Análisis coste-efectividad; Sesgos; Conflicto de intereses; Evaluación de resultados; Diseños de investigación.

Interpreting the usefulness of economic evaluations of healthcare technologies. Beyond the formal guidelines

Abstract

Background and objectives: Economic evaluation is increasingly used in health care decision-making. Studies on the methodological quality of economic evaluations reveal deficiencies in these studies. The scales or checklists about the quality of the economic evaluations, although useful, may be insufficient to assess the applicability of an economic evaluation of a concrete decision-making. The aim of this paper is to describe some limitations of economic evaluations not usually addressed in conventional quality checklist.

Methods: Narrative review.

Results: Description of limitations related to: 1) studies based on clinical trials vs. modeling studies, 2) choice of the point of view of the study and omission of relevant costs and benefits; 3) choice of alternatives of comparison, 4) improper handling of uncertainty and future therapeutic advances, and 5) sponsorship bias.

Conclusions: Economic evaluation is the most informative method in making decisions about the inclusion or exclusion of a medical technology in public coverage. But it is important to know and assess their possible biases and limitations.

Keywords: Cost effectiveness analysis; Bias; Conflict of interest; Outcome assessment; Research design/standards.

Identificar, medir y valorar todas las consecuencias de las decisiones sanitarias

La evaluación económica tiene, en teoría, un discurso extraordinariamente seductor para quienes deben tomar decisiones de asignación de recursos. En esencia, su lógica intrínseca es que todas las consecuencias de las decisiones a tomar, tanto si son beneficios como costes, deben ser identificadas, medidas y valoradas de forma explícita y tomando como referencia el punto de vista del conjunto de la sociedad¹. Los diversos tipos de análisis disponibles (coste-minimización [ACM], coste-beneficio [ACB], coste-efectividad [ACE] y coste-utilidad [ACU]) proporcionan el marco metodológico para

contrastar la relación entre los beneficios en salud y los costes de las diferentes intervenciones sanitarias².

Los resultados de los análisis coste-efectividad y coste-utilidad, los más usados en el sector salud, serán resumidos en forma de una razón coste-efectividad incremental (RCEI), en la que el cambio neto en los resultados de salud (por ejemplo, en años de vida ganados [AVG] o en años de vida ajustados por calidad [AVAC]) obtenidos con una determinada estrategia de atención frente a otra estrategia alternativa, configuran el denominador, y el cambio neto en los costes asociados a tal estrategia frente a la estrategia alternativa conformarán el numerador^{3,4}. La RCEI para una alternativa

concreta deberá calcularse respecto a la siguiente opción más coste-efectiva (excluyendo las estrategias “dominadas”) y, de este modo, el método permitirá la comparación de la eficiencia de diferentes estrategias de atención y apoyar la decisión que optimice el bienestar del conjunto de la sociedad.

Esta lógica tan atractiva ha llevado a que la utilización de la evaluación económica en la toma de decisiones en atención sanitaria sea cada vez mayor^{5,6}. En más y más países, las administraciones sanitarias utilizan el ACE y, sobre todo, el ACU para tomar decisiones sobre la incorporación de nuevas tecnologías (especialmente fármacos, pero también dispositivos, equipos, procedimientos, programas de salud, pruebas diagnósticas, etc.) a la cartera de prestaciones cubiertas por los sistemas de aseguramiento sanitario público⁷⁻⁹ o, también, para la desinversión de prestaciones preexistentes cuya eficiencia comparativa sea menor que otras que se han introducido con posterioridad^{10,11}. Otras veces, los resultados de la evaluación económica son determinantes en la fijación del precio de reembolso de estas tecnologías por los sistemas de aseguramiento público. Y en otras ocasiones el uso de algunas tecnologías se restringe a grupos seleccionados de pacientes en los que la relación coste-efectividad es mayor. Este panorama optimista debe matizarse en España, donde las administraciones sanitarias vienen realizando desde hace años un considerable esfuerzo por soslayar el uso de la evaluación económica en la toma de decisiones públicas sobre la incorporación o desinversión de tecnologías o medicamentos o en la fijación del precio que debe pagarse por ellas¹². Probablemente, esa misma lógica de valorar explícitamente todos los beneficios y costes que, decíamos, es su principal atractivo, también puede ser percibida como una limitación a la discrecionalidad en la toma de decisiones.

La industria farmacéutica y electromédica también habían venido mostrando tradicionalmente una gran desconfianza hacia la evaluación económica. Pero en la medida en que demostrar que los beneficios adicionales aportados por una tecnología son superiores a su coste adicional se ha vuelto importante para su difusión y extensión, los fabricantes han ido incorporando la evaluación económica a las estrategias de refuerzo de la posición de sus productos en el arsenal diagnóstico o terapéutico. Sobre todo cuando se trata de fármacos o dispositivos de alto precio o equipos que requieren elevadas inversiones para su puesta en funcionamiento y deben convencer a gobiernos o aseguradoras de que tales innovaciones valen más de lo que cuestan. Probablemente, la mayor parte de los estudios de evaluación económica que se publican actualmente están vinculados a la industria farmacéutica y, en menor medida, a la electromédica y de diagnóstico.

Hacerse una idea de la eficiencia relativa de las tecnologías médicas es algo más complicado (y más impreciso) que cuando abordamos su utilidad clínica. Para esta última, la validez prácticamente universal de los ensayos clínicos –siempre que se remeden las condiciones en que se desarrollaron– nos permite acudir con cierta tranquilidad a las revisiones sistemáticas (RSE) de eficacia, sintetizar sus resultados mediante técnicas de meta-análisis, e incluso –aunque no sin limitaciones^{13,14}– recurrir a comparaciones indirectas mediante técnicas de *network meta-análisis*.

La revisión sistemática de estudios de evaluación económica publicados en la literatura internacional, aun siendo informativa, raramente va a permitir su traslado directo a la toma de decisiones en otro entorno o en otro país^{15,16}. Cuando leemos los estudios realizados

en EE. UU., Canadá, Reino Unido, Australia y algún otro país, que son los principales productores de evaluaciones económicas, lo primero que nos llama la atención son nuestros costes respecto a los trabajos de origen. Los costes de la atención en España tienden a ser más bajos que en los países donde se realizan la mayoría de estudios. Mucho más bajos si se trata de EE. UU., país que publica numerosas evaluaciones económicas pero con el que mantenemos un enorme diferencial en salarios y en costes hospitalarios y, también, pero no tanto, en los precios de los medicamentos y dispositivos. Esto afecta a los costes de la intervención evaluada pero también, y quizás sobre todo, a sus beneficios (entendidos como el ahorro de los costes que la intervención evitará): no salen las mismas cuentas cuando uno se gasta 10 000 euros en evitar un ingreso que, en promedio cuesta 5000-6000 euros que si este ingreso cuesta 40 000 o 50 000 dólares. Pero también importan otros aspectos como las variaciones en prevalencia, en el tipo de pacientes candidatos a una determinada tecnología (en cuanto a edad, sexo, gravedad, etc.)¹⁷, en la experiencia y habilidades de los profesionales que las usan (aspecto vinculado en muchas ocasiones al volumen de casos atendidos, que a su vez se asocia a aspectos organizativos como la regionalización de determinados tipos de atención)¹⁸ y a la calidad de la atención sanitaria y extrasanitaria (familiar, social) recibida en cada entorno.

Y es que la principal fuente de información sobre efectividad en las evaluaciones económicas, los ensayos clínicos, tiende a exagerar la efectividad. Ni los resultados observados en los ensayos clínicos (eficacia) suelen ser alcanzados en la práctica clínica habitual (efectividad), ni los costes –a diferencia de los resultados clínicos– pueden ser trasladados de un lugar a otro.

