



# Investigación comparativa de la eficiencia (COMER): Metanálisis de estudios coste-efectividad sobre distribuciones cópulas

Carlos Crespo Palomo



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 3.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 3.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 3.0. Spain License.**



**B** Universitat de Barcelona

Programa de Doctorado en Estadística  
DEPARTAMENTO DE ESTADÍSTICA  
FACULTAD DE BIOLOGÍA

---

# **INVESTIGACIÓN COMPARATIVA DE LA EFICIENCIA (COMER): METANÁLISIS DE ESTUDIOS COSTE-EFECTIVIDAD SOBRE DISTRIBUCIONES CÓPULAS**

MEMORIA PRESENTADA POR CARLOS CRESPO PALOMO PARA OPTAR AL TITULO DE DOCTOR POR LA UNIVERSIDAD DE BARCELONA

DOCTORANDO:

Fdo: CARLOS CRESPO PALOMO

DIRECTOR DE TESIS:

DIRECTOR DE TESIS:

Fdo: DR. MARTÍN RÍOS ALCOLEA

Fdo: DR. ANTONIO MONLEÓN GETINO

TUTOR DE TESIS:

Fdo: DR. JORDI OCAÑA REBULL

Barcelona, julio 2014



# AGRADECIMIENTOS

Todo proceso de creación, siendo una investigación doctoral una de ellas, suele ser un camino que puede parecer que haces solo contigo mismo. De alguna forma es una iniciación y como tal, tiene un parte propia, pero sin lugar a duda es un camino lleno de amigos y colaboradores que día a día te animan, te ayuda y te dirigen. No obstante, ningún camino está exento de barreras o piedras que nos pueden hacer errar en nuestro objetivo o pueden incrementar el tiempo de ejecución. Es por ello, que a los primeros que quiero agradecer esta tesis doctoral son a todos a aquellos que a lo largo de mi vida, han estado ahí animando desde el primer momento. Como no, estos son mi familia, abarcando desde la que hemos creado con mi esposa Magui Pons, donde están nuestros hijos Jan Crespo y Guillem Crespo, como mis padres Mariano Crespo y Feli Palomo; mis hermanos Oscar Crespo y Albert Crespo sin descontar a mi familia política Joan Pons, Anna Olives, Maribel Bravo y LLucia Pons como a los sobrinos Xavi Aznar, Aina Aznar, Mar Crespo e Iris Crespo. A todos ellos infinitas gracias por todos aquellos momentos que me he tenido que ausentar por estar trabajando en esta tesis y en el fondo, ser comprensivos con la situación de trabajar en esta tesis y tener un trabajo a tiempo completo. De ahí, que esta tesis ha sido escrita entre las ciudades de Barcelona, Mahón, Madrid, Dublín, Buenos Aires,...

En un plano no tan emocional, pero con la misma gratitud me gustaría extender este agradecimiento a los directores de mi tesis el Dr. Martín Ríos Alcolea y el Dr. Antonio Monleón Getino ya que sin su dedicación no habría sido posible realizar y finalizar esta tesis. Asimismo, quisiera incluir en estos agradecimientos a personas que han confiado en mí durante mucho tiempo y de los cuales he sido colaborador en innumerables veces, como son el Dr. José Manuel Rodríguez Barrios, Don. Max Brosa Riestra y el Dr. Ramón Gisbert Gelonch. Del mismo modo quiero ensalzar mis agradecimientos a los colaboradores de Oblikue Consulting durante mi etapa con ellos, y en especial a Don Ferrán Pérez Alcántara, a Doña Maribel Cuesta Pérez y a la Dra. Diana Nieves Calatrava. También en esta sección quiero recordar las grandes enseñanzas sobre distribuciones cópulas que he podido aprender gracias al Catedrático emérito Dr. Carles M. Cuadras Avellana, así como del Dr. Walter Díaz que además de colaborador ha sido una persona clave para esta tesis doctoral.

A todos ellos gracias por ser parte de los pilares de mi conocimiento, mi voluntad y mi vida.

Barcelona, julio 2014



# RESUMEN

La evaluación económica de tecnologías sanitarias supone un conjunto de herramientas que tienen como finalidad examinar las consecuencias que tiene, en el corto y largo plazo, la utilización de las tecnologías sanitarias en los individuos y en la sociedad en su conjunto. Puesto que existen múltiples alternativas donde asignar dichos recursos, la evaluación económica trata de poner al alcance de los decisores del ámbito sanitario aquella información relevante desde el punto de vista de la eficiencia. Es por ello, que la estadística se ha convertido en una pieza clave cada vez más necesaria para mejorar y desarrollar nuevos métodos para la evaluación económica.

Actualmente las revisiones sistemáticas y su metanálisis de estudios de evaluación económica consisten en una descripción narrativa de los estudios realizando sólo el metanálisis de cada uno de sus componentes y obviando la relación existente entre costes y efectos. En esta tesis se ha desarrollado un nuevo método para llevar a cabo el metanálisis de estudios coste-efectividad, bautizándolo como COMER (del inglés, Comparative Efficiency Research).

El metanálisis propuesto consiste en la estimación del beneficio monetario neto incremental total (TINB), ponderación de los beneficios monetarios netos incremental (INB) de cada estudio a partir de la inversa de la varianza. Para validar el método se estudió cómo incorporar la estructura de dependencia entre costes y efectos mediante las distribuciones cópulas. De tal forma que se simuló la distribución Frank Copula con dependencia positiva donde se asoció a las distribuciones marginales la distribución lognormal para costes y la distribución gamma para desutilidades. Se crearon cohortes hipotéticas variando el tamaño muestral y asumiendo tres escenarios con todas las combinaciones posibles: alternativa coste-efectiva, alternativa no coste-efectiva y alternativa dominante. Se comparó el resultado del COMER con resultado teórico en función del ratio coste-efectividad incremental y el INB, asumiendo un margen de error de 2.000 y 500 unidades monetarias, respectivamente. Adicionalmente, se estimó cual sería el tamaño muestral mínimo para poder obtener mediante COMER una estimación ajustada con un probabilidad alta (>70%). También se evaluó en qué medida el tamaño muestral permite alcanzar la convergencia a la  $\tau$  de Kendall original. Para poder aplicarse esta aproximación del metanálisis mediante el TINB será necesario que en las evaluaciones económicas futuras se incorpore como resultado la matriz de covarianzas de la diferencia de costes y efectos.

En el capítulo 1 de la tesis se hace una revisión de los conceptos de evaluación económica ahondando en qué métodos estadísticos se aplican en cada caso, así como cuál es el uso de los metanálisis. En este mismo capítulo se describen la teoría subyacente en las distribuciones cópulas y la utilización residual en el ámbito de la evaluación económica. En el capítulo 2 se indican tanto el objetivo general como los objetivos específicos de estudiar como incorporar la simulación a nivel de paciente en un estudio coste-efectividad de microsimulación y como incorporar la estructura de correlación en las simulaciones basado en regresiones. En el capítulo 3 se incluyen los informes de los directores de la tesis para los cuatro artículos incluidos en la misma. En el capítulo 4 se realiza la discusión de los cuatro artículos, profundizando en el método COMER. Los artículos propiamente se pueden localizar en el capítulo 6, así como un resumen de los mismos. Se han incorporado dos apéndices con el código en R que permiten ejecutar el método.

# ABSTRACT

Economic evaluation of health technologies entails a set of tools which aim to examine the short and long-term consequences of using health technologies on individuals and on the society as a whole. Since there are numerous alternatives for allocating those resources, EEHT tries to make relevant information from the efficiency perspective available to the people who make decisions in the health field. For this reason, the statistic is more necessary to improve and develop new methods for economic evaluation. Currently, systematic review and meta-analysis of economic evaluations studies lies only in a narrative description with a meta-analysis of compound and forget structure relation between cost and effects. In this thesis, I have developed a new method to carry out a meta-analysis for cost-effectiveness studies, defined as COMparative Efficiency Research (COMER). Meta-analysis consists in the creation of total incremental net benefit (TINB), the weighting of incremental net benefits (INB), from the inverse variance of each study. Validation was carried out by simulating dependence structure between cost and effects by copula distribution. I have simulated a Frank copula distribution with positive dependence associated to a log-normal distribution for costs and gamma distribution for disutilities. Hypothetical cohorts were created by varying sample size and assuming three scenarios: cost-effective alternative, non-cost-effective alternative and dominant. The COMER result was compared to the theoretical one in function of the incremental cost-effectiveness ratio and the INB, assuming a margin of error of 2,000 and 500 monetary units, respectively. Additionally, I estimated what the minimum sample size would be to obtain through COMER an adjusted estimation with a high probability (>70%) and when simulations converged to the original  $\tau$  of Kendall. This meta-analysis approximation by TINB can be used as long as the covariance matrix of the difference between costs and effects will be available.

Chapter 1 is a review of economic evaluation concepts linked with statistical methods applied and the use of meta-analysis. Also, this chapter describes the concepts of copula distribution and their anecdotic use in economic evaluation. Chapter 2 shows main objective and focus on how to include simulations at patient level in cost-effectiveness microsimulations study and correlation dependence with regressions. Chapter 3 includes Thesis Directors report for four articles. Chapter 4 discusses the articles and deepens the COMER method. The four articles and a summary of them are in chapter 6. Thesis includes two appendixes with R scripts.





# CONTENIDO

1.	INTRODUCCIÓN.....	17
1.1.	EVALUACIÓN ECONÓMICA .....	17
1.1.1.	TIPOS DE EVALUACIONES ECONÓMICAS .....	19
1.1.2.	CLASIFICACIÓN DE LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS.....	24
1.1.3.	MODELOS EN EVALUACIÓN ECONÓMICA.....	26
1.1.4.	RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS COSTE-EFECTIVIDAD .....	34
1.1.5.	INFERENCIA SOBRE EL ICER .....	44
1.1.6.	ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD.....	46
1.2.	METANÁLISIS DE EVALUACIONES ECONÓMICAS .....	54
1.3.	DISTRIBUCIONES CÓPULAS EN EVALUACIÓN ECONÓMICA .....	57
2.	OBJETIVO.....	63
3.	INFORME DEL DIRECTOR DE TESIS.....	65
4.	DISCUSIÓN .....	69
4.1.	LIMITACIONES.....	72
4.2.	LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN .....	73
4.3.	CONCLUSIONES.....	74
5.	BIBLIOGRAFÍA.....	77
6.	PUBLICACIONES .....	91
6.1.	The use of cost per life year gained as a measurement of cost-effectiveness in Spain: a systematic review of recent publications.....	97
6.2.	Development of a population-based cost-effectiveness model of chronic graft-versus-host disease in Spain .....	123
6.3.	Cost-effectiveness analysis of azacitidine in the treatment of high-risk myelodysplastic syndromes in Spain.....	143
6.4.	Comparative Efficiency Research (COMER): Meta-Analysis of Cost-Effectiveness Studies .....	157
7.	APÉNDICE .....	187
7.1.	APÉNDICE 1: FUNCIÓN COMER EN R.....	187
7.2.	APÉNDICE 2: CÓDIGO DE R .....	191



# ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tipos de evaluaciones económicas.....	19
Tabla 2. Umbrales de eficiencia por país .....	36
Tabla 3. Regiones de confianza del método de Fieller en función del polinomio .....	45
Tabla 4. Distribuciones de probabilidad utilizadas en evaluación económica.....	50
Tabla 5. Factor de impacto de los artículos .....	91
Tabla 6. Descripción de los resultados del ICER.....	100
Tabla 7: Escenarios simulados.....	159
Tabla 8: Resumen de los resultados del COMER.....	161



# ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Representación gráfica de la estimación de años de vida ajustados por calidad de dos alternativas.....	23
Figura 2. Proceso para la creación de un modelo de evaluación económica .....	27
Figura 3. Selección del modelo matemático en función de las características clínicas .....	29
Figura 4. Representación de un árbol de decisión.....	30
Figura 5. Plano coste-efectividad .....	34
Figura 6. Curva de aceptabilidad a pagar .....	38
Figura 7. Relación entre el ICER y el BNM.....	39
Figura 8. Curva de aceptabilidad a pagar entre tres comparadores.....	41
Figura 9. Relación entre el ICER y el BNS .....	42
Figura 10. Frontera de eficiencia.....	43
Figura 11. Ejemplo de análisis de sensibilidad bivalente.....	48
Figura 12. Sistemas determinísticos vs sistemas estocásticos.....	49
Figura 13. Conceptualización del método de Montecarlo .....	52
Figura 14. Resumen de las evaluaciones económicas.....	56
Figura 15: Factor de impacto European Journal of Health Economics .....	92
Figura 16: Factor de impacto Clinical Therapeutics .....	94
Figura 17: Factor de impacto BMC Medical research Methodology .....	96
Figura 18: Estudio de coste por año de vida ganado y el coste por año de vida ajustado por calidad ganado. ....	101



# ABREVIATURAS

ACE	<i>Análisis coste-efectividad</i>
ACU	<i>Análisis coste-utilidad</i>
AEMPS	<i>Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios</i>
AMC	<i>Análisis de minimización de costes</i>
AVAC	<i>Años de Vida Ajustados por Calidad</i>
AVG	<i>Años de vida ganados</i>
BM	<i>Beneficio monetario</i>
BNM	<i>Beneficio neto monetario</i>
BNS	<i>Beneficio neto sanitario</i>
CADTH	<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Care</i>
COMER	<i>Comparative efficiency research</i>
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EQ-5D	<i>Cuestionario de calidad de vida EuroQol-5D</i>
FDA	<i>Food And Drug Agency</i>
FMI	<i>Fondo Monetario Internacional</i>
HAS	<i>Haute Autorité de santé</i>
ICER	<i>Ratio coste-efectividad incremental</i>
ICUR	<i>Ratio coste-utilidad incremental</i>
INB	<i>Beneficio neto incremental</i>
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OECD	<i>Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico</i>
OMS	<i>Organización Mundial de la Salud</i>
PBAC	<i>Pharmacy Benefits Advisory Committee</i>
PCORI	<i>Patient-Centered Outcomes Research Institute</i>



PIB	<i>Producto Interior Bruto</i>
TINB	<i>Beneficio monetario neto incremental total</i>
VBP	<i>Value Based Pricing</i>

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. EVALUACIÓN ECONÓMICA

El desarrollo de nuevas tecnologías en el ámbito sanitario tiene como objetivo mejorar la salud de la población mediante la disminución de la morbilidad, la mortalidad o el aumento de la calidad de vida, pero genera unos costes al sistema sanitario y a la sociedad en general (Sacristán et al 2004). Debido por tanto a esta disyuntiva entre la creciente demanda de nuevas tecnologías sanitarias y a su impacto sobre los escasos presupuestos de los sistemas sanitarios, es necesario una asignación racional de los recursos y una mejor definición de las prioridades de financiación que pueden conducir incluso a la desfinanciación de tecnologías obsoletas por ineficientes (Puig-Junoy 2011; Haines et al 2014). La evaluación económica de tecnologías sanitarias es una herramienta válida en la asignación de recursos sanitarios, que no siendo ni única ni perfecta, en muchas ocasiones permite guiar a los decisores hacia una correcta decisión ante un problema específico, combinando las probabilidades de todos sus posibles consecuencias con los beneficios en salud asignados a cada uno de ellos (Gisbert 2002; Oliva et al 2008). La evaluación económica informa sobre la eficiencia de productos sanitarios, fármacos, programas sanitarios o todo tipo de intervenciones sanitarias tanto para los profesionales sanitarios como para decisores (gerentes de hospital, jefes de servicios, farmacéuticos de hospital, planificadores sanitarios a nivel regional,..) y usuarios en general (Drummond et al 2005).

La evaluación económica no ha sido la única iniciativa que se ha desarrollado para ayudar a la toma de decisiones en el ámbito de gestión de sistemas sanitarios.

- Los precios basados en valor (VBP) (del inglés, *Value Based Pricing*) han sido propuestos a nivel teórico por el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y se basan en que los fármacos deben ser aprobados por el sistema sanitario para ser utilizados solo al precio que pueden asegurar que el beneficio clínico esperado sea superior al del fármaco desplazado (Claxton et al 2008). La idea subyacente en esta forma de tomar decisiones es incentivar a los fabricantes a desarrollar tecnologías de valor y coste-efectivas. No obstante, es responsabilidad de los servicios sanitarios definir qué valor tiene la innovación y que es realmente innovación.
- Los análisis multicriterio (del inglés, *Multiple criteria Decision Analysis*) (Thokala & Duenas 2012) tienen como objetivo ayudar a tomar decisiones de alternativas evaluadas teniendo en cuenta múltiples criterios que pueden llegar a ser conflictivos. La mayoría de los métodos del análisis multicriterio se basan en identificar 1) las alternativas a evaluar, 2) los criterios (o atributos) a valorar, 3) la puntuación que reflejará el valor esperable de una alternativa en función de los criterios, y 4) criterios de ponderación que midan la importancia relativa de cada criterio en comparación con los demás.

Aunque las evaluaciones económicas han estado en entre dicho con la aparición de los precios basados en valor (Claxton et al 2008) y los análisis multicriterio (Thokala & Duenas 2012) siguen siendo un componente totalmente necesario para el proceso de la toma de decisión. Tal es así, que ha habido una explosión de las evaluaciones económicas de tecnologías a nivel tanto internacional (Neumann et al 2009) como a nivel nacional (Oliva et al 2002; Catalá-López & García-Altés 2010; Rodríguez et al 2011; Rodríguez et al 2012) reflejándose en un gran número de estudios de evaluación económica y un gran número de revisiones de estudios de evaluación económica (Hutter et al 2013). En parte este resurgir de la evaluación económica se ha debido a la presión por parte de la industria farmacéutica para evaluar la eficiencia de los fármacos durante todo su ciclo de vida (Soto 1999) y en mayor medida a la aparición del NICE en 1999 con su definición formal de los análisis requeridos para las evaluaciones económicas reflejando el objetivo de maximizar las ganancias en calidad de vida teniendo en cuenta un presupuesto limitado. Las principales aportaciones del NICE han sido la incorporación de un umbral de disponibilidad a pagar en función de la relación coste-efectividad y la implementación de guías de evaluaciones económicas de forma práctica y no sólo en un plano teórico (Walker et al 2007; Buxton 2006). Existen otros organismos que también con sus guías han dotado de un sentido práctico la evaluación económica como son a nivel europeo el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) en Alemania (Bekkering & Kleijnen 2008), el propio ministerio de sanidad (*Haute Autorité de santé*, HAS) en Francia y a nivel extracomunitario *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Care* (CADTH) en Canadá y el *Pharmacy Benefits Advisory Committee* (PBAC) en Australia (Clement et al 2009). Cada una de estas entidades tiene como función evaluar y revisar la eficacia, la seguridad, la calidad y la relación coste-efectividad de tecnologías nuevas o existentes para dotar a los decisores de evidencia contrastada. En el fondo cada uno de estos organismos intenta responder a las preguntas ¿son usados óptimamente los recursos limitados? y ¿se alcanza una buena relación calidad precio (en inglés, *value for money*) en su uso? Asimismo, la aproximación de cada entidad varía por los condicionantes políticos, legales, disponibilidad de negociar el precio y los valores sociales. De tal forma que por ejemplo el IQWiG sólo utiliza los estudios coste-efectividad para excluir tratamientos del reembolso, si como mínimo existe una alternativa equivalente, y es la única que utiliza en sus evaluaciones el concepto proveniente de los estudios coste-beneficio de frontera de eficiencia (Riedel et al 2013). En el caso de Estados Unidos, el Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI) sólo se basa en la revisión de la efectividad comparada pero sin incluir los análisis de coste o coste-efectividad al estar prohibido por la ley (Lauers & Collins 2010).

Aunque la evaluación económica se engloba dentro de la economía de la salud, con la aparición de los comités del NICE además de los clínicos, gestores del sistema sanitario y especialistas de salud pública, los economistas de la salud y los estadísticos sean convertido en miembros de derecho de estos comités (Campbell 2010). En parte este tipo de perfiles técnicos son más que necesarios para la correcta elaboración de las evaluaciones económicas al tener unas capacidades cuantitativas esenciales para dotar de sentido a las evaluaciones económicas.

Hay que tener en cuenta que la estadística es una ciencia derivada de las matemáticas que se encarga de explicar la variabilidad intrínseca a cualquier fenómeno mediante modelo probabilísticos. Para ello, se basa en la recolección, clasificación, análisis e interpretación de

datos. Esta cualidad es un elemento clave para la investigación biomédica al permitir explicar condiciones de algún fenómeno sobre el que se necesita tomar una decisión. Además, como las evaluaciones económicas requieren de equipos multidisciplinares capaces de abordar el problema clínico desde amplios puntos de vistas, la estadística es esencial. Esto se refleja en mayor o menor importancia de la estadística en las evaluaciones económicas, que van desde la necesidad de considerar si los ensayos clínicos aleatorios tradicionales son el escenario más apropiado para una evaluación económica, a la cuestión más técnica de cómo manejar los datos de la relación coste-efectividad, incluida la cuestión del método inferencial más apropiado (la prueba de hipótesis, intervalos de confianza, métodos bayesianos o el manejo de la incertidumbre). Los estadísticos aportan una visión probabilística a la argumentación farmacoeconómica dotándole de una aproximación más acorde con la incertidumbre inherente a la realidad que nos rodea. Esto ha llevado a que cada vez se propongan nuevos métodos estadísticos específicos para la elaboración de evaluaciones económicas (Willian & Briggs 2006) tanto desde un punto de vista frecuentista (Briggs & Fenn 1998; Löthgren & Zethraeus 2000) como bayesiano (Negrín MA & Vázquez-Polo FJ 2006; Briggs 1999).

### 1.1.1. TIPOS DE EVALUACIONES ECONÓMICAS

Las evaluaciones económicas completas existentes son el análisis de minimización de costes (AMC), el análisis coste-efectividad (ACE), el análisis coste-utilidad (ACU) y el análisis coste-beneficio (Drummond et al 2005). Cada una de ellas tiene en común que valoran los costes en unidades monetarias y difieren en cómo calculan el beneficio clínico. Se entiende por evaluación económica completa aquellas evaluaciones donde se comparan más de 1 alternativa y se estudia el beneficio marginal obtenido sobre la tecnología sanitaria existente (Tabla 1).

Tabla 1. Tipos de evaluaciones económicas

<b>TIPO</b>	<b>BENEFICIO ECONÓMICO</b>	<b>BENEFICIO CLÍNICO</b>
Análisis de minimización de costes	Unidades monetarias	-
Análisis coste-efectividad	Unidades monetarias	Unidades naturales
Análisis coste-utilidad	Unidades monetarias	Años de Vida Ajustados por Calidad
Análisis coste-beneficio	Unidades monetarias	Unidades monetarias

Por tanto, en su mínima expresión se asume que se dispone de la distribución bivariante de costes (C) y efectos (E) del tratamiento actual y de un nuevo tratamiento

$$\begin{pmatrix} C_{ji} \\ E_{ji} \end{pmatrix} \sim \begin{pmatrix} \mu_{C_j} \\ \mu_{E_j} \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \sigma_{C_j}^2 & \sigma_{C_j E_j} \\ \sigma_{C_j E_j} & \sigma_{E_j}^2 \end{pmatrix} \quad i = 1, \dots, n_j \quad (1.1)$$

donde  $j=0,1$  indican el tratamiento de control y el nuevo tratamiento y respectivamente  $\mu_{C_j}$  y  $\mu_{E_j}$  denotan las media esperadas de cada alternativa, así como  $\sigma_{C_j}^2$ ,  $\sigma_{E_j}^2$  y  $\sigma_{C_j E_j}$  denotan la varianza de costes y efectos y la covarianza entre costes y efectos.

#### *Análisis de minimización de costes*

El análisis de minimización de costes se basa en el supuesto que las tecnologías sanitarias evaluadas alcanzan la misma eficacia y seguridad, por tanto, a igualdad de beneficio clínico entonces sólo es necesario valorar el beneficio monetario. De tal forma, que se evalúa la diferencia entre el coste de la nueva tecnología sanitaria respecto la tecnología sanitaria actual (1.2).

$$\mathbf{AMC} = \mu_{\Delta C} = \mu_{C_1} - \mu_{C_0} = \mathbf{Costes}_{\text{Nuevo}} - \mathbf{Costes}_{\text{Actual}} \quad (1.2)$$

ya que se asume que  $\mu_{\Delta E} = 0$

Para poder alcanzar el supuesto de equivalencia clínica, se debe evaluar estadísticamente que no hay diferencias significativas entre las alternativas en estudios con potencias adecuadas para este tipo de análisis, tal como se puede ver en un estudio reciente comparativo de dos tratamientos en segunda línea para esclerosis múltiple (Crespo et al 2014). Los criterios para la aprobación de un nuevo fármaco por las agencias evaluadoras (EMA, AEMPS, FDA,...) son la calidad, la seguridad y la eficacia. Todo ello, en base a resultados de ensayos clínicos pre-comercialización, generalmente frente a placebo, con pocos pacientes, en condiciones de uso ideales y en períodos de tiempo cortos. Aunque los ensayos de comparaciones directas son considerados como el gold estándar para la medir las diferencias en eficacia, su impacto está limitado por el consumo en costes y en tiempo, así como la no imposición regulatoria a dicho efecto. Bajo este entorno y ante la necesidad de la toma de decisión en el sistema sanitario esto nos conduce a que toda nueva tecnología sanitaria con estudio de bioequivalencia (EMA 2010) o biosimilaridad debe ser evaluada económicamente mediante la minimización de coste (Simoens 2011). En el caso de otro tipo de estudios a nivel regulatorio entonces normalmente, al no existir comparaciones directas entre los comparadores de interés, es necesario evaluar mediante técnicas de comparaciones indirectas la idoneidad de este tipo de evaluación económica (Lu G & Ades AE 2004; Sutton et al 2008; Hoaglin et al 2011). Las decisiones se deben tomar con la mayor evidencia posible y teniendo en cuenta el entorno de la información asociados a los fármacos y a los dispositivos, se hace necesario en la práctica llevar a cabo comparaciones indirectas. Por construcción, las comparaciones indirectas tienen el defecto de generar estadísticos ineficientes al aumentar la varianza del mismo, ya que la varianza de la comparación indirecta es la suma de la varianza de las comparaciones directas ( $\sigma_{A vs B}^2 = \sigma_{A vs Placebo}^2 + \sigma_{B vs Placebo}^2$ ) (Thorlund & Mills 2012). Además recientemente se ha demostrado de forma teórica que el tamaño muestral necesario para llevar a cabo una comparación indirecta con la potencia suficiente para mostrar diferencias excede el tamaño

muestral necesario para una comparación directa (Snapinn & Jiang 2011). Por tanto, como la necesidad de tamaño muestral para asegurar la potencia mínima para detectar diferencias en una comparación directa es menor que con la comparación, se inválida la necesidad de las comparaciones indirectas.

Asimismo, algunos autores han preconizado que los AMC deben tender a la extinción (Briggs & O'Brien 2001) debido a que es inapropiado separar y secuenciar el test de hipótesis de la diferencia de efectos y la diferencia de costes para determinar si se debe estimar el coste-efectividad/utilidad incremental. Es más, una revisión reciente donde se evaluaba el uso del AMC vs el ACE indicaba que no sólo el AMC está muerto sino que debe ser enterrado debido a que puede estar sesgando la incertidumbre, sobreestimando o subestimando el valor de la información y la probabilidad de que la tecnología sanitaria sea coste-efectiva (Dakin & Wordsworth 2013).

### *Análisis coste-efectividad*

En un ACE los beneficios sanitarios no se expresan en términos económicos, sino que vienen expresados en términos de unidades clínicas naturales (supervivencia libre de progresión, años de vida, mg de mercurio, eventos adversos,..). Además, dado que el ACE es una evaluación completa, es decir se compara siempre al menos dos alternativas, lo que se calcula es el ratio de los marginales, para comparar la eficiencia de las terapias evaluadas. A este indicador de eficiencia se le denomina el ratio coste-efectividad incremental (ICER) donde en el numerador se calcula la diferencia entre el coste de la nueva tecnología sanitaria frente a la tecnología sanitaria actual y en el denominador, se estima la ganancia de efectividad entre la nueva tecnología y la actual (1.3).

$$ICER = \frac{\mu_{\Delta C}}{\mu_{\Delta E}} = \frac{\mu_{C_1} - \mu_{C_0}}{\mu_{E_1} - \mu_{E_0}} = \frac{Coste_{Nuevo} - Coste_{Actual}}{Eficacia_{Nuevo} - Eficacia_{Actual}} \quad (1.3)$$

asumiendo que  $\mu_{\Delta E} \neq 0$

Este ratio se expresa en términos marginales, y su interpretación es el coste adicional que se tiene que invertir para conseguir una unidad adicional de efectividad. En el caso de que el beneficio clínico sea en años de vida, entonces nos indica la inversión adicional para alcanzar un año de vida ganado (AVG).

El denominador del ICER siempre debe ser un concepto positivo. Por tanto, cuando se está evaluando años de vida, se habla de AVG, en cambio cuando se trata de efectos adversos (riesgo negativo), se denomina efectos adversos evitados. Esto quiere decir, que si para años de vida el denominador es la diferencia entre el nuevo menos el actual, para los efectos adversos sería el actual menos el nuevo.