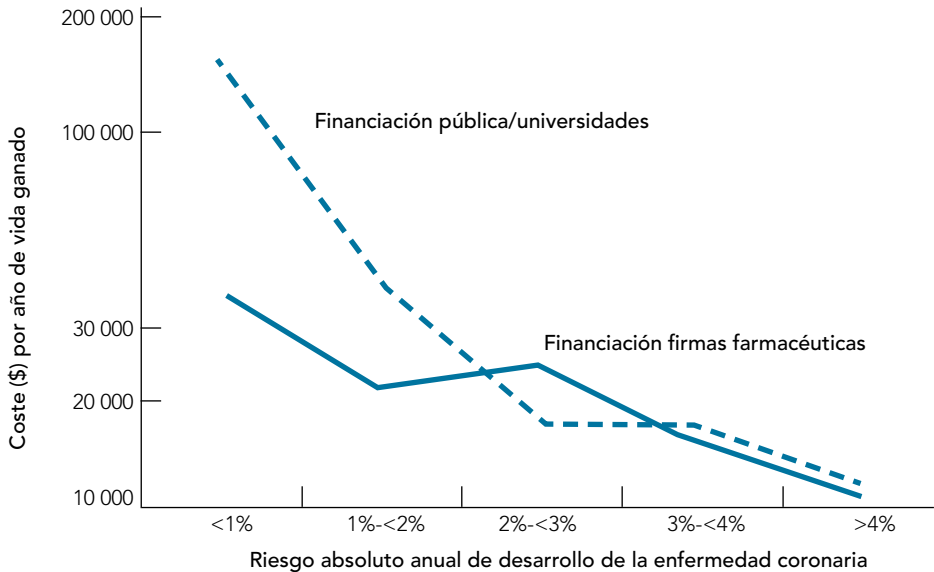
Phelps, en su revisión de las causas para que los ratio coste/efectividad variaran entre poblaciones señaló: 1) las diferencias en riesgo basal de los pacientes; 2) las diferencias en efectividad de los proveedores; 3) las diferencias en costes, y 4) las diferencias en preferencias de los pacientes¹⁷. Algunos de estos aspectos pueden ser abordados mediante ajustes en la modelización: asumiendo menor adherencia a los tratamientos o menor efectividad, y también existen algunos métodos, más o menos imperfectos, para trasladar costes entre países^{15,16,19,20}. Las diferencias entre países no son el único aspecto a tener en cuenta cuando intentamos aproximar los resultados de una evaluación económica a nuestro entorno a partir de la literatura científica. Hay tecnologías sujetas a una renovación tan rápida que las analizadas en los estudios publicados son –en efectividad, productividad y costes– sustancialmente diferentes a las que se están usando, como sucede con las tecnologías que se basan en equipamientos informáticos cuyo rendimiento y posibilidades evolucionan rápidamente y producen importantes mejoras de productividad (sirva de ejemplo la evolución de los Picture Archiving and Communication [PACS] en radiodiagnóstico, de muchos equipos de telemedicina, de ayuda personalizada a la rehabilitación y otros similares). Otras veces, sea por la rapidez en el cambio tecnológico o por la obiedad de sus ventajas, hay tecnologías que sustituyen a las ahora ya obsoletas sin que se haya realizado ninguna evaluación formal de la nueva o de la reemplazada. En estas ocasiones, la evaluación de tecnologías tiene el difícil papel de no confundir la evidencia de “ausencia de evidencias”, con la evidencia de ineficacia/ineficiencia, o con la recomendación de “no debe usarse hasta que se evalúe”. Un conocido artículo ironizaba sobre esta situación al señalar que dado que

no se había encontrado ningún ensayo clínico con asignación aleatoria que mostrara las ventajas de los paracaídas para prevenir el daño en el traumatismo gravitacional, no podían recomendar su uso hasta que se realizaran estos ensayos (y sugerían que el brazo control –sin paracaídas– debía estar formado por el tipo de expertos que recomiendan la necesidad de este tipo de ensayos)²¹.

Obviamente, el lector debe considerar también los posibles sesgos que pueden comprometer la validez de las evaluaciones económicas²², tanto en general como en el campo específico de la evaluación de tecnologías médicas^{18,23,24}. Los trabajos que han analizado la calidad metodológica de las evaluaciones económicas apuntan que este tipo de estudios presenta importantes deficiencias²⁵⁻³³, muchas de las cuales se mantienen en el tiempo^{5,6,34,35}, así como una notable presencia del llamado sesgo de financiación (*sponsorship bias*)³⁶⁻³⁹. Se ha señalado que la evaluación económica está sujeta a mayores amenazas de sesgo que la investigación clínica⁴⁰ y que, adicionalmente, estos sesgos son más difíciles de detectar que en los ensayos clínicos^{41,42}.

Las decisiones sobre la incorporación de una tecnología/medicamento a la cartera de servicios o sobre su reembolso, se suelen tomar en un momento del tiempo usualmente muy cercano al lanzamiento de la tecnología, cuando todavía existen pocos estudios sobre su eficacia (ensayos clínicos), sobre su efectividad real en cada contexto (un aspecto mucho más importante para la evaluación económica) y sobre sus costes (que cuando existen economías de aprendizaje o de escala, pueden variar notoriamente entre este momento y cuando el uso de la tecnología se generalice). En estos momentos, buena parte de esta

información –cuando no toda– habrá sido “fabricada” por, valga la redundancia, el propio fabricante. Una evaluación económica tiene muchas posibles variantes “legítimas” para “identificar, medir y valorar” todos los costes y todos los beneficios que pueden llevar a resultados diametralmente dispares. Y la suma de asunciones “razonables” (supuestos que tomados de uno en uno son aparentemente razonables) pero orientadas en el mismo sentido puede ofrecer un resultado final muy sesgado⁴³. Franco et al.⁴⁴ realizaron una RS de las evaluaciones económicas de estatinas (n=24 estudios), que mostraba como en los pacientes de bajo riesgo cardiovascular (prevención primaria) los ratios coste-efectividad de los estudios financiados por firmas farmacéuticas eran extraordinariamente optimistas respecto a los que tenían otras fuentes de financiación (pública, académica u otras). Aunque la RS no ofrecía un análisis de la calidad de los diferentes estudios, la gran mayoría fueron publicados en revistas de prestigio que cuentan con rigurosos procesos de revisión de manuscritos. Dejando para más adelante que aspectos pueden influir en estos resultados, lo cierto es que superar los procesos de evaluación de la validez y calidad de los manuscritos no evitó que la mediana de coste por año de vida ganado (AVG) en el grupo de menor riesgo cardiovascular rondara los 40 000 dólares en los estudios con financiación de la industria, por casi 200 000 dólares en los estudios con otras fuentes de financiación. En prevención secundaria sin embargo, un área en la que la efectividad y eficiencia de las estatinas no es discutida, las estimaciones de coste por año de vida ganado fueron similares en los estudios con ambas fuentes de financiación (figura 1). Hay que señalar, no obstante, que muchos de estos problemas son consustanciales a una modalidad de evaluación cuya naturaleza requiere



Fuente: Franco OH, Peeters A, Looman CW, Bonneux L. Cost effectiveness of statins in coronary heart disease. J Epidemiol Community Health. 2005;59:927-33.