*Análisis coste-utilidad*

En un ACU el beneficio clínico se estima a partir de los años de vida ajustados por calidad (AVAC). Esta medida se calcula mediante la ponderación de los años de vida en función de la calidad de vida (Figura 1). Hay que tener en cuenta que la calidad de vida es una medida subjetiva del paciente que permite conocer a los decisores la preferencia temporal del paciente por estar en un estado de salud concreto. De ahí que para poder estimar las utilidades es necesaria una definición clara del estado de salud y la obtención de los pesos de las preferencias (utilidad o tarifa) para dicho estado de salud (Torrance 1996). Los valores de las utilidades están normalmente anclados en el 0 que representa la muerte y en el 1 que representa la mejor salud posible (estado de perfecto bienestar físico, mental y social, y no sólo la ausencia de enfermedad, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2014). Sin embargo, aunque la mayoría de las utilidades de los estados de salud están en el rango de 0 a 1, es posible la obtención de valores negativos de utilidad para estados de salud peores que la muerte. Los valores de utilidad de cada uno de los estados de salud pueden variar de una manera muy importante de un país y cultura a otro pese a emplear los mismos métodos para su medición (Sánchez & Cabasés 2008).

$$AVACs_j = \mu_{U_j} = \int_0^{t'} f_{U_j}(t) dt \quad (1.4)$$

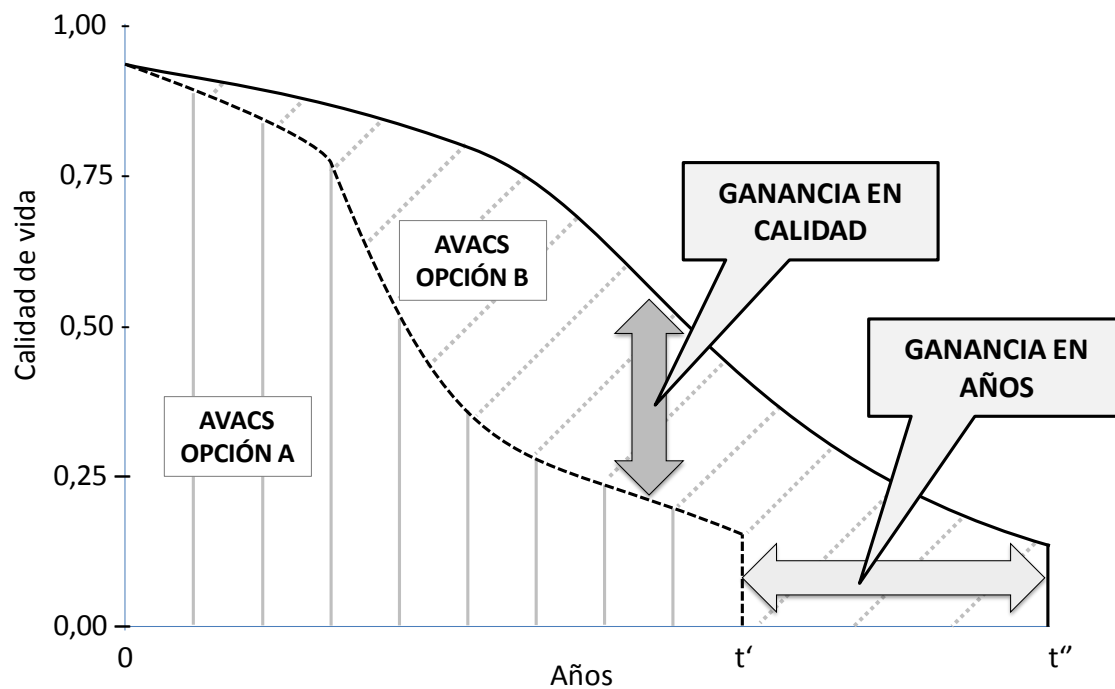
siendo  $f_U(t)$  la función de la utilidad a lo largo del tiempo y  $j=0,1$  el tratamiento control y el tratamiento evaluado

La comparación de los AVACs permite portando evaluar tanto las ganancias en calidad de vida como en cantidad de vida.

$$AVAC \text{ ganados} = AVACs_1 - AVACs_0 = \int_0^{t''} f_{U_1}(t) dt - \int_0^{t'} f_{U_0}(t) dt \quad (1.5)$$

siendo  $f_U(t)$  la función de la utilidad a lo largo del tiempo y  $j=0,1$  el tratamiento control y el tratamiento evaluado

Figura 1. Representación gráfica de la estimación de años de vida ajustados por calidad de dos alternativas



Al igual que en los ACE, el indicador de eficiencia se basa en la relación marginal entre costes y AVACs denominada ratio coste-utilidad incremental (ICUR) (1.6). Por tanto, expresa el coste adicional que se tiene que invertir para conseguir una unidad adicional de AVACs.

$$ICUR = \frac{\mu_{\Delta C}}{\mu_{\Delta U}} = \frac{\mu_{C_1} - \mu_{C_0}}{\mu_{U_1} - \mu_{U_0}} = \frac{Coste_{Nuevo} - Coste_{Actual}}{AVAC_{Nuevo} - AVAC_{Actual}} \quad (1.6)$$

asumiendo que  $\mu_{\Delta U} \neq 0$  y que el efecto son AVACs

Por construcción este indicador por AVACs es mucho más exigente que por AVG, ya que por ejemplo en España en términos generales sólo el 19,4% de las mujeres y el 23,1% de los hombres valoran su estado de salud como muy bueno (INE 2013). Es decir, al ser la calidad de vida inferior a 1, se observa que las mejoras clínicas son más difíciles de alcanzar.

Debido a que es la evaluación económica recomendada por el NICE, su uso se ha extendido internacionalmente (Neumann & Cohen 2009). En el caso español, en los últimos años se han convertido en las evaluaciones económicas más utilizadas en parte por el auge en el estudio de patologías crónicas donde este tipo de evaluación económica tiene tanta cabida (Rodríguez et al 2012). En la práctica clínica diaria, la manera más habitual de estimar utilidades es a partir de cuestionarios genéricos de medición de calidad de vida basados en preferencias, siendo el más ampliamente utilizado el EuroQoL-5D (EQ-5D) (Williams 1990).



Una de las cualidades del ACU es que es aplicable a todo tipo de patologías permitiendo comparar el ICUR tanto de tratamientos farmacológicos como de programas sanitarios. Al estar en la misma métrica (AVACs) se pueden generar listas de priorización que permiten a los decisores valorar la nueva intervención en función del valor relativo que se observa sobre el conjunto de la sociedad.

### *Análisis coste-beneficio*

Este tipo de evaluación económica estima el beneficio clínico en unidades monetarias y se basa en comparar el coste neto de una intervención sanitaria con los beneficios que surgen como consecuencia de aplicar dicha intervención (Puig-Junoy et al 2001). De ahí, que aunque es el tipo de evaluación económica propuesta por los economistas, su aplicación es muy difícil ya que desde un punto de vista clínico es poco realista. Por ejemplo, los AVG pueden no tener una compensación monetaria. No obstante existen análisis estadísticos como los análisis de conjunto (en inglés conjoint analysis) que permiten identificar que preferencia se le otorga a cada atributo de una intervención, incluyendo el precio, para tomar la decisión.

## 1.1.2. CLASIFICACIÓN DE LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS

Una de las clasificaciones que se les puede aplicar a los distintos tipos de evaluaciones económicas es en función del origen de la fuente de datos sobre las que se han elaborado (fuentes primarias o secundarias).

### *Evaluaciones económicas de fuentes primarias*

Las evaluaciones provenientes de fuentes primarias son aquellos donde la evaluación económica se deriva directamente de datos individuales de pacientes ya sea en ensayos clínicos aleatorizados o en estudios observacionales donde además de la medida de beneficio clínico (eficacia o efectividad) se les asocian los costes de las alternativas. Este tipo de evaluaciones económicas se han utilizado principalmente para realizar ACE, basados en unidades naturales (Mullol J et al 2013) y en menor medida en ACE basados en AVG (Brosa & Crespo 2004).

Las evaluaciones económicas de ensayos clínicos, también denominados estudios piggyback, tienen la ventaja de maximizar la validez interna del estudio, además de permitir de una forma práctica recoger el uso de recursos y sus costes asociados (O'Brien 1996; O'Sullivan et al 2005; Baltussen et al 1999). Sin embargo la gran desventaja que tienen los estudios piggyback es que al ser estudios totalmente protocolizados focalizados en evaluar la eficacia en un entorno ideal su validez externa puede llegar a ser muy baja, generando un uso de recursos y por ende de costes alejados de la práctica clínica habitual. Además, es frecuente que los ensayos clínicos requieran de un seguimiento de los pacientes durante el ensayo más exhaustivo pero en un

periodo de tiempo corto basado muchas veces en variables subrogadas que no serían el objetivo principal para una evaluación económica y que tienen como comparador placebo. Por el contrario, la utilización de ensayos clínicos pragmáticos permite una gran validez externa reduciendo su validez interna. Asimismo los ensayos clínicos pragmáticos permiten (1) seleccionar clínicamente la intervención más relevante a comparar, (2) incluir una población más diversa, (3) reclutar participantes con prácticas clínicas más heterogénea y (4) recopilar más resultados sanitarios, lo que conlleva evitar los costes producidos por el protocolo y adecuarse mejor a las necesidades de los decisores (Tunis et al 2003). Esto conlleva que para la toma de decisiones sean más valorados los ensayos pragmáticos por su adecuación a la realidad de la práctica clínica que en el fondo, es donde se ejecuta la decisión.

Debido a la naturaleza de los ensayos clínicos, autores como Briggs (Briggs & Gray 1998a), Gardiner (Gardiner et al 2004), Gafni (Gafni et al 2008) entre otros (Willian AR 2011) han propuesto como debiera ser el cálculo muestral para ensayos clínicos con objetivos farmacoeconómicos. Hay que tener en cuenta que debido a la tendencia de que el uso de recursos se asocie a distribuciones asimétrica positivas con colas exageradas y a menudo multimodal, por ejemplo, acumulación en el cero para no usuarios, esto conduce a que las variables de costes tienen, generalmente, una varianza más elevada que la variable clínica (Briggs & Gray 1998b; Mihaylova et al, 2011). Este hecho añadido a que las intervenciones que se comparan tienen en parte distinto uso de recursos, lo que puede conducir a distintos costes unitarios y variaciones importantes entre los brazos comparados del ensayo clínico, conduce a que las comparaciones de intervenciones requieren tamaños muestrales mayores que las necesarias para comparaciones clínicas. Además si el objetivo del estudio es que el ICER/ICUR sea significativamente inferior a una disponibilidad a pagar fijada, aún son mayores los requerimientos muestrales. Estas propuestas de cálculo muestral y potencia cubren desde métodos basados en el test de hipótesis a partir del ICER o el beneficio neto incremental (INB) hasta métodos desde una perspectiva bayesiana basados en el valor de la información (Willian AR 2011).

En ese sentido, Briggs (Briggs & Gray 1998a) propuso la siguiente fórmula para el tamaño muestral basándose en el test de hipótesis asumiendo que no existe correlación entre los costes y efectos.

$$n = \left[ \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \cdot \left[ \theta \sqrt{\sigma_{E_1}^2 + \sigma_{E_0}^2} + \sqrt{\sigma_{C_1}^2 + \sigma_{C_0}^2} \right]}{\mu_{\Delta C} - \theta \cdot \mu_{\Delta E}} \right]^2 \quad (1.7)$$

siendo  $\theta \geq 0$  la disponibilidad a pagar

En cambio, Backhouse (2002) basándose en el beneficio neto monetario (1.11) y el cálculo del tamaño muestral para la comparación de la media de dos poblaciones propuso la siguiente fórmula.

$$n = \frac{(Z_\alpha + Z_\beta)^2 \cdot [\sigma_{\Delta C}^2 + \theta^2 \cdot \sigma_{\Delta E}^2 - (2 \cdot \theta \cdot \sigma_{CjEj})]}{(\theta \cdot \mu_{\Delta E} - \mu_{\Delta C})^2} \quad (1.8)$$

siendo  $\theta \geq 0$  la disponibilidad a pagar

### *Evaluaciones económicas de fuentes secundarias*

Los estudios de evaluación económica de fuentes secundarias se basan en datos agregados de diferentes fuentes de información. Para hacernos una idea de las diferencias de las características de las evaluaciones económicas de fuentes primarias vs de fuentes secundarias, O'Brien bautizó las primeras como que vampirizan el ensayo clínico y que las segundas realizan evaluaciones a partir de crear un Frankenstein (O'Brien 1996). El uso de modelos matemáticos se ha venido usando de una manera creciente en el ámbito de las evaluaciones económicas en el sector sanitario. A través del uso de modelos, es posible estructurar y sintetizar de una forma clara tanto la evidencia clínica, como las consecuencias económicas del uso de una tecnología sanitaria, de forma que puede ser de gran utilidad a la hora de apoyar decisiones relativas a la práctica clínica, o la distribución de los recursos presupuestarios (Weinstein et al 2003).

#### 1.1.3. MODELOS EN EVALUACIÓN ECONÓMICA

Los modelos permiten estimar las consecuencias clínicas y económicas del uso o no de una tecnología sanitaria, tomando datos de diferentes fuentes de información. De ahí que las fuentes de datos habituales para las variables clínicas de efectividad, provienen de ensayos clínicos, estudios observacionales, registros de pacientes, metanálisis, etc; en cambio, para las variables de uso de recursos, o de costes suelen ser extraídas de estudios publicados, estadísticas de organismos públicos, guías de práctica clínica y panel de expertos clínicos. Como la credibilidad del modelo depende de sus fuentes de datos, la tendencia es utilizar las fuentes con el mayor nivel de evidencia posible y de orígenes contrastados (Oxofrd CEBM 2003). Aun con ello, en la mayoría de modelos se debe recurrir a asunciones para poder alcanzar la información mínima para representar el problema clínico a estudiar, abordándose normalmente el 80-90% de los casos potenciales. Tal como decía Box & Draper (Box & Draper 1987) «Todos los modelos son erróneos; la cuestión práctica es como de erróneo tiene que ser para no ser útil». Al final, el objetivo del modelo es obtener información sobre un problema clínico del que no se dispone toda la información para tomar las decisiones. Si se tuviese toda la información disponible, entonces ya no sería necesario hacer un modelo para tomar la decisión. Además, hay que tener en cuenta que la búsqueda de la fiabilidad absoluta:

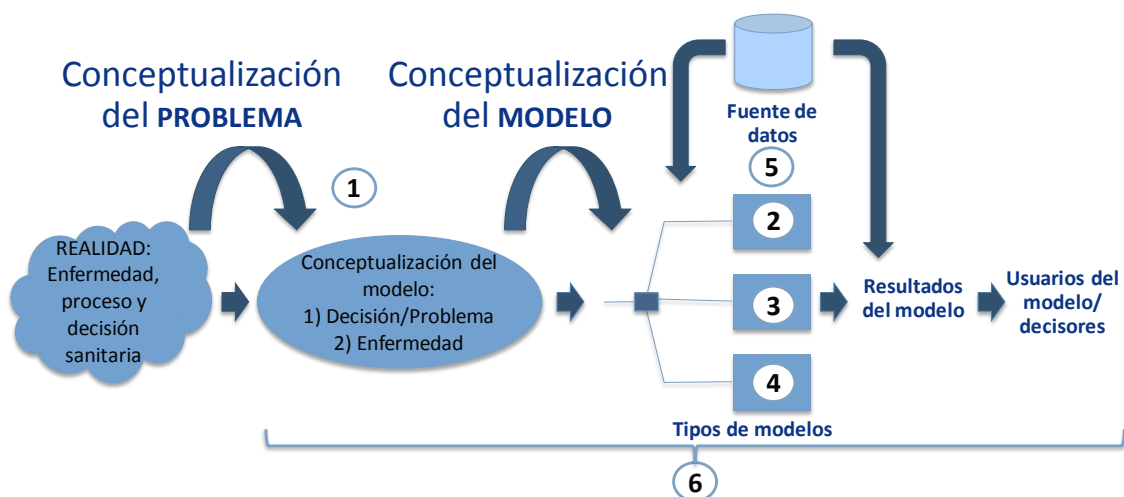
- Incrementa la complejidad del modelo.
- Impone costes (recopilación de evidencia, tiempo de ordenador). Por ejemplo, puede ser necesario llevar a cabo estudios observacionales o ensayos clínicos para poder

obtener nueva evidencia en vez de hacer asunciones, haciendo relegar la decisión al futuro.

- Complica la comunicación del modelo a interlocutores no duchos en modelos.
- Necesita la justificación en términos de que es una mejor decisión.

El objetivo de la modelización es describir un marco teórico para proveer explicaciones mediante la descripción y análisis del sistema modelado, anticipar acontecimientos futuros en base a dicho esquema, y llevar a cabo simulaciones con el objeto de ayudar a la toma de decisiones con respecto a la efectividad a la largo del tiempo, los costes a corto y largo plazo y la relación coste-efectividad a corto, medio y largo plazo (Roberts et al 2012). A través de la modelización, se pretende representar los costes y resultados vinculados a la evolución natural y desarrollo de distintos estadios de una patología cuando existe más de una opción. De esta forma, se simula la evolución clínica de un paciente tipo, recogiendo tanto los costes como los beneficios de las diferentes terapias que se están estudiando.

Figura 2. Proceso para la creación de un modelo de evaluación económica



(1) la conceptualización del problema médico y su traslado conceptual al modelo, (2), (3) y (4) representación de los tres tipos principales de métodos de modelado: modelo de transición de estados, eventos discretos y modelos dinámicos de transmisión; (5) estimación de los parámetros utilizados en el modelo y verificación/calibración de los resultados del modelo, y (6) la transparencia y la validación del modelo.

Fuente: Roberts et al 2012

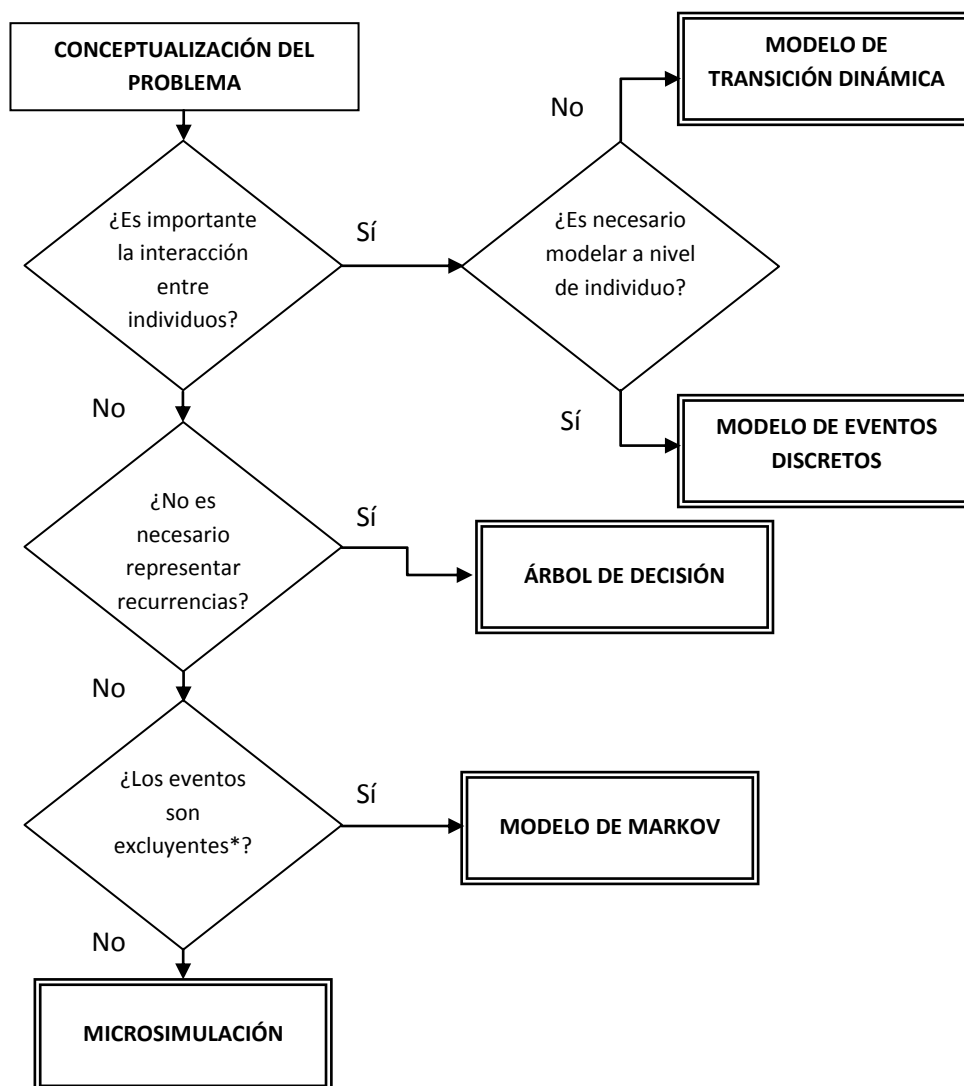
El primer paso a la hora de plantearse la construcción de un modelo es entender bien el problema médico que se va a estudiar (Figura 2). A partir de formular correctamente el problema médico se debe seleccionar el tipo de modelo que mejor se adecúa para la representación del mismo. Así, como determinar con la mayor precisión posible las alternativas que se van a comparar, y las consecuencias derivadas del uso de cada una de éstas. Una vez alcanzada la sublimación completa del problema clínico entonces se debe construir el modelo nutriéndolo de la mejor evidencia disponible. Previo a obtener resultados finales del modelo, se debe verificar que el modelo lógico que se ha construido coincida con la lógica del problema clínico que se quiere representar. Por último, se debe validar que los

resultados son coherentes con la realidad y en caso de no ser lo, calibrar el modelo de nuevo. Todas estas fases deben estar sustentadas por la transparencia absoluta en las referencias bibliográficas utilizadas, así como en todos los pasos llevados a cabo y las transformaciones aplicadas. Además, para afianzar la transparencia se debe incorporar el análisis de sensibilidad de los resultados ya que permiten evaluar la incertidumbre inherente a la decisión.

#### *Tipos de modelos en evaluación económica*

De forma clásica la mayoría de modelos que se utilizaban en evaluación económica eran árboles de decisión y modelos de Markov. Este hecho se debía a que eran desconocidos para la mayoría de los economistas de la salud otros tipos de modelos como los de transición dinámica o los de eventos discretos. Aún con ello, sigue habiendo confusión en qué tipo de modelo es el más adecuado para cada situación, derivado más de las ansias por utilizar el modelo más complicado o novedoso en vez del más adecuado (Caro et al 2010; Karnon 2003). En el fondo, la selección de un modelo matemático u otro se debe basar en las características de la patología y en la capacidad del modelo matemático en adecuarse al mismo, ya que cada tipo de modelo tiene sus ventajas y desventajas. Además, los modelos complejos requieren mayor información, así como habilidades avanzadas de modelización y son menos transparentes para los decisores, aunque puedan ajustarse mejor a enfermedades complejas, como puede ser el virus de la inmunodeficiencia humana (Simpson et al 2009) o la enfermedad pulmonar crónica si se tienen en cuenta las características en función de fenotipo (Mapel & Roberts 2012). Por tanto, analizando la necesidad de eventos recurrentes, la aparición de interacción entre estados de salud o la interacción a nivel poblacional (contagio) se puede diferenciar el tipo de modelo (Figura 3).

Figura 3. Selección del modelo matemático en función de las características clínicas



\*Un paciente sólo puede padecer un evento a la vez.

Fuente: Adaptado de Barton et al 2004

Los modelos pueden clasificarse en base a diferentes puntos de vista. De esta forma según su estructura matemática (Brenan et al 2006) se clasifican en:

### ÁRBOLES DE DECISIÓN

Es una estructura matemática donde se representan todas las consecuencias clínicas y económicas relevantes en forma de árbol (Figura 4). Debido a esta característica, a través de estos modelos se representan de forma agrupada todos los posibles casos y es inviable controlar estados de salud recurrentes. Debido a su facilidad ha sido ampliamente utilizado para patologías de carácter agudo (Rodríguez et al 2011; Rodríguez et al 2012), en el que el factor tiempo no es importante a la hora de describir las diferentes fases clínicas por las que

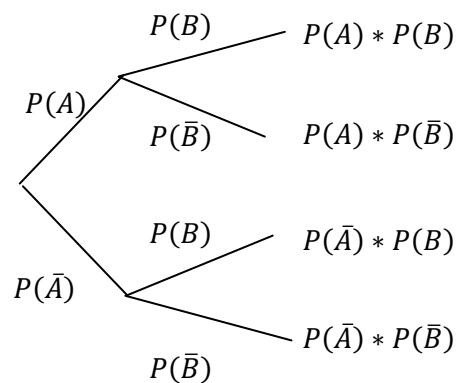
puede evolucionar un paciente tipo. En la actualidad su utilización se ha visto más relegada a situaciones muy concretas, por ejemplo, en la identificación de disnea en urgencias según la práctica clínica habitual o mediante una prueba diagnóstica costosa (Llorens et al 2013) o para el control de la anemia inducida por quimioterapia durante pocas semanas (Rodríguez et al 2013). También son útiles para la representación de consecuencias clínicas y económicas de los resultados de un ensayo clínico, normalmente de horizontes temporal relativamente corto, como paso previo a otro tipo de modelo matemático (Delgado-Ortega et al 2012). Además, su utilización cada vez es menor sobre todo debido a que la industria farmacéutica, motor de las evaluaciones económicas a nivel internacional, está más evocada a patologías crónicas.

La base matemática sobre la que se sustenta los árboles de decisión es el teorema de Bayes (Ghosch & Berger 1988).

$$P(A/B) = \frac{P(B/A)P(A)}{P(B/A)P(A) + P(B/\bar{A})P(\bar{A})} \quad (1.9)$$

de tal forma que se evalúan cada una de las probabilidades de las consecuencias clínicas a las cuales se les calcula su coste y alguna medida de efectividad (Figura 4).

Figura 4. Representación de un árbol de decisión



En su elaboración, normalmente se distingue un nodo inicial de decisión, con forma de cuadrado, desde donde se incorporan todos los pacientes para cada una de las alternativas, para derivar cada una de las consecuencias mediante nodos de probabilidad, redondos y nodos finales, rectangulares o triangulares. Como en los diagramas de influencia, los nodos cuadrados corresponden decisiones a tomar y los nodos redondos corresponden con eventos probables (Owens et al 1997). Las ramas que emanan de cuadrados corresponden a acciones disponibles para los decisores y desde círculos son los posibles resultados clínicos. Al final se indica un retorno en costes o en salud en cada nodo terminal para poder estimar el ICER o el ICUR, según el caso.

## MODELOS DE MARKOV:

Los modelos de Markov permiten modelar la transición de cohortes de una población entre estados de salud. Por esa razón, permiten modelar eventos recurrentes cuando no se necesitan un número muy elevado de estados de salud. Los modelos de Markov se sustentan en:

- dependencia markoviana de orden 1: supone que el estado de salud de un individuo sólo depende de en qué estado de salud estaba en el instante de tiempo anterior. Dicho de otra forma, los individuos en los estados de salud no tienen memoria.
- Homogeneidad de la población en cada estado de salud
- Homogeneidad temporal

En definitiva, un modelo de Markov es un tipo de proceso estocástico en el que la sucesión de variables aleatorias que lo definen, unidas mediante la llamada dependencia markoviana, determinan la ubicación de un sistema en el tiempo, teniendo en cuenta su posición previa.

En los modelos de Markov, la enfermedad de estudio se divide en un conjunto finito de estados de salud (por ejemplo: hipercolesterolemia controlada, hipercolesterolemia no controlada, muerte por evento cardiovascular) donde los pacientes transitan de un estado a otro a lo largo del tiempo, de acuerdo con su evolución e historia natural de la enfermedad, a lo largo de un periodo de tiempo discreto, al que se denomina ciclo de Markov. Las probabilidades asociadas a la transición entre estados de salud están asociadas al cambio entre los distintos estados de la enfermedad, en base a un periodo determinado de tiempo (ciclos). La transición de un estado a otro se produce en periodos uniformes de tiempo (ciclos), y su duración debe ajustarse a la evolución y a los cambios naturales de la enfermedad (por ejemplo 1 año, una semana, tres meses etc, dependiendo de si los cambios clínicamente relevantes tardan alrededor de este tiempo en ocurrir), además de ser constante a lo largo de la simulación.

El modelo se resuelve asignando un grado de utilización de recursos y de consecuencias para el resultado sanitario a cada uno de los estados y de las fases establecidas en el modelo: Esto se realiza para cada una de las alternativas o tratamientos a evaluar. Posteriormente, repitiendo o ejecutando este modelo durante un gran número de ciclos, resulta posible calcular los costes y los resultados a largo plazo que se obtendrán en los grupos de pacientes que se ha asumido que sufren una enfermedad y a los que se aplica una determinada medida de atención sanitaria.

En la práctica se pueden diferenciar dos grandes tipos de modelos de Markov, en función de las propiedades respecto al tiempo de las probabilidades de transición:

- Cadenas de Markov, en los que los riesgos asociados a los diferentes estados de salud se asocian a probabilidades constantes a lo largo del tiempo. Este tipo de modelos de Markov ha sido aplicado a problemas sanitarios con horizontes temporal de medio plazo o corto, en los que se puede asumir que las probabilidades son constantes o aquellos donde el factor mortalidad no es tan relevante. Ejemplos de este tipo de modelos se encuentran aplicados a evaluar el tratamiento del exceso de menstruación



en mujeres a los 5 años (Lete et al 2013) donde el tratamiento no modifica el patrón de supervivencia de las pacientes.

- Procesos de Markov, en los que los riesgos asociados a los diferentes estados de salud cambian a lo largo del tiempo. Las probabilidades de transición sólo dependen del tiempo y del estado en el que se encuentra el individuo. Debido a que en las patologías crónicas se produce un aumento de la morbi-mortalidad clínicamente relevante, estos modelos están cobrando una importancia creciente. Por ejemplo, en el ámbito español se dispone de ejemplos en patologías como la artritis reumatoide (Crespo et al 2010) o cardiovasculares (Moreu et al 2009; Almenar et al 2013) e incluso hematológicas (Crespo et al 2013).