Figura 1. Resultados de los estudios coste-efectividad (coste por año de vida ganado) en función del riesgo absoluto de enfermedad coronaria y la fuente de financiación del estudio

complejas síntesis de información, proveniente de diversas fuentes o construida mediante la modelización desde estudios muy diferentes y que, por más que hayan de ser tenidas en cuenta, no ensombrecen el valor de la evaluación económica frente a las alternativas de decisión tradicionales (con información parcial, valoraciones implícitas y amplio margen discrecional). La evaluación económica es, valga ahora el oxímoron, una ciencia práctica. La mayor parte de las decisiones de adopción/desinversión de una tecnología se han de tomar con información imperfecta y la evaluación económica es una excelente ayuda para trabajar con este tipo de información. No busca tanto la perfección académica como contribuir a mejorar las decisiones de asignación de recursos. Y podemos asumir que, al menos

la mayor parte de las veces, desplegar toda la evidencia disponible sobre costes y beneficios, hacer explícitas las asunciones empleadas y la propia incertidumbre asociada a cada una de ellas, tiene más posibilidades de funcionar que otros mecanismos decisionales menos transparentes y con más componentes arbitrarios.

En todo caso, la idea básica de este texto es que para confiar en los resultados de una evaluación económica no es suficiente con las valoraciones derivadas del uso de escalas o *checklists* de calidad del estudio⁴⁵⁻⁴⁸. No es que estas escalas no sean útiles o que no deban cumplirse sus recomendaciones (que suelen incluir aspectos inexcusables en cualquier evaluación económica). Pero, pese a esta utilidad, prácticamente solo evalúan aspectos

formales y existe un trecho importante entre cumplir el requisito de, por ejemplo, explicitar las fuentes de información de la medida de efectividad, y el que estas fuentes sean el único o el mejor estimador posible de la efectividad de la tecnología evaluada.

En lo que resta de texto intentaremos *rascar* algo en algunas de las zonas grises de los estudios de evaluación económica. Aunque los estudios con financiación del fabricante tienen previsiblemente un mayor “riesgo” de aprovechar las zonas grises para obtener conclusiones favorables, no siempre estos estudios están sesgados y no son los únicos que están sesgados. En muchas ocasiones están muy bien realizados (incluso son técnicamente mejores que los desarrollados en los entornos gubernamentales, académicos y profesionales). Ponerse la venda antes que la herida y asumir la baja calidad o la baja validez de los estudios financiados por los fabricantes, puede ser tan poco razonable como negar que están expuestos a mayores riesgos de buscar modelizaciones (creativas o no) que favorezcan sus intereses. En otras palabras: la financiación de un estudio es informativa pero no determina su calidad ni su validez.

Aun con componentes técnicos, hemos intentado adoptar una perspectiva práctica, cercana al lenguaje de clínicos y decisores, e incluyendo algunos ejemplos. Nuestro principal propósito es ofrecer claves para que los lectores de evaluaciones económicas de tecnologías médicas puedan interpretar mejor algunos de sus posibles sesgos y sus limitaciones, graduar la confianza que les ofrecen y, en todo caso, utilizar estos conocimientos para formar sus propios juicios y tomar sus propias decisiones.

Sombras y grises de la evaluación económica de tecnologías sanitarias

Estudios basados en ensayos clínicos frente a estudios de modelización

Existen dos aproximaciones básicas en el diseño de evaluaciones económicas: los estudios basados en ensayos clínicos (en los que la información de efectividad y costes se va obteniendo a lo largo de un ensayo clínico) y los estudios de modelización, en los que esta información proviene de múltiples fuentes y es sintetizada mediante un modelo económico. Los estudios basados en ensayos tienen una mayor validez interna y algunos autores los proponen como superiores⁴⁹, aunque en la práctica en la mayor parte de estos estudios será necesario algún tipo de modelización (por ejemplo, siempre que se desee transformar las medidas de efectividad obtenidas en el usualmente corto periodo de seguimiento de los ensayos, en AVAC a lo largo de toda la vida de los pacientes).

Los ensayos clínicos, típicamente (aunque no siempre) usan poblaciones muy seleccionadas (menores de 70 años, sin comorbilidad, no polimedcados, etc.), medidas de resultado intermedias (*surrogate endpoints*) o *endpoints* convencionales (rendimiento diagnóstico, reducción de mortalidad o morbilidad específica, efectos adversos, etc.), comparadores inactivos (placebo, no hacer nada) y se desarrollan en condiciones semiexperimentales alejadas de la práctica clínica real (con seguimiento estricto, adherencia excelente, centros y profesionales que desarrollan ensayos y suelen estar muy especializados en la enfermedad en cuestión). Parece lógico pensar que los estimadores de beneficios (y daños) obtenidos bajo esta especie de “realidad virtual” deban usarse con cautela cuando se incorporan a una evaluación económica diseñada para

tomar decisiones en la mucho menos pulcra realidad real.

En el mundo real, con pacientes diferentes a los del ensayo (mayor edad, más comorbilidad, polimedicados, con menor adherencia) es probable que los beneficios se reduzcan y los daños aumenten. Estos cambios, tanto en términos de costes adicionales (que aumentarán por los asociados al tratamiento de los efectos adversos) como de beneficios adicionales (que se reducirán, tanto por los menores beneficios del tratamiento como por la pérdida de calidad de vida derivada de los efectos adversos, de la falta de adherencia, etc.) pueden tener efectos muy importantes sobre la RCEI. Aunque los análisis de sensibilidad pueden incorporar variaciones sobre estos efectos, típicamente estas variaciones se centran estrechamente en torno a los resultados del ensayo, un aspecto poco discutido ya que se ha generalizado la "cultura" (probablemente derivada de una comprensión superficial de la *Evidence Based Medicine*) de considerar los ensayos clínicos como una fuente "perfecta" de información (y probablemente lo son... siempre que repliquemos las condiciones del ensayo). Si nuestro entorno real y el tipo de pacientes en que se usará este tratamiento/tecnología es muy distante del descrito del ensayo, deberíamos pensar que la evaluación económica que use estos datos sobreestimaré la eficiencia del tratamiento o la tecnología evaluada.

En todo caso, existen grandes problemas para generalizar desde los resultados de un único ensayo (con una población seleccionada, hiperseguimiento y modificaciones diversas respecto a los cuidados habituales)²² a las decisiones de reembolso de una tecnología que se aplicará en condiciones reales, en otros entornos, sobre otros pacientes y por otras organiza-

ciones y otros profesionales, por lo que las ventajas de mayor validez interna de esta modalidad de evaluaciones económicas se ven contrapesadas por su menor validez externa⁵⁰. Es obvio que el uso de un solo ensayo es admisible en las evaluaciones económicas asociadas a tal ensayo, pero sus resultados no deberían ser la base exclusiva de toma de decisiones.

Para observar las diferencias entre las poblaciones de los ensayos clínicos y las poblaciones reales, vamos a ver un ejemplo. En un estudio realizado en un centro psiquiátrico de EE. UU.⁵¹ se aplicaron los criterios de inclusión/exclusión de los ensayos clínicos de antidepresivos a los 346 pacientes diagnosticados de depresión que eran atendidos en el centro. Secuencialmente, 31 fueron excluidos por padecer desorden bipolar, 22 por características psicóticas, 159 por insuficiente gravedad, 17 por haber tomado drogas de abuso en los últimos meses, dos por ideación suicida, 74 por comorbilidades de desorden de ansiedad, uno por duración menor a un mes, dos por otras comorbilidades, uno por personalidad *borderline*, uno por desorden distímico y siete por duración de la depresión superior a dos años. Solo a 29 (el 8%) de los pacientes reales de un centro especializado (aún serían menos de reclutarse en Atención Primaria) les serían aplicables los resultados de los ensayos (y, en su caso, los de efectividad y costes de las evaluaciones económicas asociadas). Estos 29, adicionalmente, seguirían un régimen de seguimiento estricto, identificación temprana de efectos adversos, máxima adherencia al tratamiento, etc., que también influirían en resultados y costes, afectando a la razón coste-efectividad incremental de las alternativas.