## MODELOS DE SIMULACIÓN DE EVENTOS DISCRETOS

Los modelos de simulación de eventos discretos se ocupan de modelar los eventos que suceden a lo largo de la vida de las entidades individuales (Rodríguez et al 2008; David et al 2014). En el ámbito clínico las entidades individuales son los pacientes, a diferencia de lo que sucede en los modelos de Markov donde se modela a nivel de cohorte. Para estimar el resultado esperado de la población de interés al evaluarse de forma estocástica es necesario simular un número suficiente de pacientes, ya que es necesario que las distribuciones simuladas converjan reduciendo de esta forma el error de simulación. La principal característica de estos modelos es que el flujo del tiempo se basa en distribuciones de probabilidad de tiempo hasta el evento para cada tipo de evento.

Los Modelos de Simulación de Eventos Discretos se utilizan para estudiar sistemas y procesos cuyo estado va cambiando con el tiempo de forma discreta, por lo que permiten conceptualizar el curso de una enfermedad y su manejo en términos de los eventos que pueden suceder durante el modelado, y cuyo impacto afecta tanto a los pacientes como a otros componentes del sistema (p. ej., el uso de recursos) (Caro 2005). Estos modelos representan procesos y situaciones complejas, en función de los eventos que puedan ocurrir, por lo que pueden representar tanto situaciones clínicas (agudización de un proceso, descompensación patológica, aparición de una nueva situación clínica), como una determinada utilización de recursos sanitarios relacionados con dichas situaciones (Rodríguez et al 2008). Asimismo, las probabilidades de que ocurran cada uno de los eventos se asocian con las características del paciente. Todos estos elementos, en conjunto, simulan la evolución natural de la enfermedad o proceso analizado, así como la historia de los pacientes cuya simulación se realiza en el modelo. En el ámbito español, ha sido utilizado para evaluar patologías como el daño cerebral (Mar et al 2011), la esquizofrenia (Treur et al 2012) o la prevención secundaria del ictus (Arrospide et al 2010).

Los modelos de simulación de eventos discreto recogen los tiempos para cada evento posible durante la simulación, al igual que se realiza en la muestra para cada paciente individual, avanzando el reloj de la simulación de un evento al siguiente (David et al 2014). Por lo tanto, a menos que los eventos estén programados para suceder a intervalos regulares, el reloj de la simulación avanzará a intervalos irregulares dependiendo de los tiempos de la muestra entre los acontecimientos posteriores. En la simulación se monitorizan los atributos, tanto continuos

como categóricos, de los pacientes así como las variables globales de costes totales y de AVACs, que se actualizan cada vez que se produce un evento. Los individuos (entidades individuales) pueden experimentar el mismo evento más de una vez si tras el primer evento está programado otro evento del mismo tipo. El tiempo para los eventos futuros puede hacerse depender de los atributos del paciente incluyendo su historial de eventos previos.

Las distribuciones de probabilidad más utilizadas para representar los tiempos en los modelos de simulación de eventos discretos son la exponencial y la weibull, aunque también se utilizan distribuciones gamma, log-normal o logística (David et al 2014; Briggs et al 2006).

## MODELOS DE MICROSIMULACIÓN

Los modelos de simulación individual o, llamados también modelos de microsimulación, permiten estudiar la evolución de cada individuo en un sistema complejo (por ejemplo, en los síndromes de disfunción de múltiples órganos) en lugar de cohortes hipotéticas. Los modelos de microsimulación son modelos matemáticos que operan desde el nivel del individuo hacia la población, sin centrarse en un individuo representativo o promedio. Estos modelos permiten seguir la progresión de los individuos potencialmente heterogéneos acumulando al historial sus transiciones individuales los costes y los beneficios clínicos. Esto implica que la población se estratifica a través de los estados de salud y los atributos identificados como relevantes para el problema analizado (por ejemplo, edad, gravedad de la enfermedad, exposición al riesgo). A diferencia de los modelos de Markov, se puede simular el tiempo hasta el siguiente evento en lugar de requerir ciclos de igual longitud y también puede simular múltiples eventos que ocurren en paralelo sobre el mismo individuo. A nivel español, se localizan pocos ejemplos de modelo de evaluación económica realizados mediante microsimulación o simulación de primer orden. Un ejemplo de este tipo de modelos es el análisis de la enfermedad crónica de injerto contra huésped, donde el paciente tiene afectados varios órganos a la vez y donde en función del grado de severidad de cada uno, se genera un indicador del pronóstico del paciente (Crespo et al 2012). Otro ejemplos de modelo de microsimulación a nivel internacional, se encuentra en los modelos de tabaquismo donde se quieren controlar eventos agudos (ictus, neumonía, diagnóstico de enfermedad obstructiva crónica,..), estados de salud crónicos (todo tipo de cánceres) y causas distintas de muerte competitivas entre ellas (Pichon-Riviere et al 2011).

## MODELOS DINÁMICOS

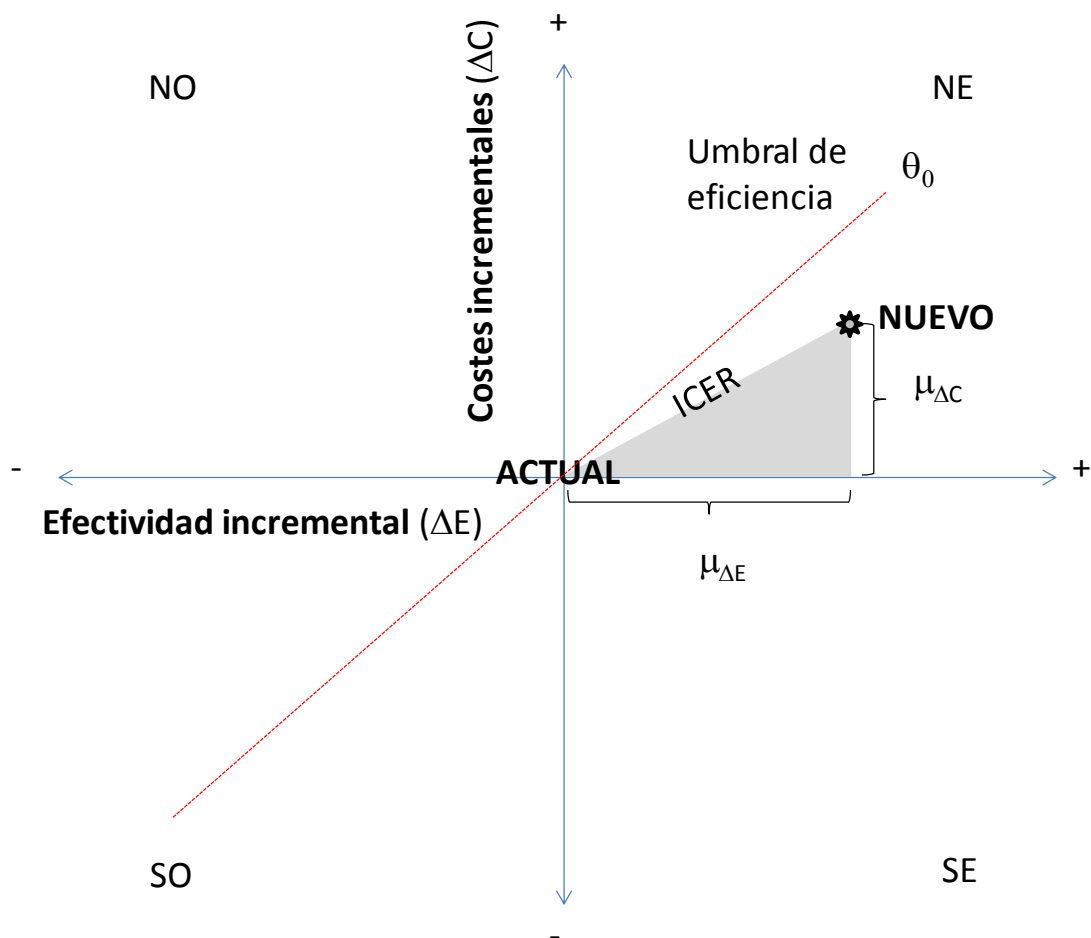
Los modelos dinámicos permiten la interacción interna entre los individuos que la componen, así como tienen en cuenta los retrasos en el tiempo que pueden afectar al comportamiento del sistema sanitario o de la población en estudio (Pradas et al 2009). Son particularmente valiosos en estudios de enfermedades infecciosas, donde los analistas pueden querer evaluar los factores de la inmunidad grupal (efecto rebaño) a partir de la probabilidad de infección en el tiempo, y sus resultados pueden diferir sustancialmente de los obtenidos de modelos estáticos (Pitman et al 2012). Su característica principal es que permite controlar el contagio

de un individuo a otro y la protección, por estar rodeado de personas inmunes. La estructura matemática que sustenta los modelos dinámicos son las ecuaciones diferenciales.

#### 1.1.4. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS COSTE-EFECTIVIDAD

Los resultados básicos que debe mostrar una evaluación económica son el coste y la efectividad de cada alternativa por separado, el valor incremental y el ICER/ICUR. Sin embargo, además del indicador de eficiencia se suele representar en lo que se conoce como plano coste-efectividad (Figura 5) (Black 1990). El centro del plano representa el tratamiento de referencia, y en el eje de ordenadas se representa la diferencia en costes del tratamiento que se está evaluando frente al tratamiento de referencia ( $\mu_{\Delta C}$ ), y en el eje de las abscisas la diferencia en efectividad ( $\mu_{\Delta E}$ ), de modo que queda representado al nuevo tratamiento en el punto ( $\mu_{\Delta E}$ ,  $\mu_{\Delta C}$ ).

Figura 5. Plano coste-efectividad



El plano se suele dividir en 4 partes, si el nuevo tratamiento está en la zona noroeste significa que el tratamiento que se está evaluando es más costoso que el de referencia, y además es menos efectivo, por lo que se denomina que no es coste-efectivo, o equivalente no es eficiente (dominado). En la zona sudeste, el tratamiento es más efectivo que el de referencia, y además menos costoso, lo que se denomina que el nuevo tratamiento domina al de referencia (dominante).

La clave está cuando el nuevo tratamiento recae en las zonas nordeste y sudoeste, donde el tratamiento es más costoso (menos costoso para el sudoeste) que el de referencia, pero a cambio es más efectivo (menos efectivo para el sudoeste). En este caso, se debe definir una regla que nos indique, cuándo el beneficio extra (inferior para el sudoeste) que nos proporciona el tratamiento, compensa el coste extra (inferior para el sudoeste) en que se incurre al financiarlo.

### *El umbral de eficiencia*

Si se establecen los ACE como el método de selección de terapias eficientes, el agente que debe tomar la decisión de invertir en la terapia evaluada, debe establecer su disponibilidad a pagar por unidad de resultado obtenido ( $\theta_0$ ). Las autoridades sanitarias de algunos países han establecido lo que llaman un umbral de eficiencia, de modo que, si se lleva a cabo una evaluación económica y el resultado está por encima de este umbral, se considera que la terapia no es eficiente, y por lo tanto no se debería financiar. Si se traslada al plano de coste-efectividad el concepto de umbral de eficiencia, lo que se está estableciendo es una frontera, por debajo y a la derecha de la cual se situarían las terapias eficientes, y por encima las ineficientes (Figura 5).

La elección del umbral de eficiencia es una cuestión no resuelta en muchos sistemas sanitarios. A nivel teórico, este umbral de eficiencia debería estar relacionado con el valor que la sociedad otorgue a un resultado en salud, por ejemplo a un AVG, en función de los recursos de ésta. También puede depender del valor que asigne el pagador o financiador de la prestación sanitaria (puede ser un gobierno nacional, regional, o una entidad aseguradora). Por ejemplo, según la Comisión de Macroeconomía y Salud de la OMS (Tan-Torres et al 2003), los umbrales de coste-efectividad de cada país o región, deberían estar relacionados directamente con el valor de su Producto Interior Bruto (PIB) per cápita. De esta forma define tres niveles: una terapia sería altamente coste-efectiva si su ICER/ICUR está por debajo del valor del PIB per cápita; coste-efectiva si su ICER/ICUR se encuentra entre una y tres veces su PIB per cápita y no coste-efectiva si supera tres veces el PIB per cápita del país. La ventaja de este umbral de eficiencia es que evoluciona a la par que evoluciona la renta del país, aumentando en épocas de bonanza económica y disminuyendo en épocas de crisis.

Uno de los pocos países que tiene establecido un umbral explícito es el Reino Unido situándolo entre los 20.000 y 30.000 £ por AVAC, determinado por el NICE (Raftery 2006). Por tanto, si el ICUR de una tecnología frente a sus alternativas se encontrara por encima de las 30.000 £ por AVAC, deben existir poderosas razones que les hiciera reconsiderar la no recomendación de

dicha tecnología. El mismo NICE, también admite en situaciones de pacientes terminales que el ICUR esté ente 40.000 y 50.000 £ por AVAC ganado, si concurren las siguientes situaciones:

- La esperanza de vida de los pacientes es inferior a 24 meses.
- El beneficio es considerado como sustancial (superior a los tres meses).
- La incidencia anual es reducida (menor a 7.000 pacientes nuevos cada año).

Asimismo, en el caso de los medicamentos huérfanos para enfermedades raras, los ICER/ICUR suelen presentar valores muy por encima de los umbrales comúnmente utilizados para definir las intervenciones eficientes (30.000-50.000 €). Hay que tener en cuenta que las enfermedades raras se definen como enfermedades que afectan a menos de 200.000 pacientes en Estados Unidos (6,4 por 10.000 habitantes) o con prevalencias iguales o menores a 5 por 10.000 habitantes en Europa. Lo que implica que los medicamentos huérfanos tienen precios relativamente altos por ir a poblaciones muy reducidas. Además, estas enfermedades raras tiene la desventaja que por razones económicas es improbable que sean investigados por las compañías farmacéuticas si no existen incentivos de algún tipo (Drummond & Towse 2014; Simoens et al 2013). De ahí que el rango de eficiencia considerado por el NICE para las enfermedades huérfanas o ultrahuérfanas ha llegado a situarse entre 200.000 y 300.000 £ por AVAC ganado.

Asimismo en países con una amplia tradición en la utilización de la evaluación económica en la toma de decisiones en el ámbito público (Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Holanda) o privado (EEUU) se utilizan umbrales de eficiencia implícitos (Tabla 2).

Tabla 2. Umbrales de eficiencia por país

PAÍS	UMBRAL EN MONEDA LOCAL	UMBRAL EN EUROS (€ 2014)
Australia (George et al 2001)	42-76.000\$AUS/AVG	29-53.000€/AVG
Canadá (Laupacis et al 1998)	20-100.000\$CAN/AVAC	14-69.000€/AVAC
Inglaterra/Gales (Raftery 2006)	20-30.000€/AVAC	25-38.000€/AVAC
Holanda (Health Care Insurance Board 1999)	20-80.000€/AVAC	20-80.000€/AVAC
Nueva Zelanda (Pharmac 2007)	3-15.000\$NZ/AVAC	2-10.000€/AVAC
Estados Unidos (Grosse 2008)	50.000\$US/AVAC	37.000€/AVAC

AVG: Años de vida ganado, AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad

Un ejemplo peculiar, es el caso de España, donde tampoco existe un criterio explícito que permita decidir sobre la aceptabilidad o no de una tecnología sanitaria en función de su

relación coste-efectividad. Sin embargo existe un umbral oficioso y altamente citado (Sacristán et al 2002), basado en una revisión de los trabajos de evaluación económica publicados entre 1990-2000 para el ámbito español. Ante la escasez de ACU en el periodo de estudio, el análisis se centró en los ACE cuya medida de resultado fuera los AVG. En esta revisión, se concluyó que por debajo de los 30.000 €/AVG los autores de los estudios consideran eficiente la tecnología más efectiva (aunque sea más costosa) y por encima de los 120.000 €/AVG sería considerada ineficiente (un coste excesivo por la mejora adicional obtenida). En el intervalo de 30.000-120.000 €/AVG no se aprecia una tendencia clara. Este trabajo ha sido ampliamente citado en los últimos años en la literatura de evaluaciones económicas aplicadas en España (Puig-Junoy & Peiró 2009; De Cock et al 2007; García-Altés 2013). En cualquier caso, se debe señalar que dichos resultados provienen de las opiniones de los profesionales o expertos españoles que realizan este tipo de análisis, con múltiples conflictos de intereses presentes, y que dichas opiniones no se sustentan ni en una revelación previa de preferencias sociales sobre el valor del AVG o del AVAC ni en una señal emitida por el financiador del sistema sanitario público. Debido al carácter oficioso de éste umbral para España, fue objeto del análisis realizado en esta tesis, así como la adecuación del umbral para los estudios que mostraban tanto el ACE como el ACU (Rodríguez, et al 2012).

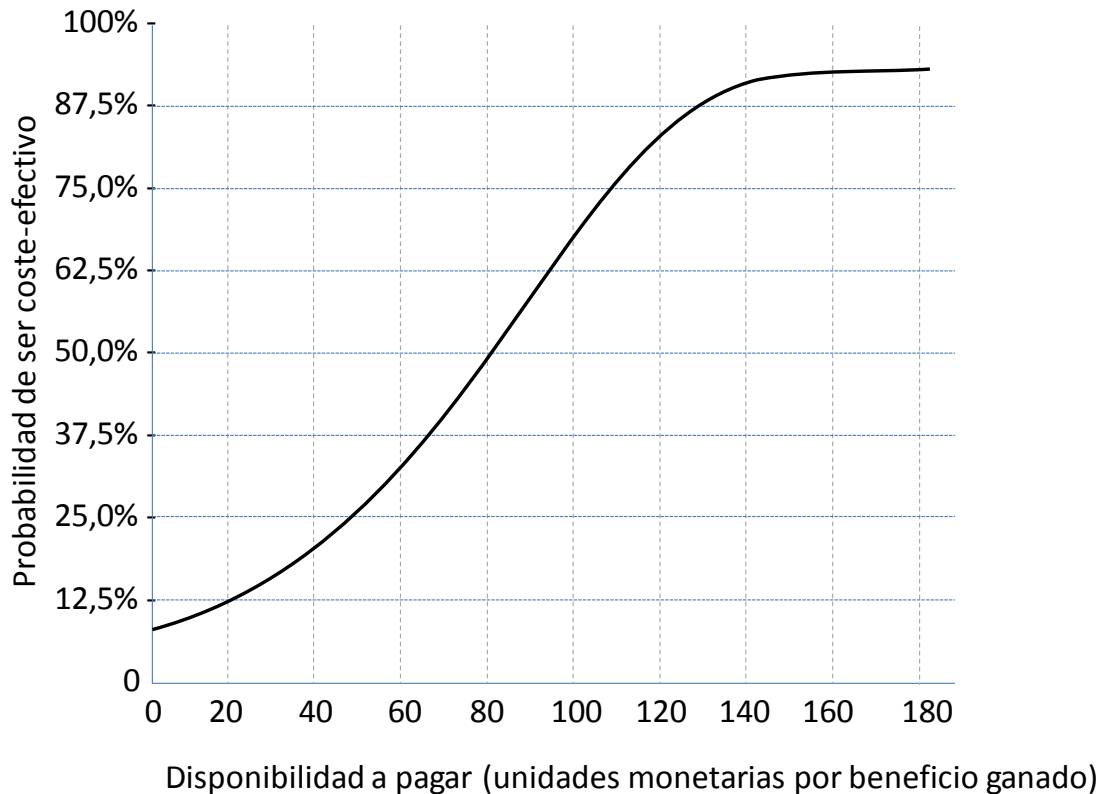
### *Beneficio neto monetario*

Como ya se ha comentado, la regla de decisión para poder identificar si una alternativa es eficiente respecto otra se basa en la comparación de ICER versus la disponibilidad a pagar por los decisores. En el fondo, si el ICER es menor que la disponibilidad a pagar por unidad adicional de efectividad ganado ( $\theta$ ), la tecnología es eficiente, y si está por encima de este umbral, la tecnología evaluada no es eficiente. Esta aproximación es incompleta, desde un punto de vista estadístico, ya que se basa en los resultados determinísticos de la evaluación económica, obviando la distribución de probabilidad de las variables aleatorias. En ese contexto, y teniendo en cuenta que el ICER es una ratio con una distribución sesgada se ha propuesto la estimación de la curva de aceptabilidad a pagar (Van Hout et al 1994; Löthgren & Zethraeus 2000) para poder controlar la incertidumbre de los resultados (Figura 6). La curva de aceptabilidad consisten en estimar la probabilidad de que dado un umbral de disponibilidad a pagar la nueva alternativa sea coste-efectiva.

$$\begin{aligned}
 CE_{aceptabilidad}(\theta) &= \Pr\{\widehat{ICER} < \theta | \mu_{\Delta E} > 0\} \cup \Pr\{\widehat{ICER} > \theta | \mu_{\Delta E} < 0\} \\
 &= \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{\theta * \mu_{\Delta e}} f_{\mu_{\Delta C}, \mu_{\Delta E}}(\mu_{\Delta C}, \mu_{\Delta E}) d_{\Delta C} d_{\Delta E}
 \end{aligned} \tag{1.10}$$

Para poder realizar este cálculo es necesario evaluar la incertidumbre de la evaluación económica mediante simulaciones. Por ello, se ha propuesto que para evaluaciones económicas basadas en datos primarios se debe realizar mediante bootstrap la estimación de la probabilidad de ser coste-efectivo y para estudios de datos secundarios mediante simulación de Montecarlo de segundo orden.

Figura 6. Curva de aceptabilidad a pagar



Una vez se han hecho las simulaciones se debe calcular el beneficio neto monetario (BNM) (1.11) o el beneficio neto sanitario (BNS) (1.13), una vez se ha definido cuál es la ( $\theta$ ) disponibilidad a pagar por AVAC ganado (o por AVG) (Löthgren & Zethraeus 2000; Zethraeus et al 2003).

$$BNM(\theta) = \theta * \mu_{\Delta E} - \mu_{\Delta C} \quad (1.11)$$

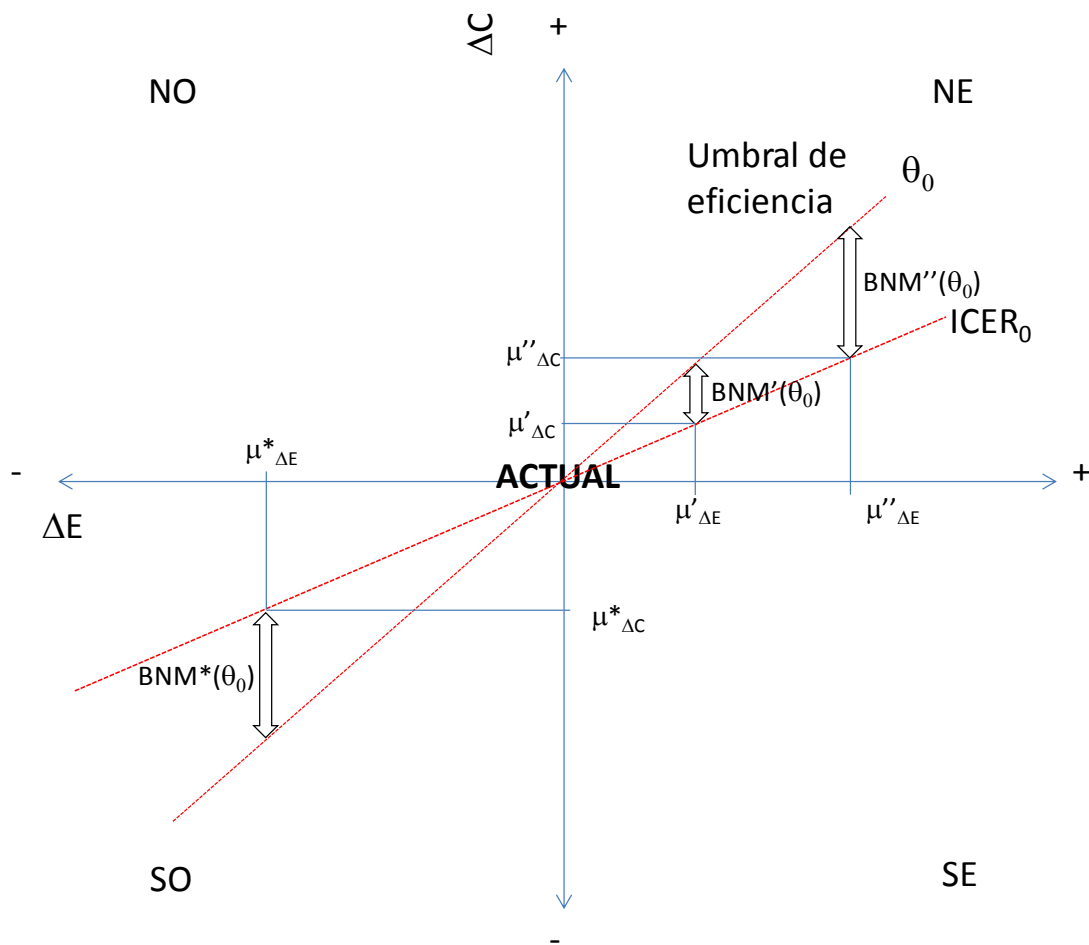
siendo  $\theta \geq 0$  la disponibilidad a pagar por los decisores

Por lo que si la tecnología es eficiente, el BNM debe cumplir que sea positivo:

$$\begin{aligned} CE_{aceptabilidad}(\theta) &= \Pr\{\widehat{BNM} > 0\} = \Pr\{\theta_0 * \hat{\mu}_{\Delta E} - \hat{\mu}_{\Delta C} > 0\} \\ &= \int_0^{+\infty} f_{BNM(\theta)}(\widehat{bnm}(\theta)) d_{\widehat{bnm}(\theta)} \end{aligned} \quad (1.12)$$

Por tanto, el coste máximo que se está dispuesto a pagar multiplicado por el beneficio adicional que se obtiene con la terapia  $\theta_0 * \mu_{\Delta E}$  se compara con el coste incremental  $\mu_{\Delta C}$  al que tengo que incurrir. De tal forma que si el coste incremental incurrido es menor que el que estoy dispuesto a pagar entonces la nueva alternativa es eficiente (Figura 7).

Figura 7. Relación entre el ICER y el BNM



La ventaja de la utilización del BNM es que es fácilmente manejable a nivel estadístico pudiéndose demostrar que la varianza del BNM es:

$$Var(BNM(\theta)) = \theta * \sigma_{\Delta E}^2 + \sigma_{\Delta C}^2 - 2 * \theta * \sigma_{\Delta E, \Delta C} \quad (1.13)$$

Por lo que resulta sencillo obtener el intervalo de confianza del BNM si se asume que sigue la distribución normal:

$$(BNM(\theta) - Z_{\alpha} \sqrt{Var(BNM(\theta))}; BNM(\theta) + Z_{\alpha} \sqrt{Var(BNM(\theta))}) \quad (1.14)$$



Para el cálculo de la curva de aceptabilidad para cada alternativa comparada, se debe estimar la probabilidad de que la intervención sea eficiente en función de diferentes umbrales de eficiencia.

La regla de decisión para saber que el nuevo tratamiento es más eficiente consiste en ver si el BNM incremental es positivo cuando sólo hay 2 comparadores. En el caso de más de 2 comparadores entonces se calcula el beneficio monetario (BM) para cada opción por separado y se selecciona la opción con el mayor beneficio. Al hacer este cálculo ya no es necesario preocuparse de la dominancia (estricta o extendida) ni tampoco del comparador. Como se puede ver es más fácil de aplicar, ya que únicamente la opción con el mayor beneficio neto tiene un BNM incremental positivo respecto a todas las demás opciones.

$$\forall j \quad BM_j(\theta) = \theta * \mu_{E_j} - \mu_{C_j}$$

siendo  $\theta \geq 0$  la disponibilidad a pagar por los decisores y  $j = 0, 1, \dots, n_j$  el tratamiento control y los tratamientos evaluados con  $n_j > 1$  (1.15)

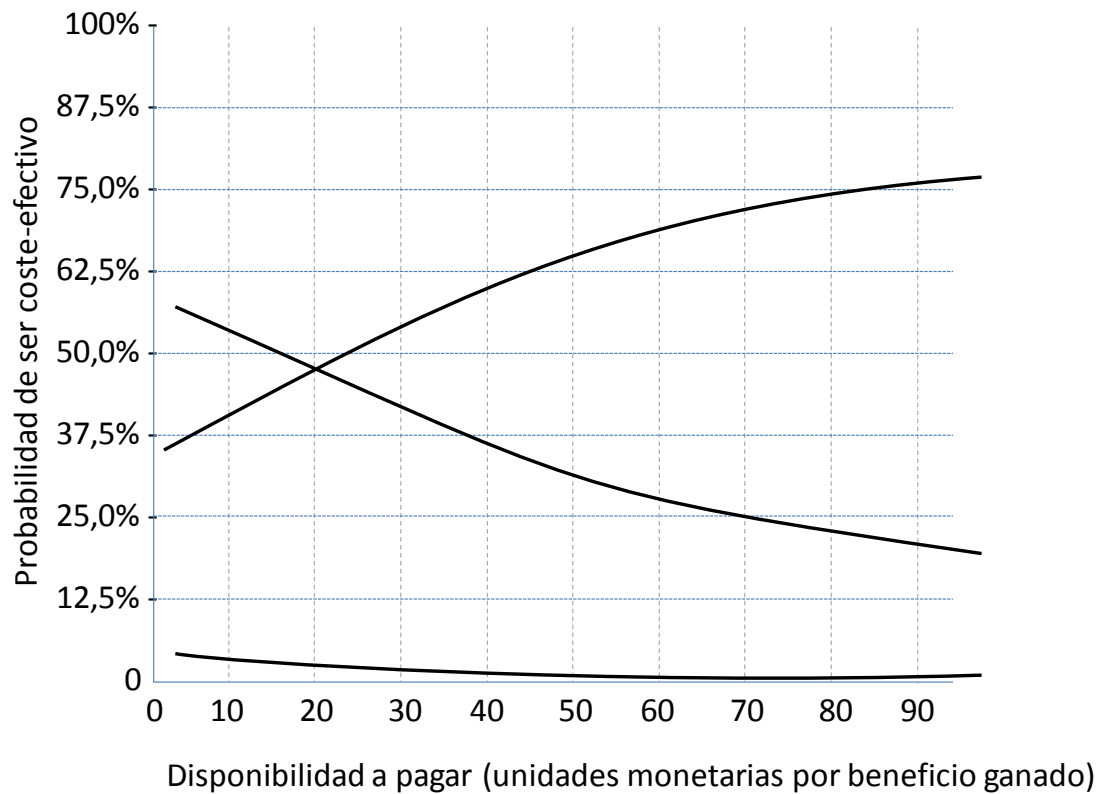
Por tanto, una alternativa  $j$  será eficiente dado un umbral  $\theta_0$  si

$$BM_j(\theta_0) > BM_i(\theta_0) \quad \forall i \neq j \quad (1.16)$$

$$\forall j \quad CE_{aceptabilidad_j}(\theta) = \Pr \{ BM_j(\theta) > \{ BM_i(\theta) | \forall i \neq j \} \} \quad (1.17)$$

En el caso de haber sólo dos alternativas la curva de aceptabilidad a pagar sólo muestra una única curva ya que la otra es el valor complementario. En la Figura 8 se muestra un ejemplo de curva de aceptabilidad a pagar entre tres comparadores.