En el otro extremo, muchas evaluaciones económicas deben construir

complejas modelizaciones utilizando numerosas (y diversas) fuentes de información para traducir determinados tipos de medida de resultado –*surrogate endpoints* y algunos resultados clínicos intermedios– a AVG o AVAC. A veces se trata de trasladar los resultados de, por ejemplo, reducción de colesterol obtenidos en un ensayo con 4-5 años de seguimiento al número de AVAC que se ganarán en los siguientes 30 años o hasta el final de la vida. También, obviamente, habrá que modelizar los costes asociados al consumo de servicios sanitarios en esos 30-40 años y el impacto que en esa cadena temporal tendrá la intervención evaluada. Este tipo de modelos requiere una información epidemiológica de gran calidad para considerar los factores de riesgo (y sus modificaciones) y otros elementos que entrarán a formar parte del mismo, y asociarlos con la supervivencia a largo plazo y el impacto en la utilización de servicios. Requieren también buena información que no siempre estará disponible, bien porque no se ha investigado, bien por el conocido sesgo de no-publicación de los estudios con resultados no favorables a su promotor (*publication bias*) sobre la incidencia de efectos adversos a medio, corto y largo plazo, la aparición de efectos secundarios inusuales no advertidos en los ensayos pequeños, el cumplimiento de la terapia, la aparición de nuevas terapias, la pérdida de efectividad a lo largo del tiempo, etc.

Uno de los elementos clave de estos modelos es disponer de estudios de eficacia/efectividad que comparen directamente las alternativas de interés (*head-to-head clinical trials*). Pero, lo cierto es que disponer de este tipo de estudios es muy inusual y en evaluación económica, típicamente, se realizan comparaciones indirectas utilizando estimadores de efectividad provenientes de diferentes ensayos.

Estas comparaciones tienen numerosos problemas (los pacientes pueden ser diferentes en los diferentes ensayos, los entornos y los profesionales son diferentes y las medidas de resultado pueden tener variaciones) y, cuando se comparan varias alternativas, hay que recordar que los ensayos no cumplen la propiedad transitiva (la tecnología A puede ser más eficaz que la B en un ensayo, la B más eficaz que la C en otro, y la C más eficaz que la A en un tercer ensayo)⁵². Aunque las agencias gubernamentales de evaluación de tecnologías no ven con buenos ojos las comparaciones indirectas de eficacia, suelen admitir –a falta de mejores opciones– las de eficiencia. Las agencias hacen bien. Las decisiones se toman con la mejor información posible (a la que no se debe renunciar porque no se disponga de información perfecta). Pero el lector no debería olvidar que los problemas en la medición de la eficacia se habrán arrastrado al denominador de los análisis coste-efectividad. Una alternativa razonable podría ser el uso de estimaciones de eficacia provenientes de varios ensayos combinadas mediante técnicas de metaanálisis^{53,54}.

En los modelos reside la magia de la evaluación económica. Haciendo de la necesidad virtud, una de las mayores fortalezas de la evaluación económica es su capacidad para trabajar con datos ausentes o imperfectos. En estas circunstancias, el analista realizará una serie de asunciones y las acompañará de numerosos análisis de sensibilidad. La evaluación económica está plagada de estudios con más asunciones que datos reales. Comprender la modelización empleada es esencial para entender qué elementos determinan el RCEI de las evaluaciones económicas y, como norma, estos modelos deberían ser accesibles cuando se publican las correspondientes evaluaciones económicas (aunque la norma real es que no se hagan públicos salvo

en algunos informes de las agencias de evaluación de tecnologías). No es que sean una lectura grata para un lector esporádico pero si se le dedica un poco de tiempo, y como en los relojes predigitales, podrán verse los pequeños engranajes que, a través de las correspondientes transmisiones a otros engranajes mayores, y puestos a rodar a lo largo de 30 o más años, acaban determinando la ventaja en eficiencia de una tecnología sobre otra.

La elección del punto de vista del estudio y la omisión de costes y beneficios relevantes

Lo que para unos son costes (por ejemplo, los derivados del transporte sanitario) para otros (las empresas de ambulancias) son beneficios. Otras veces, por ejemplo con el copago farmacéutico, los costes los pagan los pacientes o sus familias y no se contabilizan para las administraciones sanitarias (el coste de un medicamento para la administración será el precio neto que ha pagado por él, no el precio de venta al público). La consideración de determinados efectos como costes o como beneficios (y la consideración del efecto en sí) depende, sobre todo, del punto de vista del análisis. Y en las evaluaciones económicas pueden adoptarse varios punto de vista: 1) el del conjunto de la sociedad, que incluiría los costes en que incurren los pacientes y sus familias, las pérdidas productivas, etc.; 2) el punto de vista de la administraciones públicas, que incluirían cualquier coste sufragado con cargo a los presupuestos públicos, con independencia de qué departamento concreto sea el pagador; 3) el punto de vista de la organización sanitaria, que en los sistemas sanitarios públicos limita el punto previo a los costes a cargo de las administraciones sanitarias, pero en otras ocasiones se refiere a una aseguradora privada, a una red de centros o a un centro

sanitario único como, por ejemplo, un hospital, y 4) otros puntos de vista como el del paciente, los profesionales, etc., de menor interés en el análisis económico.

En términos generales, se asume que los estudios deberían adoptar el punto de vista del conjunto de la sociedad, pero se considera admisible que se utilice el punto de vista de la administración sanitaria que, en general, soportará el grueso de los costes. Sin embargo, a veces, esto puede ser confuso. Por ejemplo, hay administraciones sanitarias que "administran" los servicios sanitarios y los sociales, mientras que en otros casos estos últimos son gestionados por departamentos no sanitarios, con la subsiguiente variabilidad en los costes considerados, un aspecto de interés si las tecnologías evaluadas afectan a estos servicios. Por ejemplo, desde esta perspectiva de servicios sanitarios estrictos podría considerarse no eficiente un programa de rehabilitación domiciliaria (costeado por sanidad) que evitara ingresos en centros socio-sanitarios (costeados por servicios sociales). Del mismo modo, hay países con sistemas sanitarios gratuitos (esto es, completamente costeados por las administraciones públicas) pero cuyos servicios socio-sanitarios imponen importantes copagos (esto es, son costeados en una parte sustantiva por las familias). En estos casos, conviene considerar qué costes se están incluyendo, cuáles no, y como se distribuyen estos costes en el entorno al que se quiere importar la tecnología.

Un ejemplo extremo del impacto de la perspectiva del estudio sobre los resultados de eficiencia de las tecnologías se da en las evaluaciones económicas de los dispositivos de seguridad para evitar pinchazos accidentales. Una revisión sistemática de las evaluaciones económicas realizadas hasta 2007⁵⁵ encontró que la mayor parte de

estos estudios adoptan la perspectiva del hospital (no la del conjunto de la sociedad) y, en consecuencia, estos estudios no consideraban, entre otros, los costes asociados al tratamiento del contagio de enfermedades graves (síndrome de inmunodeficiencia adquirida, hepatitis víricas, etc., incluyendo indemnizaciones) a los profesionales sanitarios, porque los hospitales los habían asegurado previamente y, de producirse el contagio, los costes recaen sobre la aseguradora pero no sobre el hospital. Siguiendo el texto, en los estudios "No se incluyen costes de terceros pagadores, como por ejemplo, aseguradoras sanitarias. En todos los estudios se han tenido en cuenta únicamente los costes directos asociados al pinchazo accidental, e incluso en algún estudio con limitaciones, no incluyendo los costes directos no sanitarios, costes de administración o el valor del tiempo no remunerado. La pérdida de productividad debida a la mortalidad prematura o a la incapacidad laboral atribuible a la enfermedad (costes indirectos) tampoco ha sido tenida en cuenta. Los efectos de la enfermedad que suponen una pérdida de bienestar para la sociedad (costes psicosociales, efectos sobre el deterioro de la calidad de vida de los enfermos o de las personas próximas a ellos) no se han valorado debido a que no se ha adoptado una perspectiva social. Al tratarse de enfermedades transmisibles, no solo se debería tener en cuenta el coste de la enfermedad sino también la pérdida de bienestar social como consecuencia del cambio en las conductas preventivas de los que no padecen la enfermedad". Desde esta perspectiva (que sería muy similar a no adoptar medidas preventivas frente a los accidentes laborales), estos dispositivos pierden eficiencia comparativa frente a otras alternativas.

La perspectiva del análisis no es la única fuente de omisión de costes rele-

vantes. No es infrecuente que se distraiga la inclusión de los costes asociados a los recursos utilizados para tratar los efectos adversos producidos por la tecnología evaluada²². Un ejemplo clásico sería la omisión de los efectos secundarios de la quimioterapia y sus costes asociados en la evaluación de tratamientos oncológicos⁵⁶. Otros ejemplos incluyen el descuido de los costes asociados a la obesidad y cuadros metabólicos en pacientes en tratamiento con antipsicóticos atípicos, de las fracturas de estrés o la necrosis maxilar asociada a tratamientos antiosteoporóticos, etc. Por ello, los lectores de evaluaciones económicas deberían ser precavidos cuando los modelos no consideran los costes de efectos secundarios conocidos (tanto los efectos adversos menores cuando son frecuentes, como los efectos graves incluso con incidencias discretas), o cuando el estudio no adopta la perspectiva social.

Las alternativas de comparación

La eficiencia de una tecnología solo puede ser valorada en relación a otra/s alternativas (incluyendo opciones como "no hacer nada" o los "cuidados habituales") que definen la base para el análisis incremental. Los costes y resultados de la alternativa a comparar, por tanto, resultarán críticos para que la tecnología a evaluar muestre un mejor o peor perfil. Recordemos que en la evaluación económica las tecnologías no son eficientes por sí mismas, sino siempre en relación a otra alternativa. El lector de evaluaciones económicas debe hacer un esfuerzo por valorar si las alternativas de comparación son reales y usuales en su contexto. Por ejemplo, buena parte de las evaluaciones económicas de esomeprazol frente a omeprazol en esofagitis erosiva empleaban como fuente de información ensayos clínicos que utilizaron 40 mg de esomeprazol frente a solo 20

mg de omeprazol. La aparente mayor efectividad del primero con este diseño, claramente asociada a la dosis, se trasladaba a una más que discutible superior eficiencia en el análisis coste-efectividad⁵⁷.

Los lectores también deben valorar, especialmente en las evaluaciones basadas en ensayos clínicos de intervenciones organizativas o programas complejos, si las propias condiciones de hiperseguimiento y control del ensayo hacen que costes y resultados no sean comparables a los usuales (por ejemplo, en el ensayo clínico asociado a una evaluación económica de hospitalización a domicilio [HaD] frente a hospitalización convencional, el trabajo de realizar el propio ensayo [a cargo de los profesionales de HaD] hizo que se limitara ostensiblemente la productividad de las unidades de domicilio, que redujeron notablemente su capacidad de atención aumentando los costes unitarios respecto a la atención habitual)^{58,59}.

Cuando la alternativa de comparación son "cuidados habituales" la situación puede ser compleja porque la eficiencia de una nueva tecnología puede depender, simplemente, de que la alternativa "habitual" sea de mejor o peor calidad. Así, un programa de cribado de cáncer puede encontrarse con que la alternativa "cuidados habituales" vaya desde una atención muy deficiente (y aquí un nuevo programa aportaría potencialmente muchos beneficios) a otras en que lo habitual sea el cribado oportunista de la totalidad de la población de mayor riesgo (y aquí el nuevo programa aportaría, en el margen, muchos menos beneficios).

Aunque todas las deficiencias pueden comprometer la validez de una evaluación económica, algunos problemas son más importantes que otros. Por ejemplo, la no inclusión de las alterna-

tivas relevantes es un problema insalvable, así que es razonable esperar que los autores de una evaluación económica expliquen, en su caso, los motivos de omitir alguna de las alternativas de tratamiento existentes.

Manejo inadecuado de la incertidumbre y avances terapéuticos futuros

Hasta no hace mucho, la forma usual de enfrentar los problemas de incertidumbre en la evaluación económica era realizar análisis de sensibilidad univariados para valorar el impacto de los cambios en las asunciones, sobre los ratios coste-efectividad. Esta aproximación se considera actualmente incorrecta⁶⁰, tanto por la necesidad de justificar adecuadamente los rangos de variación usados (se puede dar una impresión de estabilidad de los resultados eligiendo un determinado rango de parámetros), como por la dificultad para tener en cuenta el efecto de la combinación de muchos factores variando simultáneamente. Aunque existen varias formas de abordar este problema, el análisis de sensibilidad probabilístico parece ir ganando terreno en los estudios de modelización^{61,62}. En esencia, este análisis consiste en asignar distribuciones de probabilidad a los rangos de los parámetros clave y extraer muestras aleatorias de estas distribuciones para generar una distribución empírica de ratios coste-efectividad. En todo caso, esta es un área en que la evaluación económica ha progresado notablemente en la última década⁶³⁻⁶⁵.

Como norma, los análisis coste-efectividad no tienen en cuenta la posibilidad de avances futuros en los tratamientos. Estos avances, si son sustantivos, pueden alterar de forma importante los resultados de los análisis coste-efectividad. Por ejemplo, los pacientes en relativo buen estado que

en su día optaron por recibir tratamiento de la hepatitis C con interferón, podrían haber preferido esperar si hubieran sabido que en uno o dos años estaría disponible el interferón pegilado⁶⁶. Se trata de un aspecto que gana en importancia en la medida en que el recambio tecnológico es cada vez más rápido y los pacientes que no están en riesgo inmediato pueden esperar que aparezca a corto plazo una nueva tecnología, más eficaz o más segura, que cambie la relación coste-efectividad. Por lo demás, se trata de un aspecto que puede ser fácilmente incorporado a la modelización como cualquier otro suceso sujeto a incertidumbre.

Ratios coste-efectividad promedio

Algunas evaluaciones económicas publican razones coste-efectividad promedio (coste total dividido por la efectividad total para cada una de las alternativas en comparación). Este tipo de ratios implican que cada alternativa se compara –de una forma poco interpretable– con una alternativa ficticia sin costes ni beneficios. Pero además, se corre el riesgo de que el lector use estos ratios para comparar las alternativas entre sí, con resultados como el relatado por Drummond²²: Una evaluación económica que comparaba dos tecnologías encontró que con la tradicional se conseguían 10 unidades (pongamos 10 AVG) con un coste total de 2750 euros, con un coste medio (2750/10) de 275 euros por AVG. Con

la nueva tecnología se consiguen 15 AVG con un coste total de 4500 euros, a un coste medio (4500/15) de 300 euros por unidad. Los autores del trabajo conclúan que 25 euros (la diferencia entre los costes medios: 300-275) era un precio razonable por la diferencia en 5 AVG.

El análisis incremental, por el contrario muestra una diferencia de costes (4500-2750) de 1750 euros adicionales, y una diferencia (15-10) de 5 AVG adicionales, con una ratio coste-efectividad incremental de (1750/5) 350 euros por AVG adicional (no de 25 como concluía el “análisis” usando costes medios) (tabla 1).