Figura 8. Curva de aceptabilidad a pagar entre tres comparadores



Existe otro término complementario al BNM que se llama BNS (Figura 9). Éste se describe a partir de la fórmula siguiente:

$$BNS(\theta) = \mu_{\Delta E} - \mu_{\Delta C} / \theta \quad (1.18)$$

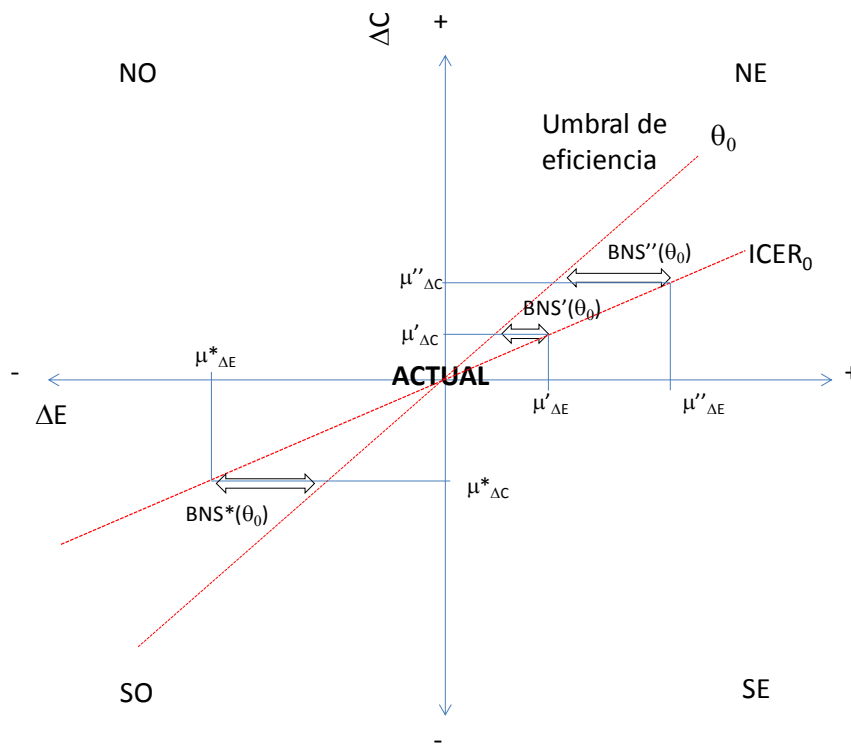
Al igual que el beneficio neto monetario nos permite identificar la alternativa nueva como coste-efectiva si el resultado es positivo.

$$BNS(\theta) = \mu_{\Delta E} - \mu_{\Delta C} / \theta > 0 \quad (1.19)$$

siendo  $\theta > 0$

En definitiva, esta fórmula permite saber qué alternativa ofrece mayor beneficio sanitario fijando el umbral de eficiencia (Figura 9). Aunque en un ambiente clínico el BNS encaja mejor que el BNM, la cuestión práctica es que el dominio del BNS no incluye que el umbral de eficiencia sea nulo ( $\theta = 0$ ). Para el resto de umbrales se obtiene las mismas conclusiones.

Figura 9. Relación entre el ICER y el BNS



No obstante la curva de aceptabilidad a pagar no está exenta de limitaciones (Groot et al 2007):

- La curva de aceptabilidad a pagar no distingue si la proporción de la distribución conjunta incremental que está por debajo a la derecha del umbral es igual en todos los valores de la disponibilidad a pagar.
- Su resultado es inútil para decisores neutrales al riesgo y ambiguo para los decisores con aversión al riesgo y además no permite valorar las consecuencias sólo la probabilidad.
- No facilita completar los resultados con otros indicadores u opiniones.
- No es útil para analizar el valor de la información.

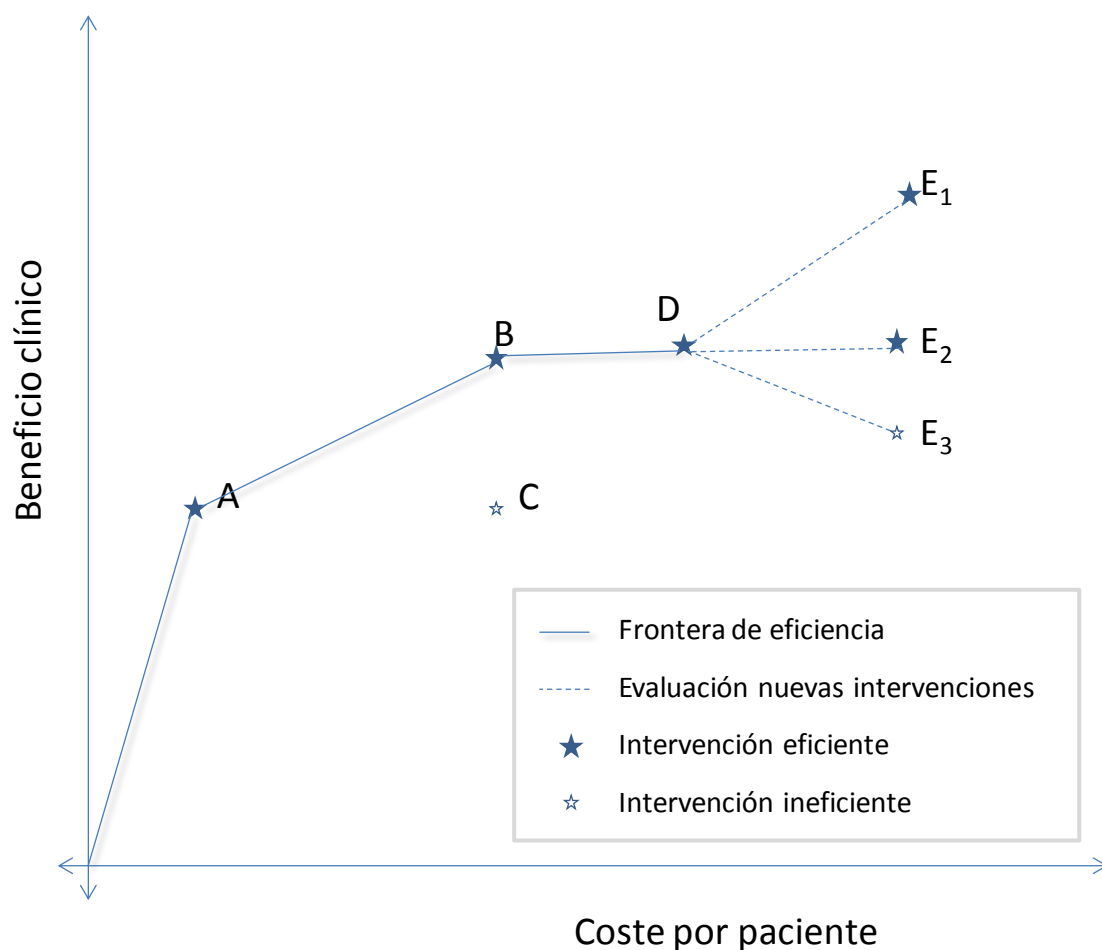
#### *Frontera de la eficiencia*

De forma alternativa a la curva de aceptabilidad a pagar el IQWiG desarrolló, tras un proceso de consulta internacional, un nuevo método para satisfacer los requerimientos legales de la evaluación económica en el sistema sanitario alemán y, de este modo, poder evaluar la incertidumbre de los parámetros (Caro et al 2010). Este método se denominó la frontera de eficiencia y permite informar a los decisores sobre la eficiencia de distintas alternativas de forma consistente con los principios económicos y los mandatos legislativos. Consiste en dibujar en un plano cada una de las intervenciones donde el eje de abscisas es el coste y el de

coordenadas es la medida del beneficio clínico (Figura 10). A partir de posicionar en el plano las intervenciones la frontera de eficiencia consiste en conectar las intervenciones que no están dominadas y que por tanto están más a la izquierda y más arriba. De tal forma que cada intervención que está posicionada en la frontera o a la izquierda de la misma es una intervención razonablemente eficiente, mientras que la intervención posicionada a la derecha requiere de justificaciones adicionales para ser reembolsada al precio previsto (Caro et al 2010). Esta aproximación permite evaluar la eficiencia de unas intervenciones para la misma indicación, aunque no permite priorizar sobre el conjunto de intervenciones del sistema sanitario, como se puede hacer mediante los ICUR.

Una de las ventajas claras que tiene este método sobre el propuesto por el NICE es que no es necesario fijar un umbral de eficiencia, sino que se obtiene el óptimo a partir de las decisiones históricas. No obstante subyace en esta presunción que las decisiones realizadas hasta ese momento eran coherentes.

Figura 10. Frontera de eficiencia



### 1.1.5. INFERENCIA SOBRE EL ICER

Hay que tener en consideración, que debido a la elevada incertidumbre sobre los datos, el cálculo del intervalo de confianza sobre los parámetros (o realizar un contraste de hipótesis) mediante las técnicas estadísticas habituales es complicado sin asumir normalidad, resultando de poca ayuda para la toma de decisiones. Además el ICER/ICUR es positivo en el cuadrante nordeste y sudoeste y es negativo en el cuadrante noroeste y sudeste, lo que conlleva que sólo tienen interpretación los valores positivos. Por tanto, la probabilidad del ICER no provee información contextual, ya que no se puede extender la probabilidad conjunta de costes y efectos más allá del cuadrante noreste siendo su interpretación ambigua. Además, los intervalos de confianza de ICER negativos tienen una difícil interpretación ya que se pueden deber a que la nueva alternativa tenga menos efectividad y más coste (dominado) o que es más efectiva pero menos costosa (dominante). No obstante, diversos métodos se han desarrollado con el objetivo de estimar dicho intervalo de confianza de la manera más precisa posible. Entre ellos se encuentra el método de Fieller (Fieller 1954; Chaudhary & Stearns 1996; Jiang et al 2000), el método de Bonferroni, expansión de Taylor, método de la caja y el método de Bootstrapping (Efron & Tibshirani 1986). De entre estos métodos, tanto el método de Bootstrap no paramétrico como el método de Fieller han sido más fiable que el resto de métodos (Polsky et al 1997) incluso con datos censurados (Blackhouse et al 2002).

#### *Método de Fieller*

El método de Fieller se basa en asumir la distribución bivalente para la diferencia de costes y efectos (1.20) y la resolución de una ecuación de segundo grado (1.21).

Por tanto, siendo

$$\begin{pmatrix} \Delta C \\ \Delta E \end{pmatrix} \sim \mathbf{N} \left( \begin{pmatrix} \mu_{\Delta C} \\ \mu_{\Delta E} \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \sigma_{\Delta C}^2 & \sigma_{\Delta C \Delta E} \\ \sigma_{\Delta C \Delta E} & \sigma_{\Delta E}^2 \end{pmatrix} \right) \quad (1.20)$$

entonces

$$IC_{95\%} inferior = \frac{-b - \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}; IC_{95\%} superior = \frac{-b + \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}$$

donde

$$\begin{aligned} a &= \Delta E * \Delta E - Z_{\alpha/2}^2 S_{\Delta E}^2 \\ b &= -2(\Delta C * \Delta E - Z_{\alpha/2}^2 S_{\Delta C \Delta E}) \\ c &= \Delta C * \Delta C - Z_{\alpha/2}^2 S_{\Delta C}^2 \end{aligned} \quad (1.21)$$

El método de Fieller muestra regiones de confianza diferentes en función de las propiedades de la función (Tabla 3).

Tabla 3. Regiones de confianza del método de Fieller en función del polinomio

	$\Delta < 0$	$\Delta = 0$	$\Delta > 0$
Función convexa	Imposible	Imposible	$[IC_{95\%inferior}; IC_{95\%superior}]$
Función lineal	Imposible	$\mathbb{R}$	$si\ b > 0\ (-\infty; IC_{95\%superior}]$ $Si\ b < 0\ [IC_{95\%inferior}; +\infty)$
Función cóncava	$\mathbb{R}$	$\mathbb{R}$	$(-\infty; IC_{95\%superior}]$ $\cup\ [IC_{95\%inferior}; +\infty)$

Siendo  $\Delta$  el discriminante

#### *Bootstrap no-paramétrico*

El método bootstrap descansa sobre el supuesto que nuestra muestra es representativa de la población, lo que nos permite mediante muestreo sin reemplazamiento emular la población evaluada.

Los pasos básicos en la estimación bootstrap no paramétrico son los siguientes:

1. Construir una distribución de probabilidad empírica bivalente  $\hat{F}(C, E)$  a partir de la muestra de cada alternativa.
2. Se extrae una muestra aleatoria simple de tamaño  $n$  con reposición de cada alternativa
3. Se calcula el ICER<sub>i</sub> a partir de esa remuestra
4. Se repiten los pasos 2 y 3 B veces, donde B es un número elevado de repeticiones.

La estimación mediante el algoritmo bootstrap lleva consigo dos errores latentes.

- Error estadístico asociado al error cometido por aproximar la distribución por la del estadístico bootstrap.
- Error de simulación asociado al aproximar la distribución teórica por la distribución empírica de B réplicas del estadístico.

Para poder mitigar este tipo de error, se debe por una parte trabajar con una variable aleatoria cuya distribución no dependa de función de distribución para disminuir el error estadístico y por otra, aumentar el número de réplicas para disminuir el error de simulación.

### *Análisis de la incertidumbre*

En los procesos de toma de decisión, se actúa normalmente en entornos de información imperfecta, es decir, no se dispone de toda la información necesaria para tomar la decisión. Por ello se necesita simplificar la realidad y acudir a herramientas analíticas como los modelos de análisis de decisión que ayuden a hacerlo. Sin embargo, las decisiones han de ser tomadas, aunque no se tenga toda la información, además en clínica o en política sanitaria, se tienen que elegir entre alternativas para pacientes concretos y con condicionantes determinados. Por tanto, el “enfoque científico” aconseja, que ya que no se pueden obviar las decisiones, se deben tomar sistematizando metodológicamente y cuantificando fiablemente el resultado de las diferentes alternativas para evaluar entre ellas y elegir la de mayor valor esperado. Además, se debe cuantificar y analizar la robustez de nuestra decisión para poder determinar como de fiables y estables se comportan ante cambios en los parámetros y variables críticas del modelo de decisión.

La principal dificultad para poder realizar inferencia de estudios coste-efectividad o coste-utilidad radica en que la variable aleatoria que se obtiene no necesariamente es normal, ni simétrica. Pero aunque los datos de coste y efectividad se distribuyeran de manera Normal no existe ninguna garantía de que su ratio se comporte de manera Normal. A lo sumo, se estaría valorando que la distribución del ICER es el cociente entre la diferencia de Log-normales y la diferencia de Weibulls, si se asume que la efectividad estudiada es la supervivencia, o la combinación de Weibulls con 1-gamma, si la efectividad asumida son los AVACs, o cualquier combinación de las comentadas. De ahí que el análisis de la incertidumbre tiene como propósitos evaluar la confianza sobre los resultados y la idoneidad de diseñar un nuevo estudio por falta de información (Briggs et al 2012).

#### 1.1.6. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

El análisis de sensibilidad es una técnica de evaluación de la incertidumbre, que es de gran utilidad cuando se quiere analizar el grado de estabilidad de los resultados de un análisis. Consiste en analizar el resultado en función de variaciones en los valores de los parámetros de entrada o ‘inputs’ asumidos en el escenario base. En general, los análisis de sensibilidad se clasifican en cinco tipos: univariante, multivariante, de extremos, de umbral y probabilístico.

##### *Univariante*

A partir de los supuestos que se han tenido en cuenta para obtener los resultados del estudio (escenario base), el análisis de sensibilidad univariante consiste en modificar el valor de algunas de las variables del modelo, de una a una, fijando el resto de parámetros (*ceteris paribus*) y obtener un nuevo resultado para cada una de ellas. De esta forma, se comprueba cada uno de los resultados con el del escenario base, y se identifica qué grupo de variables son las que más afectan a los resultados del estudio. Esto puede hacerse con todas las variables que se desee, aunque en principio se seleccionan las que a priori se consideren que presentan

mayor incertidumbre, o se consideran más importantes e influyentes en el resultado del estudio (efectividad a largo plazo, cumplimiento terapéutico, tasa de complicaciones, coste de la intervención).

Es común representar los resultados del análisis de sensibilidad univariante a través de lo que se conoce como el Diagrama de Tornado. La idea de la gráfica es dibujar como varían los resultados en función de las variables ordenándolas de mayor variación en el resultado (parte superior) a menor variación en el resultado (parte inferior).

Las principales desventajas de los análisis de sensibilidad univariantes es que pueden infravalorar la incertidumbre global del ICER ya que:

- El ICER depende de múltiples parámetros, no de uno solo;
- Los cambios en los parámetros de costes o de efectividad pueden producir un ICER con una mayor incertidumbre que la de los parámetros modificados
- La correlación de varios parámetros puede dar lugar a efectos sinérgicos o antagónicos, con resultados diferentes de la suma de los efectos individuales
- No utilizan información como las distribuciones de probabilidad del parámetro a evaluar.

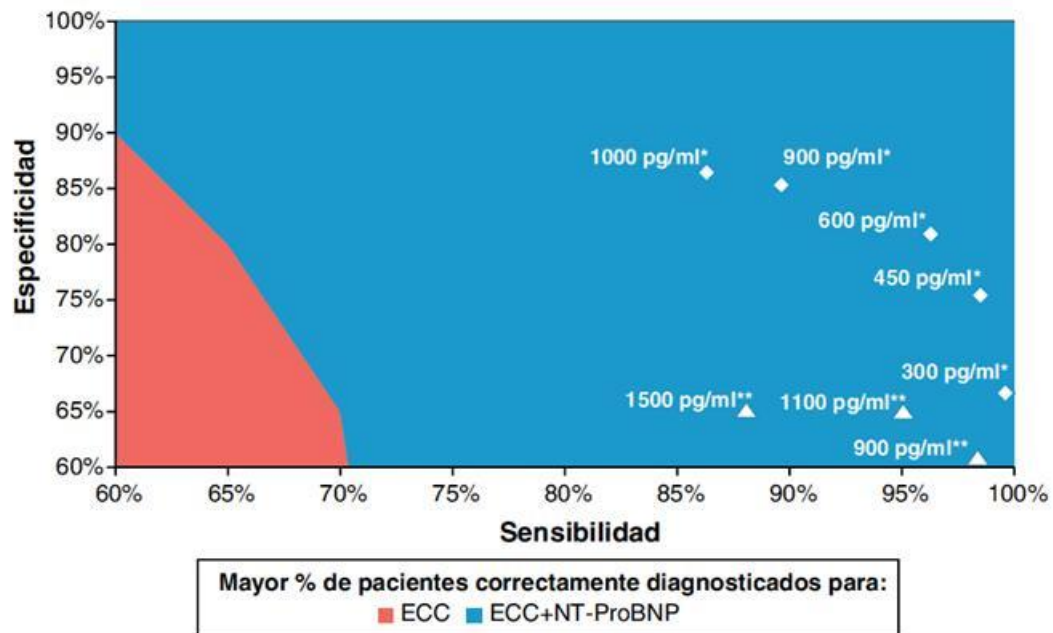
#### *Multivariante*

De forma parecida al análisis univariante, muestra los efectos de modificar dos o más variables de forma simultánea. En este caso no se recoge con claridad el impacto que tiene sobre los resultados del análisis la variación de cada una de estas variables por separado, pero en ocasiones resulta interesante modificar el valor de dos variables (por ejemplo sensibilidad y especificidad de una prueba diagnóstica) para estudiar la estabilidad de los resultados del análisis. En la Figura 11 se muestra un ejemplo de análisis de sensibilidad bivariante donde se muestra cual es la opción más coste-efectiva en función de las variaciones de la sensibilidad y especificidad de una prueba diagnóstica (NT-ProBNP) con los colores rojos y azul. Esta representación permite tener todo el abanico de posibilidades y ver que opción tiene una probabilidad mayor (área mayor).

Una de las limitaciones de éste análisis de sensibilidad es que no tiene en cuenta qué probabilidad tiene cada combinación de variables y puede mostrar resultados teóricos para combinación de variables que clínicamente son imposibles. Además, obvia la correlación entre las variables aleatorias.



Figura 11. Ejemplo de análisis de sensibilidad bivalente



\*Estudio PRIDE (9) \*\*Estudio Pascual Figal 2005 (8)

Fuente: Llorens et al 2013

#### De extremos

Es el análisis de sensibilidad que estudia los resultados en función del escenario más optimista y el más pesimista para la nueva intervención que se está evaluando. Este tipo de análisis es útil para poder valorar no sólo el valor puntual de los parámetros sino resultados potenciales del intervalo de confianza o de otros estudios de menor evidencia con resultados distintos al caso base. Este análisis permite obtener tres valores para el ratio de coste-efectividad, el del escenario base, el del escenario optimista y el del escenario pesimista, de forma que se obtiene una especie de rango entre el que debería oscilar el ratio coste-efectividad real de la terapia evaluada.

Una de las desventajas de este tipo de análisis, es que según el tipo de modelo no es evidente conocer a priori qué combinación de cada parámetro genera el escenario optimista o pesimista. Además, esta dificultad es mayor en modelos no lineales como lo son los modelos de Markov o cuando el modelo tiene un conjunto elevado de parámetros que además algunos de ellos participan en todas las alternativas.

#### Umbral

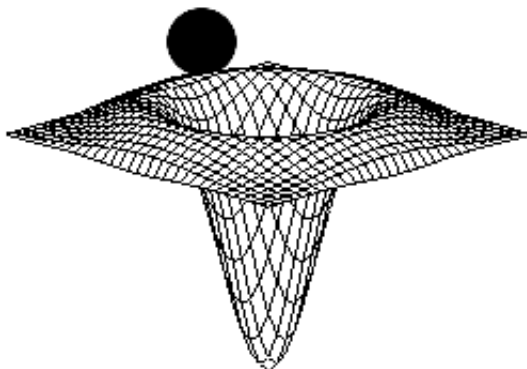
Este tipo de análisis de sensibilidad permite identificar el valor crítico de una de las variables claves del modelo (punto de corte), por encima o por debajo del cual, el resultado del análisis se invierte a favor o en contra de la terapia evaluada.

### *Análisis de sensibilidad probabilístico*

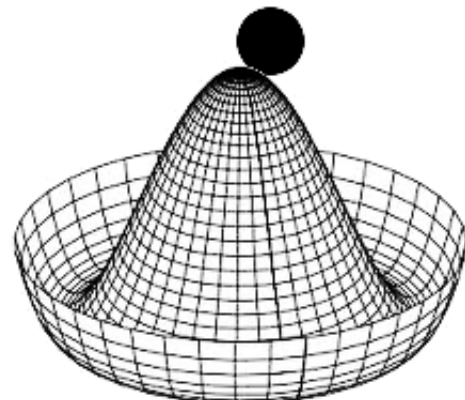
En estadística, un suceso determinista es un experimento o fenómeno que da lugar a un resultado cierto o seguro, es decir, cuando partiendo de unas mismas condiciones iniciales se tiene la certeza de lo que va a suceder. Dicho de otra forma, un sistema es determinista si la relación causa-efecto se conoce en su totalidad. Sin embargo, la mayoría de las veces los fenómenos tienen distintos resultados, de los que no se puede saber con certeza cuál será el mismo (Figura 12). Este tipo de resultados reciben el nombre de fenómenos aleatorios. Por ejemplo, el efecto de un tratamiento sobre un paciente no se sabe si le curará o no le curará. Aunque no se puede saber con certeza el resultado de un fenómeno aleatorio, muchas veces se hacen conjeturas o se trata de adivinar ese resultado a partir de la información que se dispone sobre dicho fenómeno, que no deja de ser sobre el conocimiento de su distribución de probabilidad (Figura 12).

Figura 12. Sistemas determinísticos vs sistemas estocásticos

#### SISTEMA DETERMINÍSTICO



#### SISTEMA ESTOCÁSTICO



Ejemplo del "sombbrero mejicano". Dado un sistema que consta de un sombrero mejicano (estructura relacional) y de una pelota (input del modelo). Si se evalúa el sistema con el sombrero boca abajo y la pelota en el margen de su copa, entonces se está en condiciones de predecir lo que ocurrirá: la pelota caerá hasta el pico del sombrero; es un sistema determinístico (esquema de la izquierda). En cambio, si se evalúa el sistema con el sombrero en su posición natural y la pelota en su extremo superior se estará en un sistema no determinístico (estocástico) ya que se es incapaz de saber en qué punto acabará (esquema de la derecha) y como mucho se podrá estimar el punto más probable de caída en función de observaciones que se realicen y del análisis y tratamiento estadístico de dichos datos.

La aparición de fenómenos aleatorios es inherente a las ciencias de la salud, de ahí que en la mayoría de los estudios clínicos se encuentran siempre la media del resultado acompañado de una desviación típica o de los intervalos de confianza. Estos estadísticos permiten tener una aproximación de la variabilidad de los individuos o de la variabilidad sobre la media que se ha estimado. Asimismo, en evaluación económica se hace un uso intensivo de las variables

clínicas, la mayoría de veces agrupando muchas de ellas en modelos, y por tanto, un resultado determinístico no acaba de ser fiel a la realidad que se está observando o intentando modelar. Por tanto, el análisis determinístico de los resultados nos deja preguntas abiertas del tipo:

- ¿Qué pasaría si en vez de utilizar los valores medios de las variables se utilizasen otros valores que están en el intervalo de confianza?
- ¿Qué probable es que el resultado sea el valor medio?
- ¿Con qué probabilidad los resultados se mantienen?
- ¿Con qué probabilidad pueden suceder los resultados extremos?
- ¿El resultado es significativo?
- ¿Cómo afecta la incertidumbre sobre los datos en el resultado?
- ¿Qué parámetros influyen más en el resultado?

El análisis de sensibilidad probabilístico es uno de los análisis de sensibilidad más habituales en las evaluaciones económicas. A diferencia de los otros análisis de sensibilidad que son deterministas, en este caso se asume que el valor de los parámetros de las variables de entrada no se asocia a un valor puntual o discreto dado, sino que se asocia una función de distribución estadística especificada (por ejemplo una distribución normal, lognormal, etc) (Tabla 4). De esta forma se puede simular pacientes permitiendo recopilar tanto los costes como los efectos clínicos de las terapias evaluadas para cada uno de ellos.

Tabla 4. Distribuciones de probabilidad utilizadas en evaluación económica

DISTRIBUCIÓN	DESCRIPCIÓN	VARIABLES QUE PUEDE REPRESENTAR
<b>Normal</b>	Simétrica Rango: $\pm\infty$	Diferencia de costes medios, Pesos, edades
<b>LogNormal</b>	Rango 0; $\infty$	Hazard Ratio; Odds Ratio; Riesgo Relativo; Costes
<b>Beta</b>	Rango: 0;1	Probabilidad; Utilidad
<b>Gamma</b>	Rango 0; $\infty$	Costes, desutilidades, tasas
<b>Exponencial</b>	Rango 0; $\infty$	Tiempo hasta el evento
<b>Triangular</b>	Rango mínimo; máximo	Opinión de expertos, rango de dosis con una más frecuente
<b>Uniforme</b>	Rango mínimo; máximo	Dosis,..

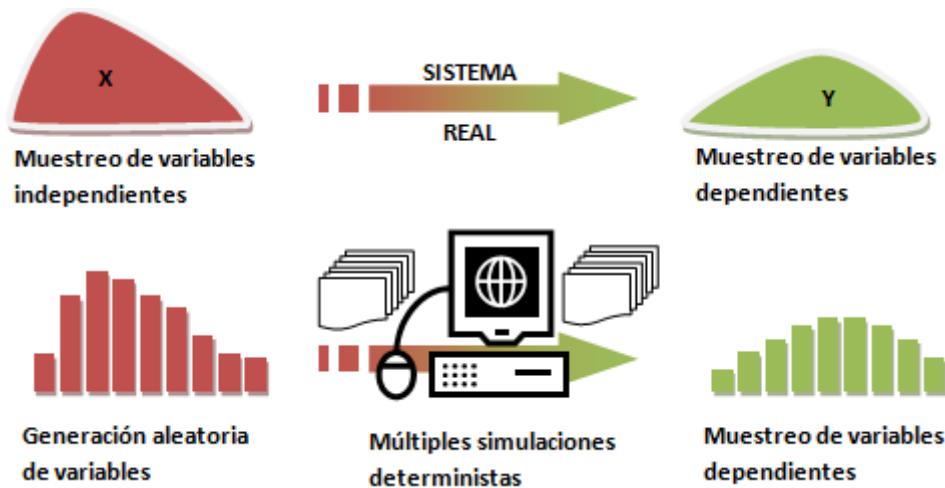
La simulación de Monte Carlo es una técnica cuantitativa que hace uso de la estadística y los ordenadores para imitar, mediante modelos matemáticos, el comportamiento aleatorio de

sistemas reales no dinámicos (por lo general, cuando se trata de sistemas cuyo estado va cambiando con el paso del tiempo, se recurre bien a la simulación de eventos discretos o bien a la simulación de sistemas continuos).

La clave de la simulación Monte Carlo consiste en crear un modelo matemático del sistema, proceso o actividad que se quiere analizar, identificando aquellas variables (inputs del modelo) cuyo comportamiento aleatorio determina el comportamiento global del sistema. Una vez identificados dichos inputs o variables aleatorias, se lleva a cabo un experimento consistente en (1) generar –con ayuda del ordenador- muestras aleatorias (valores concretos) para dichos inputs, y (2) analizar el comportamiento del sistema ante los valores generados. Tras repetir  $n$  veces este experimento, se dispondrá de  $n$  observaciones sobre el comportamiento del sistema, lo cual nos será de utilidad para entender el funcionamiento del mismo. Obviamente, el análisis será tanto más preciso cuanto mayor sea el número  $n$  de experimentos que se lleven a cabo.

La idea general del método de Montecarlo dentro de la mecánica computacional se resume en que si las respuestas de un sistema “Y”, depende de un grupo de variables aleatorias “X” cuya descripción probabilística es conocida, entonces es posible obtener estimaciones de la respuesta “Y” mediante algoritmos de generación de números aleatorios (Figura 13). En definitiva, si se puede generar un número de valores de las variables “X” lo suficientemente grande entonces se podrá estimar la respuesta “Y”. Cuanto mejor se representen las “X” (mayor número de generaciones aleatorias) mejor se representará la “Y”. Para ello utilizando cada ejecución con un grupo de variables aleatoria como entrada en el sistema relacional, es posible generar una población de variables dependientes “Y” del mismo tamaño que el número de repeticiones (réplicas de la simulación que equivale a la muestra). Pudiendo entonces hacer la generación un número suficientemente grande de veces como para que cada variable “X” que se desea representar, quede correctamente reflejada en todo su rango de posibilidades en nuestra simulación.

Figura 13. Conceptualización del método de Montecarlo



Para poder generar los valores aleatorios de la simulación, se utiliza principalmente el método de inversión para aquellas distribuciones que pueden ser invertidas. En los casos en que la función no sea invertible y el investigador disponga de datos de pacientes se puede realizar la simulación mediante regresiones (lineales, poisson, weibull, exponencial,...) (Briggs et al 2006). En ese caso, la teoría que subyace es que una vez ajustada el parámetro a la regresión cada una de los parámetros debe seguir una distribución normal multivariante donde se mantenga la variabilidad de cada variable (varianza) y la variabilidad entre las variables (covarianza). Para poder implementarlo, además de la estimación de los parámetros y su error estándar es necesario estimar la matriz de varianzas y covarianzas, y su descomposición en los factores de Cholesky ( $\Sigma = A \cdot A^T$ ).

En el caso más simple con una regresión con dos parámetros se puede estimar fácilmente la matriz de varianzas-covarianzas.

$$\begin{pmatrix} \hat{\beta} \\ \hat{\alpha} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} b \\ a \end{pmatrix} + A \cdot \begin{pmatrix} z_1 \\ z_2 \end{pmatrix} \quad (1.22)$$

donde  $\hat{\alpha}$  y  $\hat{\beta}$  son los nuevos valores estimados,  $z_1$  y  $z_2$  son distribuciones normales estándar ( $N(0,1)$ ) y  $A$  es la descomposición de Cholesky de la matriz de varianzas y covarianzas del estimador de la regresión.

Asimismo, dado que la matriz de varianzas y covarianzas tiene la expresión:

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \text{var}(b) & \text{covar}(a, b) \\ \text{covar}(a, b) & \text{var}(a) \end{pmatrix} \quad (1.23)$$

entonces la descomposición de Cholesky corresponde a la matriz diagonal

$$A = \begin{pmatrix} \sqrt{\text{var}(b)} & 0 \\ \text{covar}(a, b) / \sqrt{\text{var}(b)} & \sqrt{\text{var}(a) - \left( \text{covar}(a, b) / \sqrt{\text{var}(b)} \right)^2} \end{pmatrix} \quad (1.24)$$

Una de las cualidades del uso de regresiones es que permite incorporar al análisis de sensibilidad probabilístico la correlación de distintas variables que intervienen en el modelo de evaluación económica (Ades et al 2006). Un ejemplo de este tipo de simulación con regresiones se puede ver en la evaluación económica del síndrome mielodisplásico (Crespo 2013). Hay que tener en cuenta que la estimación de parámetros mediante comparaciones indirectas (del inglés, *mixed treatment comparison*) o las meta-regresiones tienen inherentemente correlaciones entre las variables. La correlación puede afectar a la incertidumbre del modelo sobre todo cuando se realiza la estimación del INB en un modelo probabilístico (Dias et al 2013). Por tanto, es necesario propagar la incertidumbre de los parámetros conjuntamente con la estructura de correlación, ya que de otra forma se estará sólo mostrando parte de la evidencia.

Otras formas para poder incorporar en los modelos la estructura de correlación consisten en (Dias et al 2013):

1. Llevar a cabo la síntesis de la evidencia mediante la distribución posterior bayesiana y realizar el muestreo de la distribución posterior para incorporarlo al modelo coste-efectividad.
2. Utilizar bootstrap para la simular la incertidumbre de los parámetros.

Aunque las ventajas de los análisis probabilísticos sobre los otros análisis de sensibilidad y sobre los modelos con resultados determinísticos es manifiesta (Andronis et al. 2009), en

revisiones recientes sobre el análisis de sensibilidad a nivel internacional se ha observado que entre el año 2000 al 2009 se ha pasado de utilizar el análisis probabilístico en el 25% de los estudios a un 50% (Jain et al 2011). Así, en un país como España se observó que sólo en el 39,2% de los estudios coste-utilidad (Rodríguez et al 2011) y en el 34% de los estudios coste-efectividad (Rodríguez et al 2012) se llevaron a cabo análisis de sensibilidad probabilístico. Cabe destacar que en los últimos años el uso del análisis de sensibilidad se ha extendido en parte por la aceptación de los mismos por el NICE como método estándar, con la consiguiente mejora de la comparación y la transparencia de los estudios.

## 1.2. METANÁLISIS DE EVALUACIONES ECONÓMICAS

Las decisiones en el ámbito sanitario, bien sea de carácter diagnóstica o terapéutica, es la forma habitual del quehacer médico diario. El médico usa constantemente y de forma intuitiva términos como «bastante o poco probable» como acercamiento al razonamiento probabilístico y aún se acepta que la experiencia clínica es la garantía para la solución de la mayoría de los problemas médicos. Sin embargo, la enorme complejidad (variabilidad de la enfermedad, heterogeneidad de los pacientes, las características de cada tratamiento potencial,...) y la incertidumbre asociada a la práctica de la medicina hacen difícil saber de antemano cuál sería la decisión correcta ante un caso concreto. Esta realidad ha servido de estímulo al desarrollo de la denominada *medicina basada en la evidencia*, que está resultando de ayuda inestimable en la toma de decisiones en el ámbito sanitario. Es por ello que para un abordaje correcto de la toma de decisiones en un problema clínico es imprescindible disponer de información clínicamente científicamente contrastada. Asimismo, los resultados de los ensayos clínicos al ser estudios totalmente controlados, pierden especificidad ante un paciente con un perfil sociodemográfico y clínico distinto de los participantes del ensayo publicado. En definitiva muchos de los pacientes a quienes teóricamente serían aplicables los resultados de un ensayo clínico, por una u otra razón (edad, estadio de la enfermedad, falta de consentimiento, etc.), no hubieran sido elegibles para dicho estudio. De ahí que, se debe tener en cuenta que los ensayos clínicos permiten valorar la eficacia de una intervención, el grado en que se produce un resultado beneficioso en circunstancias ideales, cuando la toma de decisión en el ámbito clínico debe valorar la efectividad, el grado en que se produce un resultado beneficioso en circunstancias reales, y la eficiencia, el balance entre beneficios clínicos con los recursos disponibles.

Actualmente se acepta que la revisión crítica y sistemática con su metanálisis de toda la evidencia científica disponible (publicada o no) sobre un tema concreto es el método más eficiente para la obtención de los datos más fiables y representativos ante un problema de decisión. Se define el metanálisis como el uso de técnicas estadísticas en una revisión sistemática para integrar los resultados de los estudios incluidos. Es por todo ello que el uso del metanálisis como información a priori para el cálculo de la efectividad y su posterior utilización en el cálculo del ICER se está incorporando a estos análisis, ya sea desde un punto de vista frecuentista como bayesiano. Sin embargo, aún no existe un método que permita dado diversos resultados sobre un mismo tema llevar a cabo un metanálisis de los ICER obtenidos en dichos estudios. Este tipo de metanálisis permitirá aumentar el conocimiento al permitir agrupar estudios sobre un tema concreto y será más representativo de la realidad ante un problema de decisión.

A pesar de que con el desarrollo de los métodos de síntesis de la evidencia, las revisiones sistemáticas con sus metanálisis directos, indirectos o mixtos (Sutton et al 2008; Hoaglin et al 2011), se han mejorado los ACE, aún no existe un método consensuado que permita realizar el metanálisis del ACE, definido en esta tesis como comparative efficiency research (COMER). Es cierto, que entidades como la Cochrane han reconocido la necesidad de considerar tanto la perspectiva de la efectividad como de la eficiencia (Cochrane 1972) y de ello un grupo de economistas en 1993 crearon un grupo de trabajo que acabó llamándose Campbell and Cochrane Economics Methods Group. A raíz de consolidarse dicho grupo de trabajo se incorporó en el manual Cochrane una sección para incorporar la evidencia económica en sus revisiones (Shemitt et al 2011). Sin embargo, las únicas aproximaciones han incentivado sólo la revisión narrativa de los ACE (Luce & Simpson 1995; Drummond et al 2013), no habiéndose descrito un método validado y consensuado por todos los actores implicados. Asimismo, el único investigador que ha propuesto un método numérico para valorar a la vez diferentes evaluaciones económicas propuso categorizar las evaluaciones económicas en función si su beneficio en costes era alto, igual o bajo y en efectos era mejor, igual o peor (Nixon 2001). De tal forma, que se resumen cuantas evaluaciones económicas hay de cada tipo y valora si se debe rechazar la intervención, requiere hacer un análisis incremental completo o se acepta la intervención (Figura 14).



Figura 14. Resumen de las evaluaciones económicas

<b>COSTE</b>	<b>Nº ESTUDIOS</b>	<b>EFFECTOS</b>	<b>DECISIÓN</b>
ALTO	0	PEOR	} INTERVENCIÓN RECHAZADA
IGUAL	1	PEOR	
ALTO	0	IGUAL	
BAJO	0	PEOR	REQUIERE ANÁLISIS INCREMENTAL
IGUAL	0	IGUAL	NEUTRAL
ALTO	0	MEJOR	REQUIERE ANÁLISIS INCREMENTAL
BAJO	0	IGUAL	} INTERVENCIÓN ACEPTADA
IGUAL	0	MEJOR	
BAJO	11	MEJOR	

Algunas de las razones que se sustentan para no promover los metanálisis de estudios de evaluación económica son (Anderson 2010):

- En primer lugar, en comparación con los estudios de efectividad, hay una gama mucho más amplia de factores que limitan la generalización de los resultados de coste-efectividad como son el horizonte temporal de los resultados, la diferencia entre los sistemas de salud y la configuración de servicios, incluida la dependencia del contexto de uso de recursos y los costes de oportunidad y decisión en diferentes contextos.
- En segundo lugar, porque las evaluaciones económicas se construyen explícitamente para la ayuda a la toma de decisiones y las consideraciones de validez interna son un objetivo secundario.
- En tercer lugar, ya que las evaluaciones económicas conllevan en sí mismo un método de síntesis de la evidencia que en la mayoría de los casos hace injustificada la revisión sistemática exhaustiva de las evaluaciones económicas previas.

Sin embargo, el método COMER permitirá aumentar el conocimiento al agrupar estudios sobre un tema concreto, siendo más representativo de la realidad y permitiendo, de este modo, alcanzar la toma de decisiones con una mayor evidencia científica. Todo ello, sin menoscabar

que el grado de validez científica del COMER dependerá siempre, al igual que cualquier metanálisis, de una revisión sistemática donde se valoren los tipos de estudios que apoyan los datos, las poblaciones evaluadas, la variabilidad o el grado de consistencia de los resultados entre centros y/o estudios, entre otras. Además, el COMER debe concebirse tanto para datos agregados como individuales ya que las últimas investigaciones han puesto de manifiesto que ante la disposición de datos individuales o incluso ante datos individuales y agregados, el uso de la mayor información permite una mejor estimación de la variabilidad (Saramago et al 2012; Signorovitch et al 2012). No obstante, hay que tener en cuenta que aún hoy en día existen serias dificultades en conseguir los datos originales de los estudios clínicos para ser utilizadas por otros investigadores que no sean los autores (Van Walraven 2010).

### 1.3. DISTRIBUCIONES CÓPULAS EN EVALUACIÓN ECONÓMICA

La aplicación de las distribuciones Cópulas en el ámbito de la economía de la salud es actualmente muy escasa, habiendo sido utilizadas principalmente para especificar la distribución de modelos de regresión con más de una variable dependiente (Smith 2003; Quinn 2005; Quinn 2007; Murteira & Lourenço 2007). En esta tesis se ha planteado el uso de las Cópulas para describir la estructura de dependencia de las variables aleatorias costes y efectos, permitiendo la generación aleatoria de una cohorte de pacientes bajo dicha distribución y así, efectuar diferentes experimentos de simulación. Por tanto, aplicando el concepto de Cópulas a las evaluaciones económicas se puede simular la distribución conjunta de cada tratamiento, ya que  $C_j(c_{ij}, e_{ij})$  es una Cópula para el tratamiento  $j$ , donde para cada paciente  $i$  se conoce su coste ( $c$ ) y sus efectos ( $e$ ). Además, por el teorema de Sklar (Sklar 1959) si  $X$  es una variable aleatoria con función de distribución  $F$  entonces  $U=F(x)$  es uniforme en  $[0,1]$ , ya que

$$P(F(x) \leq u) = P(X \leq F^{-1}(u)) = F(F^{-1}(u)) = u \quad (1.25)$$

es decir, que dada una Cópula (la distribución conjunta) se puede reconstruir la Cópula mediante la función de distribución inversa teórica o la función de distribución inversa empírica de las marginales, según el caso. No obstante diferentes estudios recientes indican que no existe ninguna justificación que puede hacer pensar que una Cópula específica pueda

ser la más adecuada para la combinación de costes y efectos, ni aunque se desglose el coste en costes directos o indirectos, ni tampoco si los efectos se representan con las medidas éxito terapéutico, AVG o AVAC (Diaz 2012).

Las Cópulas son distribuciones bivariantes que proporcionan estructuras de dependencia de dos variables estadísticas, con cualquier tipo distribución univariante (Cuadras 1992; Genest & MacKay 1986; Nelsen 2006). Por construcción una Cópula  $C(u,v)$  es una función de distribución multivariante que se define a partir  $U$  y  $V$  variables aleatorias con distribución uniforme en el intervalo  $[0,1]$ . Además, verifican que si la función de distribución de las variables aleatorias  $U$  y  $V$  es  $P(U \leq u, V \leq v)$ , entonces cuando  $P(U \leq u, V=0)$  es la función de distribución marginal de  $U$  y que cuando  $P(U=0, V \leq v)$  es la función de distribución marginal de  $V$ . Además la cópula verifica las propiedades:

1.  $C(u,0)=0=C(0,v)$  y  $C(0,0)=0$
2.  $C(u,1)=u$ ,  $C(1,v)=v$  y  $C(1,1)=1$
3. Para  $u_1, u_2, v_1, v_2$  en  $[0,1]$  tal que  $u_1 \leq u_2$  y  $v_1 \leq v_2$ ,

$$C(u_2,v_2)-C(u_2,v_1)-C(u_1,v_2)+C(u_1,v_1) \geq 0.$$

En general si  $X, Y$  son variables aleatorias con función de distribución  $H(x,y)$  y marginales  $F(x)$  y  $G(y)$  con rangos  $a \leq x \leq b, c \leq y \leq d$  entonces se puede construir  $H$  a partir de  $F$  y  $G$ . Además  $H$  está acotada por las cotas de Fréchet

$$H^-(x,y) = \max(F(x) + G(y) - 1, 0) \leq H(x,y) \leq H^+(x,y) = \min(F(x), G(y)) \quad (1.26)$$

Las correlaciones mínima  $\rho^-$  y máxima  $\rho^+$  de existir se denominan correlaciones de Hoeffding y se obtienen de las cotas de Fréchet. Las propiedades básicas de las correlaciones mínimas y máximas son:

1. Si  $H^-(x,y) = H(x,y)$  entonces se verifica que  $F(x) = 1 - G(y)$  y hay máxima dependencia negativa entre  $X$  e  $Y$ .
2. Si  $H^+(x,y) = H(x,y)$  entonces se verifica que  $F(x) = G(y)$  y hay máxima dependencia positiva entre  $X$  e  $Y$ .
3. Si  $H(x,y) = F(x)G(y)$  entonces hay independencia estocástica y  $\rho = 0$ .

Debido a que la relación entre las variables aleatorias no se basa en distribuciones sino que se construyen a partir de estructuras matemáticas entre las variables aleatorias, la evaluación de la dependencia se realiza mediante estadísticos de correlación no paramétricos ( $\rho_s$  de

Spearman y la  $\tau$  de Kendall) que además tienen la cualidad de no depender de la distribución de las marginales.

$\tau$  de Kendall:

$$\tau = 4 \int_0^1 \int_0^1 C(u, v) dC(u, v) - 1 \quad (1.27)$$

$\rho_s$  de Spearman

$$\rho_s = 12 \int_0^1 \int_0^1 C(u, v) du dv - 3 \quad (1.28)$$

Por construcción y teniendo en cuenta que la  $\rho_s$  de Spearman y la  $\tau$  de Kendall están relacionadas, se cumple que

1.  $\tau = 0$  si hay independencia estocástica
2.  $\tau = -1$  si se alcanza la cota inferior de Fréchet (dependencia negativa)
3.  $\tau = 1$  si se alcanza la cota superior de Fréchet (dependencia positiva)

### *Distribuciones cópulas*

Una lista de las Cópulas más habituales son (Nelsen 2006; Yan 2007):

Independiente: se pueden generar de forma automática ya que dado U y V variables aleatorias, su función de distribución conjunta es

$$C^0(u, v) = u * v \quad (1.29)$$

Por tanto, la asociación de esta Cópula a unos datos está indicando independencia estocástica de U y V, equivalentemente, la inexistencia de una estructura relacional.

Gaussiana: se define como

$$G_\rho(u, v) = N_\rho(\Phi^{-1}(u), \Phi^{-1}(v)) \quad (1.30)$$

donde  $N_\rho(x, y)$  es la función distribución normal de parámetros  $x$ : media e  $y$ : desviación estándar,  $\Phi^{-1}(x)$  es el función distribución marginal  $N(0,1)$  y  $\rho$  el coeficiente de correlación de Pearson.

La cópula Gaussiana no deja de ser una distribución normal multivariante.

T: Proviene de la distribución multivariante t-student y se define como

$$T_{\theta, \rho}(u, v) = \frac{\Gamma((\theta + 2)/2)}{\Gamma(\theta/2)\sqrt{1 - \rho^2}\pi\theta} (1 + (u^2 + v^2 - 2\rho uv)/(\theta(1 - \rho^2)))^{-(\theta+2)/2} \quad (1.31)$$

donde  $|\rho| < 1, \theta > 0$ .

Esta copula muestra una estructura similar a la copula Gaussiana pero presenta dependencia en las colas, puntos  $(0,1)$  y  $(1,0)$ . Una de sus cualidades es que incluye la copula Gaussiana cuando  $\theta \rightarrow \infty$ .

Gumbel: permite modelar una estructura de dependencia positiva, región  $(1,1)$ , y se define como

$$G_\theta(u, v) = \exp\left(-\left((-\ln u)^\theta + (-\ln v)^\theta\right)^{\frac{1}{\theta}}\right) \quad (1.32)$$

donde  $\theta \in [1, \infty)$ .

Cuando  $\theta = 1$  es equivalente a la copula independiente y cuando  $\theta \rightarrow \infty$  entonces se comporta como una copula comonotonicita ( $\min(u,v)$ ). Por tanto, el comportamiento de la copula Gumbel es una interpolación entre la copula independiente y la de dependencia positiva perfecta.

Clayton: se define como

$$CO_\theta(u, v) = (u^{-\theta} + v^{-\theta} - 1)^{\frac{-1}{\theta}} \quad (1.33)$$

donde  $\theta > 0$ .

Esta Cópula al igual que la Copula Gumbel es una interpolación, en este caso entre la copula independiente y la dependencia negativa perfecta (punto  $(0,0)$ ).

Frank: tiene la cualidad de mostrar dependencias simétricas y no muestra dependencia en los puntos  $(0,0)$  y  $(1,1)$ . Se define como

$$F_{\theta}(u, v) = \frac{-1}{\theta} \ln \left( 1 + \frac{(\exp(-\theta u) - 1)(\exp(-\theta v) - 1)}{\exp(-\theta) - 1} \right) \quad (1.34)$$

donde  $\theta \in \mathbb{R} \setminus \{0\}$ .

Plackett: se define como

$$P_{\theta}(u, v) = \frac{1 + (\theta - 1)(u + v) - \sqrt{(1 + (\theta - 1)(u + v))^2 - 4uv\theta(\theta - 1)}}{2(\theta - 1)} \quad (1.35)$$

donde  $\theta \geq 0$ .

Esta estructura muestra dependencia máxima tanto positiva como negativa en función del parámetro  $\theta$ .

#### *Bondad de ajuste*

Para evaluar la bondad de ajuste de los datos con las Cópulas teóricas (Fermanian 2005) se compara la Cópula empírica respecto la estimación paramétrica de la Cópula potencial evaluada. La acotación de la Cópula para evaluar la bondad de ajuste se realiza mediante el método de inversión de la  $\tau$  de Kendall. Asimismo, el p-valor del test se calcula simulando con bootstrap al no haber una construcción analítica.



## 2. OBJETIVO

El objetivo principal de esta tesis es proponer una nueva metodología para realizar la comparación de la eficiencia de distintos estudios, bautizada como COMER (Comparative Efficiency Research). Este objetivo se ha desglosado en distintos objetivos específicos que han permitido alcanzar el mismo y sobre el que se han publicado distintos artículos en revistas internacionales con revisión por pares.

- El primer objetivo considerado fue evaluar el potencial de llevar a cabo la comparación de estudios de eficiencia en el ámbito español. Para ello, se participó en una revisión de los estudios de evaluación económica permitiendo analizar las deficiencias de calidad desde un punto de vista cualitativo, así como valorar la idoneidad del umbral oficioso en España de 30.000€/AVG.
- El segundo objetivo fue estudiar como incorporar la simulación a nivel de paciente en un estudio coste-efectividad de microsimulación. Permitiendo comparar las ventajas de una aproximación por microsimulación respecto modelos de Markov para el mismo problema clínico y con los mismos datos de base. Asimismo, se estudió como incorporar a un modelo de Markov basado en un ensayo clínico, las simulaciones incorporando la estructura de correlación mediante regresiones.
- El tercer objetivo fue evaluar qué distribución cópula es la más adecuada para representar los costes y efectos de las alternativas. Para ello, se analizó una base de datos de un estudio observacional en pacientes con rinitis alérgica donde se disponía de los costes directos y de la calidad de vida asociada a cada paciente.
- El cuarto objetivo fue proponer el nuevo método a partir de datos teóricos simulados con cópulas y validar que el resultado que se obtiene es coherente con el teórico. Para ello, se estudió en todos los escenarios posibles la idoneidad del método tanto para datos individuales como para datos agregados.





### 3. INFORME DEL DIRECTOR DE TESIS

La tesis doctoral consta de 4 artículos que responden a la pregunta de investigación planteada. Dicha pregunta de investigación, consistía en desarrollar un método que permitiese elaborar el metanálisis de estudios coste-efectividad.

En ese sentido el primer artículo de la tesis se llevó a cabo con la intención de poder tener una base de datos primaria sobre la que aplicar el método desarrollado. Debido a que finalmente el método requiere que se informe de la matriz de covarianzas entre la diferencia de costes y efectos en los estudios coste-efectividad, no fue posible utilizar dichos datos primarios. No obstante en dicho primer artículo se realizó un trabajo prolífico al llevar a cabo una revisión sistemática de estudios de evaluación económica españoles publicados entre el año 1990 y marzo 2009 en las bases de datos pubmed/Medline y CRD database donde se identificaron 201 resúmenes con las palabras claves teniéndose que descartar mediante revisión manual 139 estudios. Una de las novedades que se implementaron en dicho estudio fue la comparación entre los resultados de los estudios coste-efectividad y los estudios coste-utilidad, permitiendo valorar la consistencia de los resultados con distintos indicadores de eficiencia. Asimismo, se realizó la analizaron los ratios coste-efectividad/utilidad mediante estadísticos robustos (Huber's M-estimator). La aplicación de métodos estadísticos robustos en el ámbito de la evaluación económica de programas sanitarios es inexistente, de ahí la relevancia de utilizar el estimador M de Huber, generalización de los estimadores de máxima verosimilitud, que permiten describir los datos mediante una ponderación reducida de los valores atípicos. Por otra parte, se evaluó la existencia del umbral oficioso de 30.000€/años de vida ganados o 30.000€/años de vida ajustados por calidad asumido en España y se validó si dicho umbral de eficiencia ha condicionado la publicación de resultados por debajo del mismo tras su aparición.

En el segundo artículo se investigó en el seno de una evaluación económica completa el potencial de las simulaciones a nivel de paciente. En ese sentido la investigación tuvo un carácter novedoso tanto por el método (microsimulación) como por el tema abordado, la enfermedad de injerto contra huésped crónica. Cabe destacar que esta investigación ha sido la primera que se realizaba a nivel internacional sobre dicha patología. Además, debido a que esta patología es un rechazo al trasplante de médula ósea o de células madre y que incide sobre múltiples órganos, no es viable llevar a cabo un modelo de Markov como es habitual en el ámbito de la evaluación económica. Por eso en esta investigación se simuló qué le sucede a cada órgano en el paciente y se evaluó su evolución individual. Una de las ventajas que se observaron en la investigación es que al operar a nivel del individuo hacia la población sin centrarse en un individuo representativo o promedio, permite seguir la progresión de los individuos potencialmente heterogéneos acumulando al historial sus transiciones individuales los costes y los beneficios clínicos. Para la ejecución de este segundo estudio se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura con un metanálisis para identificar los órganos afectados de los pacientes con la enfermedad de injerto contra huésped crónica. Para validar la información de los artículos localizados y consensuar su adaptación al entorno español, se llevó a cabo un estudio delphi respondido por dos hematólogos eminentes en la material, el

Dr. J.A. Pérez-Simón y el Dr. J Sierra que fueron coautores del artículo. El desarrollo del modelo de microsimulación fue programando en Visual Basic for applications tanto para las simulaciones de 1er orden como para las de 2º orden. Además, se analizó probabilísticamente la incertidumbre del modelo mostrando el plano coste-efectividad y la curva de aceptabilidad a pagar, tal como indican las guías para este tipo de estudios.

En el tercer artículo se investigó cómo incorporar la correlación en las evaluaciones económicas mediante simulaciones. Para ello, se construyó un modelo de Markov basado en los resultados del ensayo clínico de azacitidina en pacientes con síndrome mielodisplásico. La eficacia de azacitidina en pacientes con síndrome mielodisplásico de alto riesgo ha sido evaluada en un ensayo clínico de fase III, internacional, multicéntrico, controlado, abierto, aleatorizado, grupo paralelo y comparativo con el objetivo de comparar el efecto de azacitidina frente a las terapias convencionales. Esto conllevó a profundizar en el tema mediante una revisión de la literatura del síndrome mielodisplásico y un delphi de 3 rondas con expertos en la patología que permitió identificar las partidas de uso de recursos más relevantes en esta patología, así como validar las medidas de calidad de vida para cada estado de salud evaluado. Con todo ello, se estimaron las probabilidades a partir de regresiones bajo distribuciones (weibull, exponencial, lognormal y log-log) teniendo que identificar la que se ajustaba mejor al problema clínico. La extrapolación de las curvas de 2 años de supervivencia para cada grupo de tratamiento se realizó mediante el método de máxima verosimilitud para construir la distribución log-normal hasta el punto de que todos los pacientes fallecen. Tanto las probabilidades de supervivencia como el abandono del tratamiento para cada grupo de tratamiento se estimaron utilizando el mismo procedimiento utilizando la información del ensayo clínico. Además, se llevó a cabo el análisis de la incertidumbre con el análisis de sensibilidad probabilístico basado en regresiones.

Derivado de la investigación llevada a cabo en el modelo de microsimulación, así como en la incorporación de la correlación en las simulaciones, se planteó la necesidad de analizar la estructura de dependencia entre costes y efectos en las simulaciones. Esto provocó el mayor estudio de las distribuciones cópulas, ya que permiten simular una estructura funcional entre dos variables aleatorias con cualquier tipo de distribución marginal. De ese modo se analizaron los datos de un estudio observacional prospectivo naturalístico de pacientes con diagnóstico de rinitis aguda donde se disponía de los valores individuales de costes y de calidad vida a partir del cuestionario SF-12 para identificar la distribución cópula que mejor se ajustaba a datos farmacoeconómicos. Para evaluar la bondad de ajuste de los datos con las Cópulas teóricas se comparó la Cópula empírica respecto la estimación paramétrica de la Cópula potencial evaluada. Las cópulas evaluadas fueron la distribución independiente, la Gaussiana, la T, la Gumbel, la Clayton, la Frank y la Plackett. La acotación de la Cópula para evaluar la bondad de ajuste se ha realizado mediante el método de inversión de la  $\tau$  de Kendall. El p-valor del test se llevó a cabo por simulación mediante bootstrap de tamaño 100 al no haber una construcción analítica.