Se ha señalado que los clínicos confunden fácilmente los ratios coste-efectividad medios e incrementales en las tecnologías que les son poco familiares, pero no en aquellas cuyo uso conocen bien⁶⁷.

Sesgo de patrocinio (*sponsorship bias*)

En los ensayos clínicos se ha señalado el reporte selectivo de determinados resultados, estando favorecida la publicación de resultados positivos, sobre todo si son significativos, y penalizada la de resultados negativos y los de seguridad⁴³. Drummond²² ha señalado que, aun reportando todos los resultados, los autores pueden poner un mayor o menor hincapié en la importancia de unos u otros aspectos.

Tabla 1. Ejemplo de la diferencia entre ratio coste-efectividad promedio y ratio coste-efectividad incremental

	Costes €	Efectos €	Coste medio
Tecnología 1	4500 €	15 AVG	300 €
Tecnología 2	2750 €	10 AVG	275 €
Diferencias	1750 €	5 AVG	

Modificado de Drummond et al.²².

Esta relación parece darse especialmente en las evaluaciones financiadas por los fabricantes de medicamentos y productos sanitarios y se habla de "sesgo de patrocinio" para referirse a la relación entre la financiación de un estudio (pública/académica frente a fabricantes) y los resultados del mismo.

En el caso de la evaluación económica la evidencia disponible aporta numerosas evidencias de la existencia de este sesgo en prácticamente todas las áreas en que existen evaluaciones³⁶⁻³⁹ y, llamativamente, con resultados más exagerados que en los estudios clínicos. De hecho, prácticamente no existen evaluaciones económicas financiadas por los fabricantes de los productos evaluados que no favorezcan a su producto. Aunque ocasionalmente se ha argüido desde los departamentos farmacoeconómicos de algunas firmas que se debe a una especie de sesgo de selección (solo harían evaluaciones económicas de productos que son coste-efectivos), lo cierto es que cuando las evaluaciones económicas de estos mismos productos son realizadas con financiación de instituciones gubernamentales, los resultados son diferentes y muchos trabajos muestran RCEI desfavorables al producto evaluado.

Por ejemplo, de los 43 estudios sobre la eficiencia de las estatinas en prevención primaria cardiovascular analizados en una RSE, los 24 financiados por los fabricantes las conclusiones fueron favorables a la eficiencia del fármaco (100%); de los 19 no financiados por los fabricantes, solo ocho fueron favorables a la eficiencia del fármaco mientras que 11 mostraron conclusiones desfavorables o neutrales⁶⁸. En este sentido, las evaluaciones económicas remitidas al NICE por los fabricantes presentaron sistemáticamente mejores ratios coste-efectividad que las de los mismos productos cuando la eva-

luación fue desarrollada por los grupos académicos que recibieron el encargo del NICE^{69,70}.

Un caso extremo de este sesgo lo constituyen las evaluaciones que comparan un fármaco contra un competidor directo financiadas por uno de los fabricantes. En esta situación, prácticamente sin excepciones, el medicamento más coste-efectivo es el de la firma que financió el estudio. Este tipo de trabajos, usualmente publicados en revistas de segunda línea o para públicos locales, están mucho más cerca de la promoción farmacéutica que de la investigación científica y aquí sí puede ser una idea no destinar demasiado tiempo a "estudios" cuyas conclusiones se conocen de antemano.

Por ejemplo, en una revisión de las evaluaciones económicas que comparaban estatinas (*head to head*) que analizaba 14 estudios y 40 comparaciones entre fármacos, la estatina más coste-efectiva fue fluvastatina, pravastatina, simvastatina o atorvastatina, siempre según la firma que financió el estudio⁷¹.

Una revisión de evaluaciones económicas de olanzapina frente a risperidona, siempre referida a estudios financiados por los fabricantes (n=9), encontró que en las cuatro evaluaciones que financiaba el laboratorio comercializador de risperidona, el resultado de la evaluación era favorable a este medicamento. De las cinco evaluaciones que financiaba el laboratorio comercializador de olanzapina, en cuatro el resultado de la evaluación era favorable a este medicamento y en el quinto estudio olanzapina y risperidona eran coste-efectivas frente a un tercer medicamento⁷². En una revisión sobre los tratamientos farmacológicos para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad se encontraron tres trabajos que comparaban

atomoxetina y metilfenidato de acción prolongada. En los dos trabajos financiados por el fabricante de atomoxetina este fármaco (en primera línea) fue la opción más coste-efectiva. En la evaluación financiada por el fabricante de metilfenidato de acción prolongada, la atomoxetina resultó una alternativa dominada⁷³.

El sesgo de financiación tiene mal abordaje. Ni podemos confiar en las evaluaciones financiadas por la industria ni sería razonable (salvo en algunos casos) desconfiar de una evaluación solo por su fuente de financiación. Tampoco podemos confiar en que una evaluación económica formalmente bien realizada no contenga en la modelización aspectos discutibles que determinen el resultado. Aquí es donde no queda más remedio que adentrarse en la lectura e intentar leer entre las líneas: ¿las fuentes de información son razonables?, ¿se trata de una revisión Cochrane o de un solo estudio también financiado por el fabricante?, ¿el punto de vista del análisis es adecuado?, ¿se han omitido los costes de los efectos adversos?, ¿se ha incluido algún parámetro de efectividad muy especulativo?, ¿la alternativa es razonable?: ¿el tratamiento habitual?, ¿un placebo cuando hay tratamientos?, ¿un tratamiento inusual o ineficaz?

Conclusiones

La evaluación de tecnologías médicas no consiste solo, ni siquiera principalmente, en la evaluación de su eficiencia. Las dimensiones de efectividad y seguridad y, por supuesto, otras con relevancia social como la equidad – que incluye componentes de priorización de poblaciones a servir y de problemas a atender– son determinantes para la toma de decisiones sobre la inclusión de una tecnología en la cartera de una aseguradora, pública o

privada, y para fijar el precio que se está dispuesto a pagar por ella. Estas consideraciones, especialmente las relativas a la efectividad y seguridad, también son determinantes para la toma de decisiones clínicas sobre los beneficios y riesgos de una tecnología concreta en un grupo de pacientes concreto. Además la evaluación económica no es el último criterio. Cuando sabemos que algo vale lo que cuesta (que es coste-efectivo) aún tenemos el problema de saber si podemos financiarlo o no. Probablemente no tenemos recursos para incluir en la cartera de prestaciones todas las que son coste efectivas y, en buena lógica, deberíamos ir priorizando las que presentan mejor RCEI.

Pero la evaluación económica –por su lógica intrínseca de identificar y valorar todos los costes (incluyendo los riesgos) y los beneficios, y por su capacidad de incorporar valoraciones, incluso subjetivas– es, probablemente, la metodología más informativa en la toma de decisiones sobre la inclusión/exclusión de una tecnología en la cartera de servicios. La revisión sistemática de las evaluaciones económicas preexistentes, esto es, la identificación, valoración crítica y síntesis del conocimiento disponible sobre la eficiencia de una tecnología es uno de los métodos más informativos para apoyar la toma de decisiones a este respecto. Sobre todo cuando existe suficiente información, proveniente de diversos entornos y con la suficiente calidad metodológica. En la práctica, lo usual es que esta información esté sujeta a diversos sesgos, potencialmente importantes en algunas ocasiones, que podrían llevar a la decisión errónea: adoptar una tecnología ineficiente (con el consiguiente derroche y, tal vez, efectos secundarios) o, al contrario y no menos perjudicial, retrasar la adopción de una tecnología que beneficiaría a los pacientes y a la

sociedad (con el consiguiente coste en calidad de vida y/o tiempo de vida).