En el cuarto artículo se ha propuesto el nuevo método para llevar a cabo una aproximación al metanálisis de los estudios coste-efectividad. Para ello, se ha desarrollado un marco teórico sobre el que realizar dicho metanálisis, proponiendo tanto la forma de agrupar la información como de testar si la nueva alternativa evaluada es coste-efectiva. Dentro del mundo de la

evaluación económica, las propuestas existentes sólo se basan en hacer revisiones sistemáticas donde se agrupan por separado la información de eficacia como de costes. Por tanto, esta propuesta de método es novedosa y permite ahondar más en área del conocimiento donde hasta la fecha sólo había aproximaciones cualitativas y no cuantitativas. Aunque el abordaje del método es desde una perspectiva frecuentista, deja suficientemente abierto el tema como para que en líneas futuras de investigación se valoren aproximaciones bayesianas e incluso incorporar métodos para valorar la heterogeneidad de los estudios o más de 2 comparadores. Para validar el método propuesto se simuló la distribución conjunta con unas distribuciones marginales teóricas para reflejar las tres situaciones posibles en las evaluaciones económicas de una nueva alternativa frente a la existente (coste-efectividad, no coste-efectividad y dominancia). Para ello, se crearon distintas muestras aleatorias con tamaños muestrales de 15 individuos a 500 individuos para cada alternativa, permitiendo validar la proporción de veces que el método concuerda con la realidad conocida. Para valorar el ajuste se analizaron con distintas tolerancias al cambio, las medidas del ratio coste-efectividad incremental, el beneficio neto monetario incremental fijando el umbral de eficiencia y la  $\tau$  de Kendall.

DIRECTOR DE TESIS:

DIRECTOR DE TESIS:

Fdo: DR. MARTÍN RÍOS ALCOLEA

Fdo: DR. ANTONIO MONLEÓN GETINO



## 4. DISCUSIÓN

La evaluación económica supone un conjunto de herramientas que tienen como finalidad examinar las consecuencias que tiene, en el corto y largo plazo, la utilización de las tecnologías sanitarias en los individuos y en la sociedad en su conjunto. Puesto que existen múltiples alternativas donde asignar dichos recursos, la evaluación económica trata de poner al alcance de los decisores del ámbito sanitario aquella información relevante desde el punto de vista de la eficiencia. Siendo la eficiencia entendida como la maximización de las ganancias en salud obtenida a partir de los recursos limitados que se tienen al alcance. De algún modo, la aplicación del COMER en los ámbitos de decisión, permitirá a los decisores trasladarse de la medicina basada en la evidencia a la evaluación basada en la evidencia. Siempre entendiendo la evidencia desde un marco completo, donde se compatibiliza tanto la evidencia clínica como la evidencia económica. Esta aproximación del metanálisis mediante el BNM se puede utilizar siempre y cuando se disponga de la matriz de covarianzas de la diferencia de costes y efectos, la media de costes y efectos de cada alternativa. En el caso de estudios clínicos con datos de pacientes y acceso a los mismos, se podrán obtener estas medidas mediante bootstrap o métodos bayesianos, y en el caso de modelos de evaluación económica se podrán obtener mediante la simulación de Montecarlo.

La notoriedad de las evaluaciones económicas a nivel nacional se pone de manifiesto en la revisión de las evaluaciones económicas realizada hasta marzo de 2009 donde se localizaron 62 estudios completos. Cabe destacar que el mayor auge se observó a partir del año 2002 (76% de los estudios publicados en el periodo de estudio) poco después de la consolidación internacional de este tipo de estudios con la aparición del NICE (Walker et al 2007), aunque realmente las primeras guías en España provienen del año 1993 (Rovira & Antoñanzas 1995; García-Altés 2001) e incluso la ley del medicamento de 1990 contemplaba el uso de la evaluación económica en la toma de decisiones. No obstante, a la evaluación económica española aún le queda el reto de internacionalizarse (58% en revistas nacionales) e incluso desvincularse de la financiación privada (90% estudios). Asimismo, en una reciente publicación independiente donde se revisaron los autores e instituciones españolas más prolíficas ponían de manifiesto que son las entidades privadas las que realizan los estudios de evaluación económica, incluyendo a D. Carlos Crespo en los autores más prolíficos (Catalá-López et al 2012).

Con la revisión se han identificado las enfermedades más estudiadas con los métodos de la evaluación económica, siendo estas las enfermedades cardiovasculares (31%), oncología (23%), enfermedades infecciosas (11%), enfermedades respiratorias (11%), tabaquismo (8%), hepatitis (6%), diabetes mellitus (5%) y trastornos musculoesqueléticos (5%). En cambio, en una reciente revisión de estudios de costes de la enfermedad en España de 2000 a 2010 se pone de manifiesto que las prioridades en las evaluaciones económicas son distintas a las necesidades de medir la carga económica de la enfermedad ya que las más prioritarias son las enfermedades del sistema nervioso (21,6%) y, en cambio, las enfermedades oncológicas ocupan la octava posición (Gisbert & Crespo 2012).

Respecto los resultados observados en la revisión, se observó que sólo el 3% de los estudios eran dominante (menores costes y una mayor eficacia que la alternativa comparada), mientras que el resto se tradujo en un coste medio por año de vida ganado de 49.529€ y una mediana de 11.490€. Cabe destacar que, se observó una gran dispersión en los resultados (desviación estándar de 183.080€). Debido a observarse grandes diferencias entre la media y la mediana, se analizó el resultado mediante estimadores robustos. Huber (1964) definió los M-estimadores como el valor que minimiza la contaminación de los datos. En ese sentido el estimador de Huber con la ponderación de 1,339 fue de 12.515€, muy próximo a la mediana observada. Asimismo, la revisión reveló que, desde 2003, el umbral no oficial (30.000€/AVG) se ha utilizado de forma explícita como una referencia en el 66% de los estudios incluidos, con medias robustas de 12.922€ por AVG y 19.605€ por AVAC, mientras que el resto de estudios mostraron medias robustas de 13.989€ por AVG y 11.104€ por AVAC.

Cabe destacar que las evaluaciones económicas en España siguen adoleciendo de un punto de vista estocástico a la hora de analizar la sensibilidad de los resultados. Tal es así que en el 58% de los estudios se evaluó la robustez de los resultados con el análisis de sensibilidad univariante, en el 15% con el análisis de sensibilidad multivariante y sólo en el 5% el análisis de sensibilidad probabilístico. Es esperable que a raíz de la propuesta de guía de evaluación económica donde se recomienda la realización del análisis de sensibilidad y además se enfatiza que siempre que sea posible se realice el análisis de sensibilidad probabilísticos, se incremente el uso de esta técnica estocástica en el ámbito español (Bastida et al 2010). Además, se detectó la inexistencia de estudios de microsimulación o estudios que evaluaran el análisis de sensibilidad incluyendo la estructura de correlación mediante regresiones en el elenco de estudios revisados. Siendo esta apreciación, el punto de partida para valorar la idoneidad de este tipo de simulaciones en dos evaluaciones económicas.

Los modelos de Markov se han convertido en el estándar de modelización de evaluación económica aunque debe ser la patología la que marque qué el tipo de modelo que es el más adecuado para representarla (Barton et al 2004). Tal es así que están en debates su uso en patologías como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica donde siempre se había utilizado (Asuksai et al 2013). De la misma forma, en esta investigación se trabajó inicialmente sobre un modelo de Markov para reflejar el tránsito de los pacientes en la enfermedad de injerto contra huésped crónica (Perez-Simon et al. 2010). Hay que tener en cuenta que en la enfermedad de injerto contra huésped, los órganos de los pacientes se puntúan según su afectación de 0 a 3 (de ninguno de afectación orgánica a afectación grave), lo que permite clasificar al paciente como (Filipovich et al 2005):

1. Leve: involucrados 1 o 2 órganos, excepto los pulmones, sin deterioro clínicamente significativo de valor, es decir, la puntuación máxima en todos los órganos afectados es 1.
2. Moderada: involucrados 3 o más órganos sin deterioro funcional (puntuación máxima 1) o al menos un órgano con participación clínicamente significativa, pero sin discapacidad grave (puntuación máxima de 2) o afectación del pulmón con puntuación de 1
3. Grave: importante discapacidad en cualquier órgano (puntuación de 3) o afectación del pulmón con puntuación de 2.

A partir de esta puntuación se evalúa la supervivencia del paciente en cada estado de salud (respuesta completa, respuesta parcial, estable o progresión) para cada tratamiento. Por consiguiente, las probabilidades de transición dependen de las características de los pacientes (órgano, grado de severidad por órgano, y la clasificación). Esto conlleva que el abordaje mediante un modelo de Markov necesitaría 1.024 estados de salud al tenerse que combinar los potenciales resultados de cada órgano para reflejar a un paciente tipo siendo en conclusión inabordable por dicho método. La contrapartida es que los modelos de microsimulación necesitan controlar el error de simulación generando un número elevado de simulaciones para minimizarlo. Asimismo, al evaluar los resultados mediante el modelo de Markov (Perez-Simon et al 2010) y el modelo de microsimulación (Crespo et al 2012), se observa que el modelo de Markov sobreestima los beneficios medidos por AVAC y los costes, aunque las conclusiones fueron similares. Esta investigación pone de manifiesto la gran utilidad de las microsimulaciones para realizar evaluaciones económicas tanto desde un punto de vista nacional como internacional.



En definitiva desde una perspectiva longitudinal, se ha mejorado la calidad de los estudios de evaluación económica al declararse más la perspectiva de la evaluación (28% revisiones previas vs 43%), al mostrarse tanto el ICER como los costes y efectos marginales (84% de los estudios), al evaluar la robustez con el uso del análisis de sensibilidad en el 97% de los estudios (30-68% estudios previos) (Oliva J et al 2002; García-Altés 2001; Rodríguez et al 2012). Queda pendiente la mayor incorporación de la estructura de correlación en los análisis de sensibilidad probabilístico, tal como se ha realizado en nuestro análisis de la enfermedad rara del síndrome mielodisplásico (Crespo et al 2013). Este tipo de aproximaciones con regresiones (Briggs et al 2006), obvia la distribución conjunta de los coste y los efectos, siendo necesario el uso de distribuciones cópulas y de esta forma, reflejar con mayor exactitud la realidad que se intenta representar. De otra forma, se estarán llevando a cabo estimaciones ineficientes desde un punto de vista estadístico, es decir, estimaciones con mayores varianzas.

Algunos autores indican que con un metanálisis de coste y de efectividad por separado puede ser suficiente para poder emitir un juicio de valor adecuado (Shemit et al 2013). No obstante, creemos que el método que hemos mostrado tiene un potencial de aplicación incluso por equipos con limitados recursos. La mera revisión sistemática y metanálisis por separados de los componentes de evaluaciones económicas no es per se una evaluación económica, ya que podría conducir a conclusiones erróneas por parte de los decisores al no poder balancear los costes con los efectos en global, ni al tener en cuenta la distribución conjunta ni medir el valor adicional de la nueva intervención respecto la actual. No obstante, la narración de las evaluaciones económicas debe ir acompañada de un metanálisis más completo como el que se ha propuesto y que no está exento de la elaboración de una nueva evaluación económica completa si con el metanálisis no se obtuviese suficiente información. Creemos que el COMER abre una puerta a continuar investigando en mayor profundidad este tipo de metanálisis con dos variables que tienen una estructura de dependencia conocida (Naveršnik & Rojnik 2012) tanto desde un punto de vista frecuentista como desde un punto de vista bayesiano (Hernández et al 2009).

#### 4.1. LIMITACIONES

La fijación del número de estudios en el COMER a su mínima expresión, siendo esta de 3 estudios, creemos que no condiciona el resultado. Asimismo, la utilización de dos

distribuciones teóricas como son la distribución lognormal para costes y la gamma para desutilidades, creemos que son suficientes para poder validar el método. Además, siendo la aproximación por Cópulas independiente de las distribuciones marginales, la selección de las distribuciones se realizó al ser las más habituales para simular dicho tipo de variables aleatorias. No obstante, cualquier interpretación que se realice sobre el método debe tener en consideración en qué ámbito ha sido implementado y validado. Además, debido a como se ha construido el método COMER el peso para aglutinar el BNM de cada evaluación está altamente relacionado con el tamaño muestral y su varianza, siendo además la única fuente del error muestral el error intra-estudio. Esto conduce a que estamos asumiendo efectos fijos sobre la estimación del COMER y que a menor tamaño muestral y mayor varianza la aportación al indicador es menor por la poca información que sustenta.

Una de las potenciales limitaciones a la aplicación del método reside en que los sistemas sanitarios de distintos países pueden generar usos de recursos distintos y por ende, costes totales medios diferentes. Es por ello, que antes de utilizar este método se tiene que valorar la transferencia de las evaluaciones económicas y homogenizar los costes (Drummond & Pang 2001; Sculpher et al 2004; Antoñanzas et al 2009). En el caso de utilizar estudios de diferentes países, potencialmente con estructura parecida de costes, se deberá homogenizar la moneda por ejemplo por dólares equivalentes así como actualizar los costes al mismo año, tal como se lleva a cabo en las comparaciones internacionales de la OMS (Tan-Torres et al 2003), la OECD (OECD 2013) o el FMI (IMF 2013).

## 4.2. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Esta tesis deja abiertos nuevas líneas de trabajo que consisten por un parte ahondar en el potencial del método COMER basado en datos agregados en vez de datos individuales de estudios coste-efectividad. Asimismo, nuestra aproximación se ha llevado a cabo fijando una distribución cópula basada en datos empíricos pudiéndose explorar para otros casos la adecuación de la misma distribución conjunta y su comportamiento a la hora de realizar el método COMER. No obstante, la modificación de la distribución cópula ya sea mediante aproximaciones teóricas o prácticas no debería hacer variar las conclusiones. Teniendo en cuenta que la aproximación realizada se basa en el BNM y desde un punto frecuentista

(efectos fijos), en futuros trabajos se puede profundizar desde un punto de vista bayesiano (efectos aleatorios), aglutinando tanto la estimación de la cópula como del método COMER.

También, la ampliación de método para más de dos comparaciones, así como la evolución para poder incorporar comparaciones indirectas o mixtas quedan para futuros proyectos ligados a la misma línea de investigación. Dicha línea de investigación tiene un carácter multidisciplinar aunque se engloba dentro del ámbito estadístico de la simulación.

### 4.3 CONCLUSIONES

La calidad de los estudios de evaluación económica ha ido en aumento en los últimos años, en parte por la aparición de propuesta metodológica para la elaboración de evaluaciones económicas (Bastida et al 2010). Lo que deja patente que la evaluación económica está siendo parte de las políticas sanitarias actuales (Puig-Junoy et al 2014), enfatizado por el momento actual de las economías a nivel mundial. No obstante, aún queda un amplio margen de mejora tanto a nivel cualitativo como cuantitativo incorporando las técnicas estadísticas más apropiadas para cada caso, según los estándares internacionales (NICE Decisions support 2014). Aunque, la aplicación del método COMER propuesto en esta tesis parece poco posible a nivel nacional, es cierto, que a nivel internacional se dispone de muchos más estudios que abordan el mismo problema clínico con tratamientos distintos y que el método puede ayudar para identificar la necesidad de llevar a cabo estudios coste-efectividad mediante modelos o a caballo de algún estudio clínico. Queda patente que disociar la distribución conjunta entre costes y efectos como se ha propuesto en el pasado (Shemit et al 2013) es una aproximación muy determinista que es contraria a la realidad estocástica. Además, obviar la distribución conjunta, está dejando de lado la estructura de correlación y por tanto, se puede estar infravalorando el resultado y emitiendo conclusiones erróneas. Asimismo, en el análisis llevado a cabo con datos de un estudio observacional de rinitis alérgica se ha podido identificar que la estructura de correlación es mucho más compleja que una correlación lineal de Pearson, sino que tiene una estructura de cópulas que es identificable con las técnicas estadísticas actuales (Fermanian 2005). La omisión del comportamiento de las variables aleatorias, es una simplificación demasiado descarada que puede obnubilar el resultado real.

En resumen, la singularidad de esta tesis consiste en proponer desde un plano teórico la idoneidad de llevar a cabo la comparación de la eficiencia mediante metanálisis, bautizado

como COMER, ya que es necesario para poder tomar decisiones basadas en la evidencia tanto desde un plano clínico como desde un plano de sostenibilidad del sistema sanitario. Además, se ha propuesto que para poder reflejar la estructura de correlación de estudios coste-efectividad se deben utilizar distribuciones cópulas, como se ha demostrado. Asimismo, se ha desarrollado una propuesta metodológica novedosa para poder llevar a cabo el COMER y que necesitará de la incorporación de la matriz de varianzas-covarianzas en los resultados de los estudios de evaluación económica para poder aplicarse. Por último y no menos importante, cabe destacar que esta tesis rompe con una dinámica de estancamiento en referencia al metanálisis de estudios coste-efectividad (Anderson 2010) abriendo una nueva línea de investigación relevante y con un gran potencial.



## 5. BIBLIOGRAFÍA

- Ades, A. E., Claxton, K., & Sculpher, M. (2006). Evidence synthesis, parameter correlation and probabilistic sensitivity analysis. *Health Economics*, 15(4), 373–81. doi:10.1002/hec.1068
- Almenar, L., Díaz, B., Quesada, A., Crespo, C., Martí, B., Mealing, S., & Daubert, C. (2013). Cost-effectiveness analysis of cardiac resynchronization therapy in patients with NYHA I and NYHA II heart failure in Spain. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 29(2), 140–6. doi:10.1017/S0266462313000123
- Anderson, R. (2010). Systematic reviews of economic evaluations: utility or futility? *Health Economics*, 19(3), 350–64. doi:10.1002/hec.1486
- Andronis, L., Barton, P., & Bryan, S. (2009). Sensitivity analysis in economic evaluation: an audit of NICE current practice and a review of its use and value in decision-making. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 13(29), iii, ix–xi, 1–61. doi:10.3310/hta13290
- Antoñanzas, F., Rodríguez-Ibeas, R., Juárez, C., Hutter, F., Lorente, R., & Pinillos, M. (2009). Transferability indices for health economic evaluations: methods and applications. *Health Economics*, 18(6), 629–43. doi:10.1002/hec.1397
- Arrospide, A., Mar, J., Vivancos-Mora, J., Rejas-Gutiérrez, J., & Caro, J. (2010). Estudio coste-efectividad del uso de dosis altas de atorvastatina en la prevención secundaria del ictus en España. *Revista de Neurología*, 51(1), 1–11.
- Asukai, Y., Baldwin, M., Fonseca, T., Gray, A., Mungapen, L., & Price, D. (2013). Improving clinical reality in chronic obstructive pulmonary disease economic modelling : development and validation of a micro-simulation approach. *PharmacoEconomics*, 31(2), 151–61. doi:10.1007/s40273-012-0016-3
- Backhouse, M. E. (2002). Use of Randomised Controlled Trials for Producing Cost-Effectiveness Evidence. *PharmacoEconomics*, 20(15), 1061–1077. doi:10.2165/00019053-200220150-00003
- Baltussen, R., Leidl, R., & Ament, A. (1999). Real World Designs in Economic Evaluation. *PharmacoEconomics*, 16(5), 449–458. doi:10.2165/00019053-199916050-00003
- Barton, P., Bryan, S., & Robinson, S. (2004). Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. *Journal of Health Services Research & Policy*, 9(2), 110–8. doi:10.1258/135581904322987535
- Bekkering, G. E., & Kleijnen, J. (2008). Procedures and methods of benefit assessments for medicines in Germany. *The European Journal of Health Economics : HEPAC : Health Economics in Prevention and Care*, 9 Suppl 1, 5–29. doi:10.1007/s10198-008-0122-5
- Black, W. C. (1990). The CE Plane: A Graphic Representation of Cost-Effectiveness. *Medical Decision Making*, 10(3), 212–214. doi:10.1177/0272989X9001000308

Blackhouse, G., Briggs, A. H., & O'Brien, B. J. (2002). A Note on the Estimation of Confidence Intervals for Cost-Effectiveness When Costs and Effects Are Censored. *Medical Decision Making*, 22(2), 173–177. doi:10.1177/0272989X0202200214

Brennan, A., Chick, S. E., & Davies, R. (2006). A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health Economics*, 15(12), 1295–310. doi:10.1002/hec.1148

Briggs, A.H., & Fenn, P. (1998). Confidence intervals or surfaces? Uncertainty on the cost-effectiveness plane. *Health Economics*, 7, 723–740. doi:10.1002/(sici)1099-1050(199812)7:8<723::aid-hec392>3.0.co;2-o

Briggs, A. H., & Gray, A. M. (1998a). Power and Sample Size Calculations for Stochastic Cost-Effectiveness Analysis. *Medical Decision Making*, 18(2), S81–S92. doi:10.1177/0272989X9801800210

Briggs, A. H., & Gray, A. M. (1998b). The distribution of health care costs and their statistical analysis for economic evaluation. *Journal of Health Services Research and Policy*, 3, 233–245.

Briggs, A. H. (1999). A Bayesian approach to stochastic cost-effectiveness analysis. *Health Economics*, 8, 257–261.

Briggs, A. H., & O'Brien, B. J. (2001). The death of cost-minimization analysis? *Health Economics*, 10(2), 179–84. doi:10.1002/hec.584

Briggs, A. H., Claxton, K., & Sculpher, M. (2006). *Decision Modelling for Health Economic Evaluation* (p. 256). Oxford university press.

Briggs, A. H., Weinstein, M. C., Fenwick, E. A. L., Karnon, J., Sculpher, M. J., & Paltiel, A. D. (2012). Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-6. *Value in Health*, 15(6), 835–42. doi:10.1016/j.jval.2012.04.014.

Brosa, M. & Crespo, C. (2004). Análisis coste-efectividad del manejo protocolizado de la dislipemia mediante atorvastatina versus práctica clínica habitual en la prevención secundaria de enfermedad cardiovascular. *Revista Española Economía de la Salud*, 3(1), 50-56.

Buxton, M. J. (2006). Economic evaluation and decision making in the UK. *PharmacoEconomics*, 24(11), 1133–1142. doi:10.2165/00019053-200624110-00009

Campbell, M. (2010). A statistician on a NICE committee. *Significance*, 7(2), 81–84. doi:10.1111/j.1740-9713.2010.00425.x

Caro, J. J. (2005). Pharmacoeconomic Analyses Using Discrete Event Simulation. *PharmacoEconomics*, 23(4), 323–332. doi:10.2165/00019053-200523040-00003

Caro, J. J., Möller, J., & Getsios, D. (2010). Discrete event simulation: the preferred technique for health economic evaluations? *Value in Health*, 13(8), 1056–60. doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00775.x

- Caro, J. J., Nord, E., Siebert, U., McGuire, A., McGregor, M., Henry, D., & Kolominsky-Rabas, P. (2010). The efficiency frontier approach to economic evaluation of health-care interventions. *Health Economics*, 19(10), 1117–27. doi:10.1002/hec.1629
- Catalá-López, F., & García-Altés, A. (2010). Evaluación económica de intervenciones sanitarias en España durante el período 1983–2008. *Revista Española de Salud*, 84, 353–369.
- Catalá-López, F., Alonso-Arroyo, A., Aleixandre-Benavent, R., Ridaio, M., Bolaños, M., García-Altés, A., & Peiró, S. (2012). Coauthorship and institutional collaborations on cost-effectiveness analyses: a systematic network analysis. *PloS One*, 7(5), e38012. doi:10.1371/journal.pone.0038012
- Chaudhary, M. A., & Stearns, S. C. (1996). Estimating confidence intervals for cost-effectiveness ratios: An example from a randomized trial. *Statistics in Medicine*, 15, 1447–1458. doi:10.1002/(SICI)1097-0258(19960715)15:13<1447::AID-SIM267>3.0.CO;2-V
- Claxton, K., Briggs, A., Buxton, M. J., Culyer, A. J., McCabe, C., Walker, S., & Sculpher, M. J. (2008). Value based pricing for NHS drugs: an opportunity not to be missed? *BMJ : British Medical Journal*, 336, 251–254. doi:10.1136/bmj.39434.500185.25
- Clement, F. M., Harris, A., Li, J. J., Yong, K., Lee, K. M., & Manns, B. J. (2009). Using effectiveness and cost-effectiveness to make drug coverage decisions: a comparison of Britain, Australia, and Canada. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 302(13), 1437–43. doi:10.1001/jama.2009.1409
- Cochrane, A. L.(1972). *Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services*. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust.
- Crespo, C., Brosa, M., Galván, J., Carbonell, J., Maymó, J., Marenco, J. L., & Rodríguez, C. (2010). Análisis farmacoeconómico de Metoject® en el tratamiento de la artritis reumatoide en España. *Reumatología Clínica*, 6(4), 203–11. doi:10.1016/j.reuma.2009.11.001
- Crespo, C., Pérez-Simón, J. A., Rodríguez, J. M., Sierra, J., & Brosa, M. (2012). Development of a population-based cost-effectiveness model of chronic graft-versus-host disease in Spain. *Clinical Therapeutics*, 34(8), 1774–87. doi:10.1016/j.clinthera.2012.06.029
- Crespo, C., Izquierdo, G., García-Ruiz, A., Granell, M., & Brosa, M. (2014). Análisis de minimización de costes entre fingolimod y natalizumab en segunda línea de tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente. *Neurología (Barcelona, Spain)*, 29(4), 210-17. doi:10.1016/j.nrl.2013.04.003
- Crespo, C., Moreno, E., Sierra, J., Serip, S., & Rubio, M. (2013). Cost-effectiveness analysis of azacitidine in the treatment of high-risk myelodysplastic syndromes in Spain. *Health Economics Review*, 3(1), 28. doi:10.1186/2191-1991-3-28
- Cuadras, C. M. (1992) Probability distributions with given multivariate marginals and given dependence structure. *Journal of Multivariate Analysis*, 42, 51-66.



Dakin, H., & Wordsworth, S. (2013). Cost-minimisation analysis versus cost-effectiveness analysis, revisited. *Health Economics*, 22(1), 22–34. doi:10.1002/hec.1812

Davis, S., Stevenson, M., Tappenden, P., Wailoo, A.J. (2014). NICE DSU Technical Support Document 15: Cost-effectiveness modelling using patient-level simulation. NICE DSU. Disponible en: <http://www.nicedsu.org.uk>

De Cock, E., Miravittles, M., González-Juanatey, J. R., & Azanza-Perea, J. R. (2007). Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura. *PharmacoEconomics Spanish Research Articles*, 4(3), 97–107. doi:10.1007/BF03320930

Delgado-Ortega, L., Lopez Sendon, J.L., Heras Fortuny, M., Carrera Hueso, F.J., Alvarez Sanz, C., López-Belmonte, J.L., Crespo, C. & Mellström, C. (2012). Análisis coste-efectividad en el largo plazo de Ticagrelor en pacientes con Síndrome Coronario Agudo (SCA) desde la perspectiva del sistema nacional de salud español. XXXII Jornadas de Economía de la Salud. Bilbao.

Dias, S., Sutton, A. J., Welton, N. J., & Ades, A. E. (2013). Evidence synthesis for decision making 6: embedding evidence synthesis in probabilistic cost-effectiveness analysis. *Medical Decision Making*, 33(5), 671–8. doi:10.1177/0272989X13487257

Diaz, W. (2012). Contribución a la dependencia y dimensionalidad en cópulas. Universidad de Barcelona. Departamento de estadística.

Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Torrance, G. W., O'Brien, B. J. & Stoddart, G. L. (2005). *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press.-05 (Vol. 3, p. 379).

Drummond, M.F., & Pang, F. (2001) Transferability of economic evaluation results. In: Drummond M, McGuire A (editors). *Economic Evaluation in Health Care: Merging Theory with Practice*. New York (NY): Oxford University Press.

Drummond, M.F., & Towse, A. (2014). Orphan drugs policies: a suitable case for treatment. *The European Journal of Health Economics : HEPAC : Health Economics in Prevention and Care*, 15(4), 335–40. doi:10.1007/s10198-014-0560-1

Drummond, M.F., Shemilt, I., Vale, L., On behalf of the Campbell and Cochrane Economic Methods group. (2013). Should The Cochrane Collaboration be producing reviews of efficiency? *The Cochrane Collaboration*.

Efron, B., & Tibshirani, R. (1986). Bootstrap Methods for Standard Errors, Confidence Intervals, and Other Measures of Statistical Accuracy: Rejoinder. *Statistical Science*, 1(1), 77–77. doi:10.1214/ss/1177013817

European Medicines Agency. Guideline on the investigation of Bioequivalence. 2010. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf).

- Fermanian, J.D. (2005). Goodness-of-fit tests for copulas. *Journal of Multivariate Analysis*, 95(1), 119–152. doi:10.1016/j.jmva.2004.07.004
- Fieller, E. C. (1954). Some Problems in Interval Estimation. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 16, 175–185. doi:10.2307/2984043
- Filipovich, A. H., Weisdorf, D., Pavletic, S., Socie, G., Wingard, J. R., Lee, S. J., & Flowers, M. E. D. (2005). National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 11(12), 945–56. doi:10.1016/j.bbmt.2005.09.004
- Gafni, A., Walter, S. D., Birch, S., & Sendi, P. (2008). An opportunity cost approach to sample size calculation in cost-effectiveness analysis. *Health Economics*, 17(1), 99–107. doi:10.1002/hec.1244
- García-Altés, A. (2001). Twenty years of health care economic analysis in Spain: are we doing well? *Health Economics*, 10(8), 715–29. doi:10.1002/hec.608
- García-Altés, A. (2013). Systematic review of economic evaluation studies: are vaccination programs efficient in Spain? *Vaccine*, 31(13), 1656–65. doi:10.1016/j.vaccine.2013.01.029
- Gardiner, J. C., Sirbu, C. M., & Rahbar, M. H. (2004). Update on statistical power and sample size assessments for cost-effectiveness studies. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 4(1), 89–98. doi:10.1586/14737167.4.1.89
- Genest, C. & MacKay, J. (1986) The joy of copulas: bivariate distributions with uniform marginals. *The American Statistician*, 40,280-283.
- George, E. P. Box, & Norman, R. (1987). *Empirical Model-Building and Response Surfaces*. Wiley Series in Probability and Statistics (Book 157). ISBN-10: 0471810339
- George, B., Harris, A., & Mitchell, A. (2001). Cost-Effectiveness Analysis and the Consistency of Decision Making. *Pharmacoeconomics*, 19(11), 1103–1109. doi:10.2165/00019053-200119110-00004
- Ghosh, M., & Berger, J. (1988). *Statistical Decision Theory and Bayesian Analysis*. *Journal of the American Statistical Association*, 83(401), 266. doi:10.2307/2288950
- Gisbert Gelonch, R. (2002). *Economía y Salud. Economía, gestión económica y evaluación económica en el ámbito sanitario*. (p. 282). Barcelona: MASSON.
- Gisbert, R., Crespo, C.(2012). Estudios del coste de la enfermedad. *Gaceta Sanitaria*, 26 Supl E1, 31.
- Groot Koerkamp, B., Hunink, M. G. M., Stijnen, T., Hammitt, J. K., Kuntz, K. M., & Weinstein, M. C. (2007). Limitations of acceptability curves for presenting uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Medical Decision Making*, 27(2), 101–11. doi:10.1177/0272989X06297394

Grosse, S. D. (2008). Assessing cost-effectiveness in healthcare: history of the \$50,000 per QALY threshold. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 8(2), 165–78. doi:10.1586/14737167.8.2.165

Haines, T., O'Brien, L., McDermott, F., Markham, D., Mitchell, D., Watterson, D., & Skinner, E. (2014). A novel research design can aid disinvestment from existing health technologies with uncertain effectiveness, cost-effectiveness, and/or safety. *Journal of Clinical Epidemiology*, 67, 144–151. doi:10.1016/j.jclinepi.2013.08.014

Health Care Insurance Board. (1999) *Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek (Guidelines for Pharmaco-Economic Research)* Amstelveen, The Netherlands: Health Care Insurance Board.

Hernández, M. A. N., Vázquez-Polo, F. J., González-Torre, F. J. G., & Bas, E. M. (2009). Complementing the net benefit approach: a new framework for Bayesian cost-effectiveness analysis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 25(4), 537–45. doi:10.1017/S0266462309990444

Hoaglin, D. C., Hawkins, N., Jansen, J. P., Scott, D. A., Itzler, R., Cappelleri, J. C., & Barrett, A. (2011). Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: Report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: Part 2. *Value in Health*, 14, 429–437. doi:10.1016/j.jval.2011.01.011

Huber, P. J. (1964). Robust Estimation of a Location Parameter. *The Annals of Mathematical Statistics*, 35(1), 73–101. doi:10.1214/aoms/1177703732

Hutter, M.-F., Rodríguez-Ibeas, R., & Antoñanzas, F. (2013). Methodological reviews of economic evaluations in health care: what do they target? *The European Journal of Health Economics : HEPAC : Health Economics in Prevention and Care*, 1–12. doi:10.1007/s10198-013-0527-7

Instituto Nacional de Estadística (INE). (2013) *Encuesta Nacional de Salud 2011-2012*. Madrid: INE-MSSI Disponible en [www.ine.es](http://www.ine.es)

International Monetary Fund (IMF). (2013). *World Economic Outlook Database (October 2013)*. IMF Disponible en: <http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2013/02/weodata/index.aspx> [Accessed January 1, 2014].

Jain, R., Grabner, M., & Onukwugha, E. (2011). Sensitivity analysis in cost-effectiveness studies: from guidelines to practice. *Pharmacoeconomics*, 29(4), 297–314. doi:10.2165/11584630-000000000-00000

Jiang, G., Wu, J., & Williams, G. R. (2000). Fieller's Interval and the Bootstrap-Fieller Interval for the Incremental Cost-Effectiveness Ratio. *Health Services and Outcomes Research Methodology*, 1(3-4), 291–303. doi:10.1023/A:1011499328061

Karnon, J. (2003). Alternative decision modelling techniques for the evaluation of health care technologies: Markov processes versus discrete event simulation. *Health Economics*, 12(10), 837–48. doi:10.1002/hecl.770

- Lauer, M. S., & Collins, F. S. (2010). Using science to improve the nation's health system: NIH's commitment to comparative effectiveness research. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 303(21), 2182–3. doi:10.1001/jama.2010.726.
- Laupacis, A., Feeny, D., Detsky, A. S., & Tugwell, P. X. (1998). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *CMAJ : Canadian Medical Association Journal*, 352(9131), 837–853. doi:10.1016/S0140-6736(98)07019-6
- Lete, I., Cristóbal, I., Febrer, L., Crespo, C., Arbat, A., Hernández, F. J., & Brosa, M. (2011). Economic evaluation of the levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysfunctional uterine bleeding in Spain. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 154(1), 71–80. doi:10.1016/j.ejogrb.2010.08.019
- Llorens, P., Moreu, J., Pérez-Alcántara, F., Rodríguez, J. M., & Crespo, C. (2012). Evaluación económica de la determinación del péptido natriurético cerebral n-terminal (NT-proBNP) en pacientes con disnea en los servicios de urgencias españoles. *Revista Del Laboratorio Clínico*, 5(4), 155–164. doi:10.1016/j.labcli.2012.04.001
- López Bastida, J., Oliva, J., Antoñanzas, F., García-Altés, A., Gisbert, R., Mar, J., & Puig-Junoy, J. (2010). Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gaceta Sanitaria / S.E.S.P.A.S*, 24(2), 154–70. doi:10.1016/j.gaceta.2009.07.011
- Löthgren, M., & Zethraeus, N. (2000). Definition, interpretation and calculation of cost-effectiveness acceptability curves. *Health Economics*, 9(7), 623–30. doi:10.1002/1099-1050(200010)9:7<623::AID-HEC539>3.0.CO;2-V
- Lu, G., & Ades, A. E. (2004). Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 23(20), 3105–24. doi:10.1002/sim.1875
- Luce, B. R., & Simpson, K. (1995). Methods of cost-effectiveness analysis: areas of consensus and debate. *Clinical Therapeutics*, 17(1), 109–125. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6VRS-445RGJ3-D/2/eccdcac914df60003c08263af47efeb7f>
- Mapel, D. W., & Roberts, M. H. (2012). New clinical insights into chronic obstructive pulmonary disease and their implications for pharmacoeconomic analyses. *Pharmacoeconomics*, 30(10), 869–85. doi:10.2165/11633330-000000000-00000
- Mar, J., Arrospide, A., Begiristain, J. M., Larrañaga, I., Elosegui, E., & Oliva-Moreno, J. (2011). The impact of acquired brain damage in terms of epidemiology, economics and loss in quality of life. *BMC Neurology*, 11, 46. doi:10.1186/1471-2377-11-46
- Mihaylova, B., Briggs, A. H., O'Hagan, A., & Thompson, S. G. (2011). Review of statistical methods for analysing healthcare resources and costs. *Health Economics*, 20(8), 897–916. doi:10.1002/hec.1653.

- Moreu, J., Cequier, A., Brosa, M., Rodríguez, J. M., Crespo, C., Hernández, J. M., & Brasseur, P. (2009). Evaluación económica e impacto presupuestario del stent recubierto Endeavor® en España. *Gaceta Sanitaria / S.E.S.P.A.S*, 23(6), 540–7. doi:10.1016/j.gaceta.2009.05.007
- Mullol, J., Crespo, C., Carré, C., & Brosa, M. (2013). Pharmacoeconomics of Cyclamen europaeum in the management of acute rhinosinusitis. *The Laryngoscope*, 123(11), 2620–5. doi:10.1002/lary.24167
- Murteira, J. M. R., & Lourenço, O. D. (2007). Health Care Utilization and Self-Assessed Health: Specification of Bivariate Models Using Copulas. HEDG Working Paper 07/27 ISSN 1751-1976 Disponible en: [http://www.york.ac.uk/res/herc/documents/wp/07\\_27.pdf](http://www.york.ac.uk/res/herc/documents/wp/07_27.pdf)
- Naveršnik, K., & Rojnik, K. (2012). Handling input correlations in pharmacoeconomic models. *Value in Health*, 15(3), 540–9. doi:10.1016/j.jval.2011.12.008
- Negrín, M. A., & Vázquez-Polo, F. J. (2006). Bayesian cost-effectiveness analysis with two measures of effectiveness: the cost-effectiveness acceptability plane. *Health Economics*, 15(4), 363–72. doi:10.1002/hec.1056
- Nelsen, R. B. (2006). *An Introduction to Copulas*, 2nd ed. Springer, New York.
- Neumann, P. J., Fang, C.-H., & Cohen, J. T. (2009). 30 years of pharmaceutical cost-utility analyses: growth, diversity and methodological improvement. *PharmacoEconomics*, 27(10), 861–72. doi:10.2165/11312720-000000000-00000
- NICE Decision Support Unit.(2014). Guide to the methods of technology appraisal. NICE. Disponible en : <http://www.nicedsu.org.uk/>
- Nixon, J. (2001). Summarising economic evaluations in systematic reviews: a new approach. *BMJ*, 322(7302), 1596–1598. doi:10.1136/bmj.322.7302.1596
- O'Brien, B. (1996). Economic evaluation of pharmaceuticals. Frankenstein's monster or vampire of trials? *Med Care*, 34(12 Suppl), DS99–108.
- O'Sullivan, A. K., Thompson, D., & Drummond, M. F. (2005). Collection of health-economic data alongside clinical trials: is there a future for piggyback evaluations? *Value in Health*, 8(1), 67–79. doi:10.1111/j.1524-4733.2005.03065.x
- Oliva, J., Antoñanzas, F., & Rivero-Arias, O. (2008). Evaluación económica y toma de decisiones en salud. El papel de la evaluación económica en la adopción y la difusión de tecnologías sanitarias. Informe SESPAS 2008. *Gaceta Sanitaria*, 22, 137–142. doi:10.1016/S0213-9111(08)76085-0
- Oliva, J., Del Llano, J., & Sacristán, J. A. (2002). Análisis de las evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias realizadas en España en la década 1990-2000. *Gaceta Sanitaria / S.E.S.P.A.S*, 16 Suppl 2, 2–11.
- Organisation for Economic Co-operation and Development. (2013). Purchasing Power Parities for GDP dataset (1960-2012). Disponible en: [http://stats.oecd.org/Index.aspx?datasetcode=SNA\\_TABLE4#](http://stats.oecd.org/Index.aspx?datasetcode=SNA_TABLE4#) [Citado enero 2014].

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2014). Constitución de la Organización Mundial de la Salud.[Citado en Enero 2014] Disponible en <http://www.who.int/governance/eb/constitution/es/>

Owens, D. K., Shachter, R. D., & Nease, R. F. (1997). Representation and Analysis of Medical Decision Problems with Influence Diagrams. *Medical Decision Making*, 17(3), 241–262. doi:10.1177/0272989X9701700301

Oxford Centre for Evidence Based Medicine (CEBM). (2009). Levels of Evidence. CEBM [Citado Enero 2014] Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.

Pérez-Simón, J. A., Sierra, J., Crespo, C., Rodríguez, J. M., & Brosa, M. (2010). A simulation modelling approach to quantify the cost-effectiveness of extra-corporeal photopheresis in chronic graft versus host disease (cGvHD) in Spain. *Value in health*, 13(7), A265.

PHARMAC. (2007). Prescription for Pharmacoeconomic Analysis: Methods for Cost-Utility Analysis. Auckland, NZ: PHARMAC.

Pichon-Riviere, A., Augustovski, F., Bardach, A., & Colantonio, L. (2011). Development and validation of a microsimulation economic model to evaluate the disease burden associated with smoking and the cost-effectiveness of tobacco control interventions in Latin America. *Value in Health*, 14(5 Suppl 1), S51–9. doi:10.1016/j.jval.2011.05.010

Pitman, R., Fisman, D., Zaric, G. S., Postma, M., Kretzschmar, M., Edmunds, J., & Brisson, M. (2012). Dynamic transmission modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-5. *Value in Health*, 15(6), 828–34. doi:10.1016/j.jval.2012.06.011

Polsky, D., Glick, H. A., Willke, R., & Schulman, K. (1997). Confidence intervals for cost-effectiveness ratios: a comparison of four methods. *Health Economics*, 6(3), 243–52. doi:10.1002/(SICI)1099-1050(199705)6:3<243::AID-HEC269>3.0.CO;2-Z

Pradas Velasco, R., Villar, F. A., & Mar, J. (2009). Modelos matemáticos para la evaluación económica: los modelos dinámicos basados en ecuaciones diferenciales. *Gaceta Sanitaria / S.E.S.P.A.S*, 23(5), 473–8. doi:10.1016/j.gaceta.2008.12.007

Puig-Junoy, J. (2011). ¿Recortar o desinvertir?, *Economía y Salud*, AES, 2.

Puig-Junoy, J., & Peiró, S. (2009). De la utilidad de los medicamentos al valor terapéutico añadido y a la relación coste-efectividad incremental. *Revista Española de Salud Pública*, 83(1), 59–70. doi:10.1590/S1135-57272009000100005

Puig-Junoy, J., Oliva, J., Trapero, M., Abellán, J.M., Brosa, M. et al. (2014) Guía y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario de medicamentos en el ámbito del CatSalut. Servei Català de la Salut (CatSalut). Disponible en [http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/Proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/farmaeconomica/CAEIP/GAEIP\\_PUBLICA\\_CASTELLANO\\_12\\_03\\_14\\_CATSALUT.pdf](http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/Proveidors_professionals/medicaments_farmacia/farmaeconomica/CAEIP/GAEIP_PUBLICA_CASTELLANO_12_03_14_CATSALUT.pdf)

Puig-Junoy, J., Pinto Prades, J. L., & Ortún Rubio, V. (2001). El análisis coste-beneficio en sanidad. *Atención Primaria*, 27, 422–7.

Quinn, C. (2003). Improving precision in cost-effectiveness analysis using copulas. HEDG Working Paper 07/23 October ISSN 1751-1976 Disponible en: [http://www.york.ac.uk/res/herc/documents/wp/07\\_23.pdf](http://www.york.ac.uk/res/herc/documents/wp/07_23.pdf)

Quinn, C. (2005). Generalisable regression methods for costeffectiveness using copulas. HEDG Working Paper 05/13 November ISSN 1751-1976 Disponible en: [http://www.york.ac.uk/res/herc/documents/wp/05\\_13.pdf](http://www.york.ac.uk/res/herc/documents/wp/05_13.pdf)

Raftery, J. (2006). Review of NICE's recommendations, 1999-2005. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 332(7552), 1266–8. doi:10.1136/bmj.332.7552.1266

Riedel, R., Repschläger, U., Griebenow, R., Breikopf, S., Schmidt, S., & Guhl, A. (2013). International standards for health economic evaluation with a focus on the German approach. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 38(4), 277–85. doi:10.1111/jcpt.12043

Roberts, M., Russell, L. B., Paltiel, A. D., Chambers, M., McEwan, P., & Krahn, M. (2012). Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-2. *Medical Decision Making*, 32(5), 678–89. doi:10.1177/0272989X12454941

Rodríguez Barrios, J. M., Paz, S., Lizan, L., & Gonzalez, P. (2011). The use of quality-adjusted life-years in the economic evaluation of health technologies in Spain: a review of the 1990-2009 literature. *Value in Health*, 14(4), 458–64. doi:10.1016/j.jval.2010.10.039

Rodríguez Barrios, J. M., Pérez Alcántara, F., Crespo Palomo, C., González García, P., Antón De Las Heras, E., & Brosa Riestra, M. (2012). The use of cost per life year gained as a measurement of cost-effectiveness in Spain: a systematic review of recent publications. *The European Journal of Health Economics : HEPAC : Health Economics in Prevention and Care*, 13(6), 723–40. doi:10.1007/s10198-011-0326-y

Rodríguez Barrios, J. M., Serrano, D., Monleón, T., & Caro, J. (2008). Los modelos de simulación de eventos discretos en la evaluación económica de tecnologías y productos sanitarios. *Gaceta Sanitaria / S.E.S.P.A.S*, 22, 151–61. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18420015>

Rodríguez Sánchez, C. A., Alegre, A., Cassinello, J., Gutiérrez, L., Crespo, C., Villacampa, A., & Walter, E. (2013). Coste-efectividad del tratamiento de la anemia inducida por quimioterapia con agentes estimuladores de la eritropoyesis. *PharmacoEconomics Spanish Research Articles*. doi:10.1007/s40277-013-0020-9

Rovira, J., & Antoñanzas, F. (1995). Economic analysis of health technologies and programmes. A Spanish proposal for methodological standardisation. *Pharmacoeconomics*, 8(3), 245–252.

Sacristán, J. A., Oliva, J., Del Llano, J., Prieto, L., & Pinto, J. L. (2002). ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gaceta Sanitaria*, 16(4), 334–343. doi:10.1016/S0213-9111(02)71933-X

- Sacristán, J., Ortún, V., Rovira, J., Prieto, L., & García-Alonso, F. (2004). Evaluación económica en medicina. *Medicina Clínica*, 122(10), 379–382. doi:10.1157/13059336
- Sánchez Iriso, E. & Cabasés Hita, J.M. (2008). Diferencias en la valoración de estados de salud auto-percibidos entre siete países. *Gaceta Sanitaria*, 22 (supl 2), 31.
- Saramago, P., Manca, A., & Sutton, A. J. (2012). Deriving input parameters for cost-effectiveness modeling: taxonomy of data types and approaches to their statistical synthesis. *Value in Health*, 15(5), 639–49. doi:10.1016/j.jval.2012.02.009.
- Sculpher, M. J., Pang, F. S., Manca, A., Drummond, M. F., Golder, S., Urdahl, H., & Eastwood, A. (2004). Generalisability in economic evaluation studies in healthcare: a review and case studies. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 8(49), iii–iv, 1–192. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15544708>
- Shemilt, I., McDaid, D., Marsh, K., Henderson, C., Bertranou, E., Mallander, J., & Vale, L. (2013). Issues in the incorporation of economic perspectives and evidence into Cochrane reviews. *Systematic Reviews*, 2, 83. doi:10.1186/2046-4053-2-83
- Shemilt, I., Mugford, M., Byford, S., Drummond, M., Eisenstein, E., Knapp, M., et al. (2011) Chapter 15: Incorporating economics evidence. In: Higgins JPT, Green S (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011)*. The Cochrane Collaboration. Disponible en [handbook.cochrane.org](http://handbook.cochrane.org).
- Signorovitch, J. E., Sikirica, V., Erder, M. H., Xie, J., Lu, M., Hodgkins, P. S., & Wu, E. Q. (2012). Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value in Health*, 15(6), 940–7. doi:10.1016/j.jval.2012.05.004
- Simoens, S. (2011). Biosimilar medicines and cost-effectiveness. *ClinicoEconomics and Outcomes Research : CEOR*, 3, 29–36. doi:10.2147/CEOR.S12494
- Simoens, S., Picavet, E., Doms, M., Cassiman, D., & Morel, T. (2013). Cost-effectiveness assessment of orphan drugs: a scientific and political conundrum. *Applied Health Economics and Health Policy*, 11(1), 1–3. doi:10.1007/s40258-012-0004-y
- Simpson, K. N., Strassburger, A., Jones, W. J., Dietz, B., & Rajagopalan, R. (2009). Comparison of Markov model and discrete-event simulation techniques for HIV. *PharmacoEconomics*, 27(2), 159–65. doi:10.2165/00019053-200927020-00006
- Sklar, A. (1959), “Fonctions de Répartition à n Dimensions et Leurs Marges”, *Publications de l’Institut de Statistique de l’Université de Paris*, 8, 229-231.
- Smith, M. (2003), “Modeling Selectivity Using Archimedean Copulas”, *Econometrics Journal*, 6, 99-123.
- Snapinn, S., & Jiang, Q. (2011). Indirect comparisons in the comparative efficacy and non-inferiority settings. *Pharmaceutical Statistics*, 10(5), 420–6. doi:10.1002/pst.509



- Soto, J. (1999). Evaluación económica de medicamentos perspectiva de la industria farmacéutica en nuestro país. *Atención Farmacéutica: European Journal of Clinical Pharmacy*, 1(6), 600–608.
- Sutton, A., Ades, A. E., Cooper, N., & Abrams, K. (2008). Use of Indirect and Mixed Treatment Comparisons for Technology Assessment. *PharmacoEconomics*, 26(9), 753–767. doi:10.2165/00019053-200826090-00006
- Tan-Torres, E.T., Baltussen, R., Adam, T., Hutubessy, R., Acharya, A., Evans, Db., & Murray, Cjl. (2003) Making choices in health: who guide to cost-effectiveness analysis. Geneva: World Health Organization Disponible en: [http://www.who.int/entity/choice/publications/p\\_2003\\_generalised\\_cea.pdf](http://www.who.int/entity/choice/publications/p_2003_generalised_cea.pdf). [Accessed January 1, 2014].
- Thokala, P., & Duenas, A. (2012). Multiple criteria decision analysis for health technology assessment. *Value in Health*, 15, 1172–1181. doi:10.1016/j.jval.2012.06.015
- Thorlund, K., & Mills, E. J. (2012). Sample size and power considerations in network meta-analysis. *Systematic Reviews*, 1, 41. doi:10.1186/2046-4053-1-41
- Torrance, G. W. (1986). Measurement of health state utilities for economic appraisal. *Journal of Health Economics*, 5(1), 1–30. doi:10.1016/0167-6296(86)90020-2
- Treur, M., Baca, E., Bobes, J., Cañas, F., Salvador, L., Gonzalez, B., & Heeg, B. (2012). The cost-effectiveness of paliperidone extended release in Spain. *Journal of Medical Economics*, 15 Suppl 1, 26–34. doi:10.3111/13696998.2012.734884
- Tunis, S. R., Stryer, D. B., & Clancy, C. M. (2003). Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 290(12), 1624–32. doi:10.1001/jama.290.12.1624
- Van Hout, B. A., Al, M. J., Gordon, G. S., & Rutten, F. F. H. (1994). Costs, effects and C/E-ratios alongside a clinical trial. *Health Economics*, 3(5), 309–319. doi:10.1002/hec.4730030505
- Van Walraven, C. (2010). Individual patient meta-analysis-rewards and challenges. *Journal of Clinical Epidemiology*, 63(3), 235–7. doi:10.1016/j.jclinepi.2009.04.001
- Walker, S., Palmer, S., Sculpher, M. (2007) The role of NICE technology appraisal in NHS rationing. *British Medical Bulletin*, 81–82, 51–64.
- Weinstein, M. C., O'Brien, B., Hornberger, J., Jackson, J., Johannesson, M., McCabe, C., & Luce, B. R. (2003). Principles of Good Practice for Decision Analytic Modeling in Health-Care Evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Modeling Studies. *Value in Health*, 6(1), 9–17. doi:10.1046/j.1524-4733.2003.00234.x
- Willan, A. R. (2011). Sample size determination for cost-effectiveness trials. *PharmacoEconomics*, 29(11), 933–49. doi:10.2165/11587130-000000000-00000
- Willan, A. R., & Briggs, A. H. (2006). *Statistical Analysis of Cost-effectiveness Data*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. doi:10.1002/0470856289

Williams, A. (1990). EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*, 16(3), 199–208. doi:10.1016/0168-8510(90)90421-9

Yan, J. (2007). Enjoy the Joy of Copulas: With a Package copula. *Journal of Statistical Software*, 21, 1–21. Disponible en <http://www.jstatsoft.org/v21/i04>

Zethraeus, N., Johannesson, M., Jönsson, B., Löthgren, M., & Tambour, M. (2003). Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. *Pharmacoeconomics*, 21(1), 39–48. doi:10.2165/00019053-200321010-00003



## 6. PUBLICACIONES

En esta sección se incluye los artículos que configuran la tesis doctoral tal como están publicados, así como un resumen de los mismos.

El factor de impacto de los artículos son:

Tabla 5. Factor de impacto de los artículos

	REVISTA	CATEGORÍA	FACTOR DE IMPACTO (2012)	CUARTIL
Artículo 1: Rodríguez 2012	The European Journal of Health Economics	Economía	<b>2,095</b>	Q1 (40/333)
		Política sanitaria y servicios	<b>2,095</b>	Q2 (20/67)
Artículo 2: Crespo 2012	Clinical Therapeutics	Farmacología y farmacia	<b>2,230</b>	Q2 (129/261)
Artículo 3: Crespo 2013	Health Economics Review*	Informática de la salud	Aún no dispone de factor de impacto al editarse desde agosto 2011	
Artículo 4: Crespo 2014**	BMC Medical research Methodology*	Ciencias de la salud y servicios	<b>2,211</b>	Q2 (25/83)

\*Revistas Open Access \*\*En revisión por la revista

Artículo 1: Rodríguez Barrios, J. M., Pérez Alcántara, F., Crespo Palomo, C., González García, P., Antón De Las Heras, E., & Brosa Riestra, M. (2012). The use of cost per life year gained as a measurement of cost-effectiveness in Spain: a systematic review of recent publications. The European Journal of Health Economics : HEPAC : Health Economics in Prevention and Care, 13(6), 723–40. doi:10.1007/s10198-011-0326-y

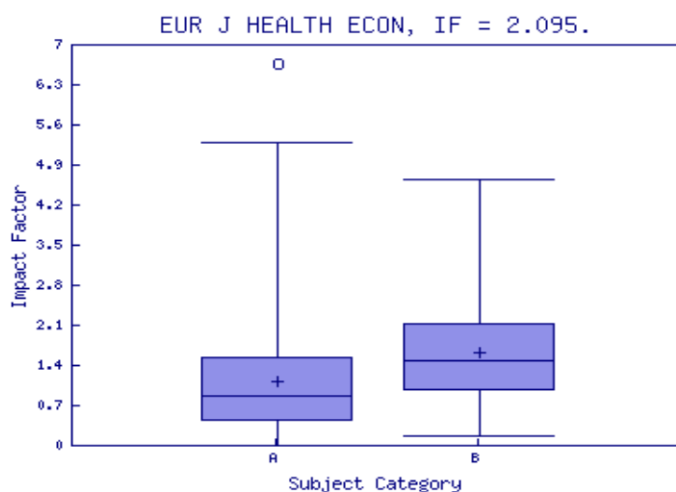
El primer artículo se realizó en coautoría con el Dr. J.M. Rodríguez Barrios, D. F. Pérez-Alcántara, Dña. P. González García, D. E. Antón de las Heras y D. M. Brosa Riestra. El trabajo realizado por el doctorando fue realizar la revisión sistemática conjuntamente con D. F. Pérez-Alcántara, D. M. Brosa Riestra y el Dr. J.M. Rodríguez Barrios, llevando a cabo el análisis más cuantitativo del mismo. Entre las aportaciones específicas del doctorando Carlos Crespo se encuentra la comparación entre los resultados de los estudios coste-efectividad y los estudios coste-utilidad, así como la utilización de estadísticos robustos (Huber's M-estimator) para describir los resultados de los ratios coste-efectividad/utilidad incrementales.

Este primer artículo ha formado parte de la tesis doctoral del Dr. J.M. Rodríguez Barrios defendida en octubre de 2013 dentro del departamento de medicina preventiva y salud pública e inmunología y microbiología médicas de la Universidad Rey Juan Carlos.

El artículo se ha publicado en la revista *European Journal of Health Economics* (ISSN 1618-7598) que es una revista de alto nivel científico que al mismo tiempo tiene una orientación práctica teniendo en cuenta los requisitos de los sistemas de salud. El consejo científico de líderes de opinión internacional garantiza la alta calidad, publicaciones revisadas por pares, así como artículos con enfoques pragmáticos en el campo de la Economía de la Salud. El Editor jefe es el Dr. J. Matthias Graf von der Schulenburg del Institute for Risk and Insurance de la Universidad de Leibniz en Hannover (Alemania) y el director gerente es el Dr. Wolfgang Greiner del departamento de salud pública de la Universidad de Bielefeld (Alemania). Entre el consejo editorial se incluye al economista de la salud español el Dr. Fernando Antoñanzas de la Universidad de la Rioja, al Dr. Michael Drummond de la Universidad de York (Reino Unido) y al Dr. Bengt Jönsson del departamento de economía de la Stockholm School of Economics de Suecia, entre otros profesores.

La revista *European Journal of Health Economics* está clasificada dentro de la categoría de “Economía” y “Política sanitaria y servicios”. El factor de impacto en el año 2012 fue de 2,095 según el Journal Citation Report de ISI Web of Knowledge situándola en el primer cuartil (40/333) en la categoría de “Economía” y en el segundo cuartil (20/67) en la categoría de “Política sanitaria y servicios”.

Figura 15: Factor de impacto *European Journal of Health Economics*



A: Economía; B: Política sanitaria y servicios

Para la clasificación SCImago Journal Rank (SJR) la revista *European Journal of Health Economics* está clasificada dentro de la categoría de “Medicina (miscelánea)” situándola como revista de primer cuartil (234/1583) al mostrar un factor de impacto SJR de 0,670.