En este capítulo se han descrito algunos de estos sesgos, y algunas ideas para evitarlos (o rodearlos) cuando es posible. Pero es importante reconocer de antemano que la mayor parte de las decisiones de adopción o extensión de una tecnología se toman con información imperfecta y que la gran virtud de la evaluación económica es ser una excelente ayuda para trabajar con esta información imperfecta. En este sentido, Drummond²² ha señalado que los estudios de evaluación económica no deberían juzgarse tanto por su perfección académica como por su contribución a tomar decisiones mejores que las que se habrían tomado en su ausencia. Para ello, tan importante es obviar los sesgos obviales, como conocer y valorar los que se mantienen. Tan perjudicial es querer que pongamos en las evaluaciones la confianza que otorgamos a los grandes ensayos clínicos, como negar la utilidad de las evaluaciones económicas porque no ocupan el lugar más alto en una –más que discutible– escala de jerarquía de la evidencia científica. Y es que, a fin de cuentas, el mejor diseño no es el ensayo clínico, ni ningún otro en abstracto, sino aquel que mejor responde a la pregunta de evaluación.

Agradecimientos

Este trabajo tiene su origen en un texto que escribimos hace un tiempo como introducción a un libro que reunía diversos estudios de revisión sistemática de evaluaciones económicas de tecnologías no farmacológicas que, para bien o para mal, no llegó a ser publicado. También se apoya en el módulo docente que uno de los autores (Salvador Peiró) viene impartiendo desde hace años en el "Diploma en

evaluación económica de coste/efectividad de pruebas diagnósticas" que anualmente organiza en Sitges la Universidad Complutense de Madrid en colaboración con Roche. Como sucede en estos casos, el texto final se ha beneficiado de diferentes aportaciones de muchos de los alumnos que asistieron al diploma. Más difícil sería echarles a ellos la culpa de los errores y desatinos que aún pudiera contener.

Bibliografía

1. Puig-Junoy J, Peiró S, Tur A. El impacto de las tecnologías sanitarias sobre el gasto: evidencia y políticas públicas. Madrid: Fundación Tecnología; 2009.
2. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 2.ª ed. Oxford: Oxford University Press; 1997.
3. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC, editors. Cost-effectiveness in health and medicine. Oxford: Oxford University Press; 1996.
4. Drummond M, McGuire A. Economic evaluation in health care. Merging theory with practice. Oxford: Oxford University Press; 2001.
5. Neumann PJ, Greenberg D, Olchanski NV, Stone PW, Rosen AB. Growth and quality of the cost-utility literature, 1976-2001. *Value Health*. 2005;8:3-9.
6. Ungar WJ, Santos MT. Trends in paediatric health economic evaluation: 1980 to 1999. *Arch Dis Child*. 2004;89:26-9.
7. Taylor RS, Drummond MF, Salkeld G, Sullivan SD. Inclusion of cost effectiveness in licensing requirements of new drugs: the fourth hurdle. *BMJ*. 2004; 329:972-5.

8. National Institute for Clinical Excellence. National Institute for Clinical Excellence appraisal of new and existing technologies: interim guidance for manufacturers and sponsors. Londres: National Institute for Clinical Excellence; 1999.
9. Drummond MF. The use of health economic information by reimbursement authorities. *Rheumatology* (Oxford). 2003;42:60-3.
10. Elshaug AG, Hiller JE, Tunis SR, Moss JR. Challenges in Australian policy processes for disinvestment from existing, ineffective health care practices. *Aust New Zealand Health Policy*. 2007;4:23.
11. Campillo-Artero C, Bernal-Delgado E. Reinversión en sanidad: fundamentos, aclaraciones, experiencias y perspectivas. *Gac Sanit*. 2013; 27:175-9.
12. Artells JJ, Peiró S, Meneu R. Barriers for introducing a health technology assessment organization to inform health care decision-making in the Spanish National Health System. *Rev Esp Salud Publica*. 2014; 88:217-31.
13. Catalá-López F, Tobías A, Cameron C, Moher D, Hutton B. Network meta-analysis for comparing treatment effects of multiple interventions: an introduction. *Rheumatol Int*. 2014;34:1489-96.
14. Hutton B, Salanti G, Chaimani A, Caldwell DM, Schmid C, Thorlund K, et al. The quality of reporting methods and results in network meta-analyses: an overview of reviews and suggestions for improvement. *PLoS One*. 2014;9:e92508.
15. Sculpher MJ, Pang FS, Manca A, Drummond MF, Golder S, Urdahl H, Davies LM, Eastwood A. Generalisability in economic evaluation studies in healthcare: a review and case studies. *Health Technol Assess*. 2004;8:1-192.
16. Sculpher MJ, Drummond MF. Analysis sans frontieres: can we ever make economic evaluations generalisable across jurisdictions? *Pharmacoeconomics*. 2006; 24:1087-99.
17. Phelps CE. Good technologies gone bad: how and why the cost-effectiveness of a medical intervention changes for different populations. *Med Decis Making*. 1997; 17:107-17.
18. Hartling L, McAlister FA, Rowe BH, Ezekowitz J, Friesen C, Klassen TP. Challenges in systematic reviews of therapeutic devices and procedures. *Ann Intern Med*. 2005;142:1100-11.
19. Gosden TB, Torgerson DJ. Economics notes: Converting international cost effectiveness data to UK prices. *BMJ*. 2002;325:275-6.
20. Doshi JA, Glick HA, Polsky D. Analyses of cost data in economic evaluations conducted alongside randomized controlled trials. *Value Health*. 2006;9:334-40.
21. Smith GC, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2003;327: 1459-61.
22. Drummond M, Sculpher M. Common methodological flaws in economic evaluations. *Med Care*. 2005; 43:5-14.
23. Pignone M, Saha S, Hoerger T, Lohr KN, Teutsch S, Mandelblatt J. Challenges in systematic reviews of economic analyses. *Ann Intern Med*. 2005;142:1073-9.
24. Pang F, Drummond M, Song F. The Use of Meta-Analysis in Economic Evaluation (Discussion paper 173). York: Centre for Health Economics, University of York; 1999.

25. Jefferson T, Demicheli V, Entwistle V. Assessing quality of economic submissions to the BMJ. *BMJ*. 1995;311:393-4.
26. Barber JA, Thompson SG. Analysis and interpretation of cost data in randomised controlled trials: review of published studies. *BMJ*. 1998;317:1195-200.
27. Jefferson T, Demicheli V. Methodological quality of economic modelling studies. A case study with hepatitis B vaccines. *Pharmacoeconomics*. 1998;14:251-7.
28. Hill SR, Mitchell AS, Henry DA. Problems with the interpretation of pharmacoeconomic analyses: a review of submissions to the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme. *JAMA*. 2000;283:2116-21.
29. Jefferson T, Demicheli V. Quality of economic evaluations in health care. *BMJ*. 2002;324:313-4.
30. Jefferson T, Demicheli V, Vale L. Quality of systematic reviews of economic evaluations in health care. *JAMA*. 2002;287:2809-12.
31. Neumann PJ, Greenberg D, Olchanski NV, Stone PW, Rosen AB. Growth and quality of the cost-utility literature, 1976-2001. *Value Health*. 2005;8:3-9.
32. Griebisch I, Coast J, Brown J. Quality-adjusted life-years lack quality in pediatric care: a critical review of published cost-utility studies in child health. *Pediatrics*. 2005;115: e600-14.
33. Garcia-Altes A. Twenty years of health care economic analysis in Spain: are we doing well? *Health Econ*. 2001;10:715-29.
34. Neumann PJ, Stone PW, Chapman RH, Sandberg EA, Bell CM. The quality of reporting in published cost-utility analyses, 1976-1997. *Ann Intern Med*. 2000;132:964-72.
35. Neumann PJ, Zinner DE, Wright JC. Are methods for estimating QALYs in cost-effectiveness analyses improving? *Med Decis Making*. 1997;17:402-8.
36. Hillman AL, Eisenberg JM, Pauly MV, Bloom BS, Glick H, Kinosian B, et al. Avoiding bias in the conduct and reporting of cost-effectiveness research sponsored by pharmaceutical companies. *N Engl J Med*. 1991;324:1362-5.
37. Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ, Nelson W, Bennett CL. Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology. *JAMA*. 1999;282:1453-7.
38. Baker CB, Johnsrud MT, Crismon ML, Rosenheck RA, Woods SW. Quantitative analysis of sponsorship bias in economic studies of antidepressants. *Br J Psychiatry*. 2003;183:498-506.
39. Bell CM, Urbach DR, Ray JG, Bayoumi A, Rosen AB, Greenberg D, Neumann PJ. Bias in published cost effectiveness studies: systematic review. *BMJ*. 2006;332:699-703.
40. Kassirer JP, Angell M. The journal's policy on cost-effectiveness analyses. *N Engl J Med*. 1994;331:669-70.
41. Reinhardt UE. Making economic evaluations respectable. *Soc Sci Med*. 1997;45:555-62.
42. Rennie D, Luft HS. Pharmacoeconomic analyses: making them transparent, making them credible. *JAMA*. 2000;283:2158-60.
43. Peiró S. La construcción de la evidencia b(i)ased medicine. *Gest Clin Sanit*. 2005;7:131-8.
44. Franco OH, Peeters A, Looman CW, Bonneux L. Cost effectiveness of statins in coronary heart disease. *J Epidemiol Community Health*. 2005;59:927-33.

45. Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. *BMJ*. 1996;313:275-83.
46. Siegel JE, Torrance GW, Russell LB, Luce BR, Weinstein MC, Gold MR. Guidelines for pharmacoeconomic studies. Recommendations from the panel on cost effectiveness in health and medicine. Panel on cost Effectiveness in Health and Medicine. *Pharmacoeconomics*. 1997;11: 159-68.
47. Siegel JE, Weinstein MC, Russell LB, Gold MR. Recommendations for reporting cost-effectiveness analyses. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA*. 1996;276:1339-41.
48. Chiou CF, Hay JW, Wallace JF, Bloom BS, Neumann PJ, Sullivan SD, et al. Development and validation of a grading system for the quality of cost-effectiveness studies. *Med Care*. 2003;41:32-44.
49. Buxton MJ, Drummond MF, Van Hout BA, Prince RL, Sheldon TA, Szucs T, Vray M. Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life. *Health Econ*. 1997;6:217-27.
50. Sculpher MJ, Claxton K, Drummond M, McCabe C. Whither trial-based economic evaluation for health care decision making? *Health Econ*. 2006;15:677-87.
51. Zimmerman M, Mattia JI, Posternak MA. Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice? *Am J Psychiatry*. 2002;159:469-73.
52. Peiró S. Medicina basada en la evidencia: necesaria, aunque insuficiente. Limitaciones -y autolimitaciones- de la Medicina basada en la evidencia para la práctica clínica y la atención sanitaria. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:49-56.
53. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ*. 2003;326:472.
54. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005;9:1-134.
55. Tur Prats A. Eficiencia de los dispositivos de seguridad para la reducción del riesgo de contagios accidentales y la seguridad garantizada del paciente. Barcelona: Centro de Investigación en Economía y Salud, Universitat Pompeu Fabra; 2007 [documento de trabajo no publicado].
56. Tappenden P, Chilcott J, Ward S, Eggington S, Hind D, Hummel S. Methodological issues in the economic analysis of cancer treatments. *Eur J Cancer*. 2006;42:2867-75.
57. Pinto Prades JL, Barbieri M, Giunta MG. Revisión sistemática de las evaluaciones económicas de los diferentes inhibidores de la bomba de protones (IBP) comercializados en España. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologies i Recerca Mèdiques y Centre de Recerca en Economia i Salut; 2006.
58. Shepperd S, Harwood D, Gray A, Vessey M, Morgan P. Randomised controlled trial comparing hospital at home care with inpatient hospital care. II: cost minimisation analysis. *BMJ*. 1998;316:1791-6.
59. Shepperd S, Harwood D, Jenkinson C, Gray A, Vessey M, Morgan P. Randomised controlled trial comparing hospital at home care with inpatient hospital care. I: three

- month follow up of health outcomes. *BMJ*. 1998;316:1786-91.
60. Briggs A, Sculpher M. Sensitivity analysis in economic evaluation: a review of published studies. *Health Econ*. 1995;4:355-71.
 61. Claxton K, Sculpher M, McCabe C, Briggs A, Akehurst R, Buxton M, et al. Probabilistic sensitivity analysis for NICE technology assessment: not an optional extra. *Health Econ*. 2005;14:339-47.
 62. Griffin S, Claxton K, Hawkins N, Sculpher M. Probabilistic analysis and computationally expensive models: Necessary and required? *Value Health*. 2006;9:244-52.
 63. Briggs AH, Gray AM. Handling uncertainty when performing economic evaluation of healthcare interventions. *Health Technol Assess*. 1999;3:1-134.
 64. Briggs AH, O'Brien BJ, Blackhouse G. Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. *Annu Rev Public Health*. 2002;23:377-401.
 65. Vazquez-Polo FJ, Negrin Hernandez MA, Gonzalez Lopez-Valcarcel B. Using covariates to reduce uncertainty in the economic evaluation of clinical trial data. *Health Econ*. 2005;14:545-57.
 66. Salomon JA, Weinstein MC, Goldie SJ. Taking account of future technology in cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2004;329:733-6.
 67. Hershey JC, Asch DA, Jepson C, Baron J, Ubel PA. Incremental and average cost-effectiveness ratios: will physicians make a distinction? *Risk Anal*. 2003;23:81-9.
 68. Catalá-López F, Sanfélix-Gimeno G, Ridao M, Peiró S. When Are Statins Cost-Effective in Cardiovascular Prevention? A Systematic Review of Sponsorship Bias and Conclusions in Economic Evaluations of Statins. *Plos One*. 2013;8:e69462.
 69. Chauhan D, Miners AH, Fischer AJ. Exploration of the difference in results of economic submissions to the National Institute of Clinical Excellence by manufacturers and assessment groups. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007;23:96-100.
 70. Miners AH, Garau M, Fidan D, Fischer AJ. Comparing estimates of cost effectiveness submitted to the National Institute for Clinical Excellence (NICE) by different organisations: retrospective study. *BMJ*. 2005;330:65.
 71. Peiró S, Sanfélix G, Ridao M, Cervera P. La evaluación económica de medicamentos. ¿Ciencia o marketing farmacéutico? *Farm At Primaria*. 2006;4:28-30.
 72. Oliva J, Tur Prats A, Peiró S, Sanfélix-Gimeno G, Ridao-López M, Librero-López J. Revisión sistemática de las evaluaciones económicas de los medicamentos antipsicóticos de segunda generación comercializados en España para el tratamiento de la esquizofrenia. Barcelona: Centre de Recerca en Economia i Salut, Universitat Pompeu Fabra; 2009.
 73. Peiró S, Ridao López M, Catalá López F, Sanfélix Gimeno G. Informe técnico sobre el coste-efectividad de las diferentes alternativas de tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Barcelona: Centre de Recerca en Economia i Salut, Universitat Pompeu Fabra; 2011.