Artículo 2: Crespo, C., Pérez-Simón, J. A., Rodríguez, J. M., Sierra, J., & Brosa, M. (2012). Development of a population-based cost-effectiveness model of chronic graft-versus-host disease in Spain. *Clinical Therapeutics*, 34(8), 1774–87. doi:10.1016/j.clinthera.2012.06.029

El segundo artículo se realizó en coautoría con el Dr. J.A. Pérez-Simón, Dr. J.M. Rodríguez Barrios, Dr. J Sierra y D.M. Brosa Riestra. Los resultados preliminares fueron presentado por el doctorando en el congreso realizado en Praga (República Checa) en el año 2010 por la sociedad científica ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) aunque como modelo de Markov. Posterior se presentó en el congreso de la European Bone and Narrow Transplantation realizado en París (Francia) en el año 2011 pero como modelo de microsimulación y publicado en el libro de abstracts (Bone Narrow Transplantation).

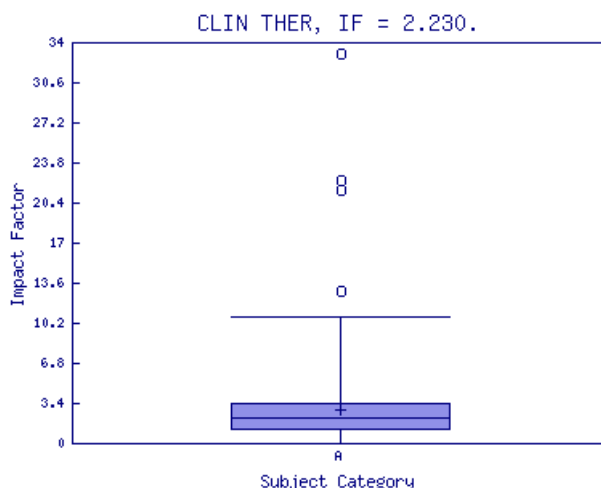
El artículo se ha publicado en la revista *Clinical Therapeutics* (ISSN 0149-2918) que se dedica a la difusión de información fiable y a la evolución derivada de la evidencia de la farmacología clínica y otros enfoques terapéuticos para audiencia científica y médica internacional que trabaja en investigación, la academia y la aplicación a la práctica clínica. Este objetivo es especialmente importante en una época de armonización y globalización del desarrollo de fármacos. *Clinical Therapeutics* se esfuerza por lograr su misión proporcionando la revisión por pares, la rápida publicación de los últimos desarrollos en medicamentos, así como los artículos de revisión en profundidad sobre agentes específicos, estrategias de tratamiento, y los estados de salud. Los artículos que aparecen en *Clinical Therapeutics* son indexados por todas las principales bases de datos de resúmenes biomédicas.

Los artículos publicados en *Clinical Therapeutics* van desde estudios fundamentales que exploran nuevas moléculas en grandes ensayos multicéntricos a explorar nuevas indicaciones de los agentes autorizados. Además, los informes donde se evalúa la seguridad de medicamentos y la tolerancia en todas las fases de desarrollo, nuevas vías de administración y nueva formulación, farmacocinética, biodisponibilidad, bioequivalencia y biosimilitud, y cambios en las directrices y normas de la práctica, son todas de interés para su publicación. Más allá de la clínica, *Clinical Therapeutics* busca informes que examine las implicaciones del mundo real de la terapéutica: tales como los estudios de efectividad y estudios farmacoeconómicos.

El consejo científico internacional de líderes de opinión garantiza la alta calidad, publicaciones revisadas por pares, así como artículos con enfoques pragmáticos en el campo de la Economía de la Salud. El Editor jefe es el Dr. Richard I. Shader del Tufts University School of Medicine en Boston (USA) y Editor emérito es el Dr. Philip D. Walson de la Georg-August Universität Göttingen (Alemania). El consejo editorial para los temas de farmacoeconomía, resultados en salud y política sanitaria lo constituyen el Dr. Cheryl Coon de la Adelphi Values en Boston (USA) y el Dr. Denys T. Lau de la University of Illinois de Chicago (USA).

La revista *Clinical Therapeutics* está clasificada dentro de la categoría de “Farmacología y farmacia”. El factor de impacto en el año 2012 fue de 2,230 según el Journal Citation Report de ISI Web of Knowledge situándola en el segundo cuartil (129/261) para la categoría de “Farmacología y farmacia”.

Figura 16: Factor de impacto Clinical Therapeutics



A: Farmacología y farmacia

Para la clasificación SCImago Journal Rank (SJR) la revista Clinical Therapeutics está clasificada dentro de la categoría de “Farmacología” situándola como revista de segundo cuartil (61/221) al mostrar un factor de impacto SJR de 0,801.

Artículo 3: Crespo, C., Moreno, E., Sierra, J., Serip, S., & Rubio, M. (2013). Cost-effectiveness analysis of azacitidine in the treatment of high-risk myelodysplastic syndromes in Spain. Health Economics Review, 3(1), 28. doi:10.1186/2191-1991-3-28

El tercer artículo se realizó en coautoría con la Dra. E Moreno, el Dr. J. Sierra, Dña. S. Serip y Dña. M Rubio. Los resultados fueron presentados como comunicación oral en el 57º congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria realizado en Bilbao en el año 2013 y publicado en el libro de comunicaciones.

El artículo se ha publicado en la revista Health Economics Review (ISSN 2191-1991) que es una revista on-line de acceso abierto con revisión por pares publicada bajo la marca SpringerOpen. Es una nueva revista internacional (agosto 2011) que cubre todos los campos de la Economía de la Salud que está indexada en DOAJ, Google Scholar, OCLC, PubMed, PubMed Central, Research Papers in Economics, Scirus and Summon by Serial Solutions. Entre su contenido se incluye un amplio rango de estudios teóricos de alta calidad, estudios empíricos y el análisis de políticas sanitarias con foco en la economía de la salud. El alcance de Health Economics Review incluye los estudios macro/microeconómicos de la financiación de los sistemas sanitarios, seguros sanitarios y reembolso, así como la evaluación económica, la investigación de los servicios sanitarios y el análisis de políticas sanitarias.

El Editor jefe es el Dr. J.-Matthias Graf von der Schulenburg del Leibniz University Hannover (Alemania) y Editor gerente es el Dr. Sebastian Braun del Leibniz University Hannover (Alemania). En el consejo editorial lo constituyen reconocidos expertos internacionales en economía de la salud como son el Dr. Mark J Sculpher de la University of York (Reino Unido), el Dr. Pano Kanovas de la London School of Economics (Reino Unido) y los expertos nacionales

como el Dr. Fernando Antoñanzas de la Universidad de la Rioja y el Dr. Guillem López-Casasnovas de la Universitat Pompeu Fabra de Barcelona.

Springer Open es la nueva serie de revistas de acceso abierto que cubren todas las disciplinas de Springer. Las revistas Springer Open son completamente e inmediatamente de acceso abierto, publicando bajo licencia Creative Commons Attribution. Esto hace que sea fácil para los autores cumplir plenamente con el mandato de acceso abierto y conservar los derechos de autor. Las revistas Springer Open combinan el acceso abierto y la experiencia de Springer en la entrega de alta calidad y rápidas publicaciones, desde los sistemas de presentación en línea y la revisión por pares en profundidad, al proceso de producción eficiente.

SpringerOpen está trabajando con Thomson Reuters (ISI) para obtener la clasificación en la categoría informática de la salud de los artículos publicados en Health Economics Review.

Artículo 4: Crespo C, Monleón A, Díaz W, Ríos M. (2014) Comparative Efficiency Research (COMER): Meta-Analysis of Cost-Effectiveness Studies. BMC Med Res Methodol.

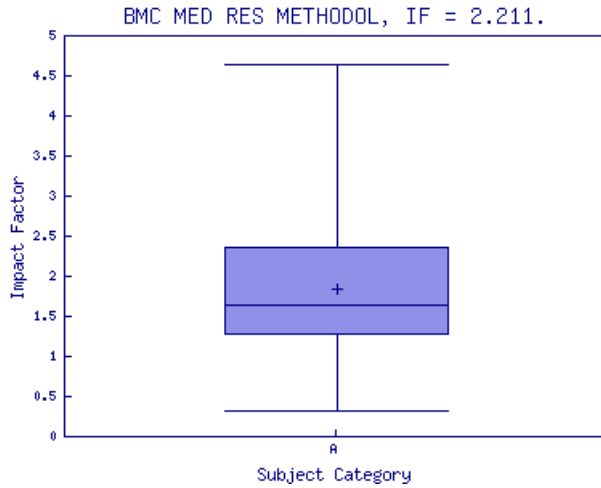
El cuarto artículo se realizó en coautoría con los co-directores y con el Dr. W. Díaz. Los resultados preliminares fueron presentados en el congreso realizado en Dublín (Irlanda) en el año 2013 por la sociedad científica ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) y publicado en el libro de abstracts (Value in Health).

El cuarto artículo se ha enviado para publicación en la revista BMC Medical research Methodology (ISSN: 1471-2288). BMC Medical research Methodology es una revista open access con revisión por pares que tiene como objetivo principal promover artículos metodológicos en el de las investigaciones en el ámbito de la salud. Los artículos de los que se nutre la revista son principalmente sobre metodología de la investigación epidemiológica, los ensayos clínicos y revisión sistemática/ metanálisis, al igual que de estudios empíricos donde se evalúa la selección del método y los resultados del estudio. BMC Medical Research Methodology es parte de la serie del BMC, que publica revistas de temas específicos centrados en las necesidades de las comunidades de investigación en todas las áreas de la biología y la medicina.

La revista BMC Medical research Methodology está clasificada dentro de la categoría de "Ciencias de la salud y servicios". El factor de impacto en el año 2012 fue de 2,211 según el Journal Citation Report de ISI Web of Knowledge situándola en el segundo cuartil (25/83).



Figura 17: Factor de impacto BMC Medical research Methodology



A: Ciencias de la salud y servicios

Para la clasificación SCImago Journal Rank (SJR) la revista BMC Medical research Methodology está clasificada dentro de la categoría de “Epidemiology” situándola como revista de segundo cuartil (18/53) al mostrar un factor de impacto SJR de 1,102.

DIRECTOR DE TESIS:

DIRECTOR DE TESIS:

Fdo: DR. MARTÍN RÍOS ALCOLEA

Fdo: DR. ANTONIO MONLEÓN GETINO

## 6.1. THE USE OF COST PER LIFE YEAR GAINED AS A MEASUREMENT OF COST-EFFECTIVENESS IN SPAIN: A SYSTEMATIC REVIEW OF RECENT PUBLICATIONS

Rodríguez Barrios, J. M., Pérez Alcántara, F., Crespo Palomo, C., González García, P., Antón De Las Heras, E., & Brosa Riestra, M. (2012). The use of cost per life year gained as a measurement of cost-effectiveness in Spain: a systematic review of recent publications. *The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care*, 13(6), 723–40. doi:10.1007/s10198-011-0326-y

### RESUMEN:

#### Objetivo:

El objetivo de este estudio fue evaluar cuáles son las características metodológicas de los estudios coste-efectividad llevados a cabo en España desde el año 1990 que incluyen años de vida ganados como medida de eficiencia. Los objetivos secundarios fueron en primer lugar, determinar si los estudios de coste por años de vida ganados se han visto influenciados por el umbral de disponibilidad a pagar comúnmente aceptado en España y, segundo, para evaluar las posibles diferencias en las conclusiones de los estudios donde se analiza tanto los años de vida ganados como los años de vida ajustados por calidad ganados.

#### Material y métodos:

Se llevó a cabo una revisión sistemática de estudios publicados entre 1990 y marzo de 2009 relativas a las evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias en España, incluyendo los años de vida ganados como la medida de resultado.

La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed / Medline y Centre for Reviews and Dissemination con los términos: análisis coste-beneficio, modelos económicos, Costes, análisis de coste o economía) y (España o español) y (AVAC, AVG, vida salvada" OR "año de vida salvado, año de vida ganado o años de vida útil). La revisión sistemática se limitó a las evaluaciones que involucran seres humanos y cuya publicación fuese en español o inglés pero acotadas a España.

Se realizaron búsquedas manuales en publicaciones locales pertinentes, incluyendo "Revista Española de Economía de la Salud", "Pharmacoconomics Spanish Research Articles", "Revista Española de Enfermedades Metabólicas OSEAS", "Angiología" o "Vacunas".

Se excluyeron los estudios que no median los resultados como años de vida ganados o estudios que no incluyeron la relación coste-efectividad incremental o aquellos estudio que fueran una revisión sistemática.

Para evaluar la calidad metodológica de los artículos se aplicó una lista de verificación de criterios para las evaluaciones económicas adaptada a partir del National Institute of Health and Clinical Excellence, asignando la puntuación -, + y ++. Para clasificar la validez de la evidencia de los estudios se aplicaron los criterios propuestos por el Oxford Centre for Evidence Based Medicine.

El análisis se llevó a cabo mediante el comparador habitual en evaluación económica para los tratamientos alternativos o líneas terapéuticas que es el ratio coste-efectividad incremental.

Para los estudios que se identificó tanto el ratio coste-efectividad incremental por año de vida ganado como para los años de vida ajustados por calidad, se valoró la relación y dispersión en función del umbral de disponibilidad a ganar.

Para homogeneizar el momento temporal de comparación por los distintos resultados, se han actualizado los estudios a euros de 2009 utilizando los tipos de inflación establecidos por el Instituto Nacional de Estadística y el tipo de cambio con el euro, cuando fue necesario. Con el fin de normalizar los resultados y teniendo en cuenta que los datos de costes son sesgados y asimétricos, se llevó a cabo la transformación de Box-Cox de los datos de coste-efectividad utilizando el logaritmo natural.

Para el análisis estadístico se utilizaron los estimadores robustos como la mediana y el estimador M de Huber. Asimismo, para valorar la influencia del umbral de eficiencia sobre los resultados previos al año 2002, se analizó mediante el test de la chi-cuadrado asumiendo una significación del 5%. Para valorar la correlación entre los ratios coste-efectividad por años de vida ganados versus años de vida ajustados por calidad, se estimó la correlación de Pearson y de Spearman.

#### Resultados:

La búsqueda bibliográfica arrojó un total de 201 referencias bibliográficas, que tras revisión manual de los resúmenes acotó el número de estudios a 62. El estudio más antiguo fue publicado en 1993 y el más nuevo de marzo de 2009, aunque el 76% de los estudios fueron publicados a partir de 2002. Los estudios de evaluación económica españolas han sido publicadas en un 58% en revistas nacionales, siendo la población diana de las mismas pacientes adultos en el 87% (sólo cuatro estudios fueron sobre poblaciones pediátricas y otros cuatro tanto pediátrica como adultas). Asimismo, en el 75% de los estudios se comparaban intervenciones terapéuticas. Los estudios se realizaron para las enfermedades cardiovasculares (31%), oncología (23%), enfermedades infecciosas (11%), enfermedades respiratorias (11%), tabaquismo (8%), hepatitis (6%), diabetes mellitus (5%) y trastornos musculoesqueléticos (5%).

La perspectiva de los estudios más frecuente fue la del Sistema Nacional de Salud español (69%), siendo la perspectiva de la sociedad sólo utilizada en cinco estudios (cuatro en conjunto con la perspectiva del Sistema Nacional de Salud). Se detectó que aunque en dos artículos los autores declararon una perspectiva social, luego no se consideraron los costes indirectos en el análisis. La perspectiva no se indicaba en 11 artículos (18%).

La moneda y el año de las unidades monetarias se reconocieron en el 81% de los estudios. La moneda más utilizada fue el Euro (n=46), seguido de la peseta española (n = 8), el Dólar EE.UU. (n=7) y el ECU (moneda europea antes de 1999) en un estudio.

En el 74% de los estudios se descontaron tanto los costes como los efectos, en el 10% sólo los costes, en el 6% sólo los efectos, y en los restantes estudios no se aplicó descuento. Sólo el 44% de los estudios justificaron la necesidad del descuento, así como el motivo de aplicación de una tasa de descuento específica. La tasa de descuento más común fue el 3% (42%), seguido por el 5% (25%), el 6% (13%) y el 3,5% (9%). En el 89% de los estudios, la tasa de descuento fue la misma para los costes y los efectos sobre la salud.

La solidez de los resultados fue validada con el análisis de sensibilidad en el 97% de los estudios, siendo el análisis de sensibilidad univariante en el 58% de los estudios, el análisis de sensibilidad multivariante en el 15% y análisis de sensibilidad probabilístico solo en el 5%.

Los ratios coste-efectividad incremental se confirmaron claramente en el 84% de los estudios mediante el cálculo de las diferencias de costes y efectos entre los comparadores evaluados. En los estudios restantes, el ratio coste-efectividad incremental se declaró sin mostrar las diferencias en los costes y los efectos.

En el 74% de los estudios, los autores reconocieron las limitaciones del mismo. La fuente de financiamiento se indicaba en el 47% de los estudios, siendo en el 90% estudios financiados por entidades privadas. Solo, fueron financiados públicamente 3 estudios.

El nivel de evidencia del 76% de los estudios se consideró como 3b (análisis basado en alternativas limitadas o en costes, estimaciones de baja calidad de los datos, pero incluyendo los análisis de sensibilidad con variaciones clínicamente sensibles) debido a la naturaleza diversa de las fuentes utilizadas para calcular los costes y los efectos, y debido a que las pruebas de sensibilidad eran univariantes. A diez estudios (16%) se les asignó un nivel de evidencia 2b (análisis de la eficacia sobre la base de una revisión limitada de la evidencia clínica o estudios individuales, e incluyendo análisis de sensibilidad multivariante) y se consideraron cinco estudios (8%) de nivel 4 (sin análisis de sensibilidad incluido).

La calidad metodológica se consideró buena (código +) en el 55% de los estudios, muy bueno (código ++) en el 26% y no fueron buenos (código -) en el 19%.

En comparación con anteriores revisiones sistemáticas españolas, algunos aspectos metodológicos parecen haber mejorado. En primer lugar, el 82% de los estudios revisados declararon la perspectiva de la evaluación, en comparación con 28 y 43%, respectivamente, en las revisiones anteriores. En segundo lugar, el coste incremental y la diferencia de años de vida ganados se muestran conjuntamente con el ratio coste-efectividad incremental en el 84% de los estudios. En tercer lugar, el 97% de los estudios llevaron a cabo algún tipo de análisis de sensibilidad, requisito esencial para cualquier buena evaluación económica, en comparación con sólo el 30-68% de las revisiones anteriores. En cuarto lugar, aunque sólo el 47% de los estudios declaró la fuente de financiación, ésta es mayor que la observada en las revisiones anteriores (29%).

#### Análisis de los ratios coste-efectividad incremental.

A partir de las 62 evaluaciones se obtuvo un total de 124 coste por años de vida ganado. El número de resultados excede el número de estudios incluidos debido a que se muestran diferentes sub-análisis, horizontes temporales, grupos de pacientes o comparadores en el mismo estudio. Cuatro (3%) resultados por año de vida ganado mostraron una situación dominante en la intervención analizada (menores costes y una mayor eficacia que la alternativa comparada), mientras que el resto se tradujo en un coste medio por año de vida ganado de 49.529€ y una mediana de 11.490€. Se observó una gran dispersión en los resultados (desviación estándar de 183.080€), mostrando que el estimador de Huber con la ponderación de 1,339 fue de 12.515€.

Tabla 6. Descripción de los resultados del ICER

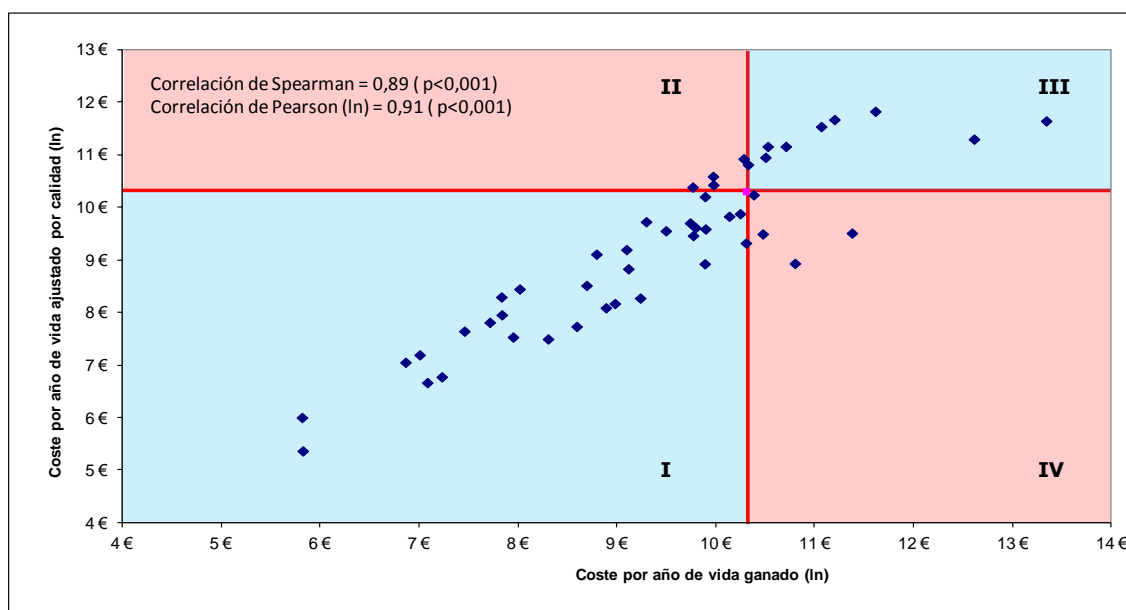
Casos de coste por años de vida ganados	124
Casos dominantes	4
<b>Costes por año de vida ganado no dominantes (n=120)</b>	
Coste medio	49.529€
Desviación estándar	183.080€
Mediana	11.490€
Mínimo	85€
Máximo	1.844.481€
<b>MEDIA ROBUSTA</b>	
Estimator-M (Huber)	12.515€

El análisis del coste por años de vida ganado en función de la financiación mostró que la media robusta era de 11.539€ para los estudios de financiación privada, de 18.855€ para los estudios financiados con fondos públicos y de 13.069€ para los estudios sin la fuente de financiación. Sin embargo, esta comparación puede estar sesgada debido al número reducido de estudios financiados con fondos públicos (n=3).

Nuestra revisión reveló que, desde 2003, el umbral no oficial (30.000€) se ha utilizado de forma explícita como una referencia en el 66% de los estudios incluidos, con medias robustas de 12.922€ por año de vida ganado y 19.605€ por año de vida ajustados por calidad ganado, mientras que de forma explícita los que no la usan mostraron medias robustas de 13.989€ por año de vida ganado y 11.104€ por año de vida ajustados por calidad ganado.

De los 62 estudios con coste por años de vida ganados, 24 también incluían el coste por años de vida ajustados por calidad ganado. En el 84% la comparación por año de vida ganado y por años de vida ajustados por calidad ganados mostró la misma conclusión (Figura 18). En 40 casos (69%), los resultados estuvieron por debajo del umbral de 30.000€ que muestra la intervención eficiente, y en 9 casos (16%) los resultados estuvieron por encima de la umbral. Asimismo, en 4 casos (3 del mismo estudio), el coste por año de vida ganado estaba por debajo del umbral de 30.000€ mientras que el coste por año de vida ajustado por calidad ganado estaba por encima de ella. Los otros 5 casos (3 del mismo estudio) mostraron resultados opuestos.

Figura 18: Estudio de coste por año de vida ganado y el coste por año de vida ajustado por calidad ganado.



La correlación rho de Spearman se utilizó para estimar la relación entre el coste por año de vida ganado y el coste por año de vida ajustado por calidad ganado. Este método de correlación de rangos muestra estimaciones robustas frente a valores atípicos y funciones de distribución no normales. El rango de correlación de Spearman entre los resultados de coste-efectividad fue de 0,89 ( $p < 0,001$ ). Después de la transformación logarítmica, la correlación de Pearson, mostró un resultado de 0,91 ( $p < 0,001$ ).

#### Conclusión:

Existe un interés creciente en los estudios de evaluación económica en España, acompañada de mejoras en la calidad metodológica de los estudios. Por otro lado, aunque existe un umbral comúnmente aceptado es necesaria más información para los decisores sanitarios así como identificar la relación entre los costes por año de vida ganado y los costes por año de vida ajustado por calidad ganado.



# *The use of cost per life year gained as a measurement of cost-effectiveness in Spain: a systematic review of recent publications*

*José Manuel Rodríguez Barrios, Ferran Pérez Alcántara, Carlos Crespo Palomo, Paloma González García, Enrique Antón De Las Heras, et al.*

**The European Journal of Health Economics**  
Health Economics in Prevention and Care

ISSN 1618-7598

Eur J Health Econ  
DOI 10.1007/s10198-011-0326-y







# The use of cost per life year gained as a measurement of cost-effectiveness in Spain: a systematic review of recent publications

José Manuel Rodríguez Barrios · Ferran Pérez Alcántara ·  
Carlos Crespo Palomo · Paloma González García ·  
Enrique Antón De Las Heras · Max Brosa Riestra

Received: 21 September 2010 / Accepted: 18 May 2011  
Springer-Verlag 2011

## Abstract

**Objectives** The objective of this study was to evaluate the methodological characteristics of cost-effectiveness evaluations carried out in Spain, since 1990, which include LYG as an outcome to measure the incremental cost-effectiveness ratio.

**Methods** A systematic review of published studies was conducted describing their characteristics and methodological quality. We analyse the cost per LYG results in relation with a commonly accepted Spanish cost-effectiveness threshold and the possible relation with the cost per quality adjusted life year (QALY) gained when they both were calculated for the same economic evaluation.

**Results** A total of 62 economic evaluations fulfilled the selection criteria, 24 of them including the cost per QALY gained result as well. The methodological quality of the studies was good (55%) or very good (26%). A total of 124 cost per LYG results were obtained with a mean ratio of 49,529€ and a median of 11,490€ (standard deviation of 183,080). Since 2003, a commonly accepted Spanish threshold has been referenced by 66% of studies. A significant correlation was found between the cost per LYG and cost per QALY gained results (0.89 Spearman-Rho, 0.91 Pearson).

**Conclusions** There is an increasing interest for economic health care evaluations in Spain, and the quality of the studies is also improving. Although a commonly accepted threshold exists, further information is needed for decision-making as well as to identify the relationship between the costs per LYG and per QALY gained.

**Keywords** Life year gained Quality adjusted life year Economic evaluation Threshold Spain

**JEL Classification** I18

## Introduction

Economic evaluation provides information to health care professionals, decision-makers and consumers in general about the efficiency (the relation between cost and effects) of health technologies that may aid the choice of the most-favourable option [1]. Health technology is defined as any kind of drug, device and medical or surgical procedure used in health care management. The development of new health technologies, whose aim is to improve general health by reducing mortality and morbidity and increasing the quality of life, involves costs for the society and for health care providers [2]. The scarcity of available resources and the increasing demand for health care requires more rational assignment of resources and better definition of priorities: in this scenario, economic evaluation may provide valuable information [3].

Economic evaluation of health technologies has been increasing over recent decades in Spain, as evidenced by systematic reviews of Spanish economic health care evaluations [1, 4, 5]. However, these studies also point out some methodological aspects to be improved, including the

---

J. M. Rodríguez Barrios · P. González García

1. Antón De Las Heras  
Medtronic Iberica, Madrid, Spain

2. Pérez Alcántara (&) C. Crespo Palomo M. Brosa Riestra  
Oblikue Consulting, S.L, C/ Josep Irla i Bosch,  
5-7, 1<sup>a</sup> Planta, 08034 Barcelona, Spain  
e-mail: ferran.perez@oblikue.com

C. Crespo Palomo  
Statistics Department, University of Barcelona, Barcelona, Spain  
Published online: 10 June 2011

definition of the perspective used in the study or the inclusion of sensitivity analyses, among others.

The objective of this study was to evaluate the methodological characteristics of CEA carried out in Spain, since 1990, which include LYG as an outcome to measure the incremental cost-effectiveness ratio (ICER). Secondary objectives were first, to determine whether the cost per LYG results were influenced by a commonly accepted cost-effectiveness threshold and second, to assess possible differences in study conclusions where quality adjusted life years (QALY) gained were also reported as an outcome measure together with LYG.

## Methods

A systematic review of studies published between 1990 and March 2009 on the economic evaluation of health technologies in Spain including LYG as an outcome measure was conducted in PubMed/Medline and the CRD database.

The following combinations of terms were applied to the PubMed/Medline database: (“Cost-Benefit Analysis”[Mesh] OR “Models, Economic”[Mesh] OR “Costs and Cost Analysis”[Mesh] OR “Economics”[Mesh]) AND (Spain OR Spanish) AND (qaly OR avac OR lyg OR avg OR “life saved” OR “life year saved” OR “life gained” OR “vida salvada” OR “an˜o de vida ganado” OR “life year gained” OR “life-years gained” OR “year of extended life”). The systematic review was limited to evaluations involving humans and whose publication language was Spanish or English.

The search strategy for the CRD database combined the following terms: “Spain” AND “cost-effectiveness” AND (“life year gained” OR “life year saved”) NOT “review”.

We searched other relevant local publications by hand, including “Revista Española de Economía de la Salud”, “Pharmacoeconomics Spanish Research Articles”, “Revista Española de Enfermedades Metabólicas Oseas”, “Angiología” or “Vacunas”.

## Inclusion and exclusion criteria

Articles were selected according to the following inclusion criteria: (a) studies conducted in the Spanish context;

(b) studies published in either Spanish or international journals; (c) studies related to economic evaluation of health technologies; (d) study results had to include a cost-effectiveness analysis expressed in cost per LYG;

1. studies referred to either adult or paediatric populations;
2. studies conducting an incremental cost-effectiveness analysis.

Studies were excluded if (a) they included QALYs and not LYG as an outcome measure; (b) study results did not

include an incremental cost-effectiveness ratio; (c) the study was a systematic review.

## Quality assessment

To assess the methodological quality of articles, a criteria checklist was developed as an adaptation of the criteria checklist for economic evaluations recommended by the National Institute of Health and Clinical Excellence [6], assigning a score of Code (-), Code (?) or Code (??) to value the methodological quality of studies. The criteria suggested by the Oxford Centre for Evidence Based Medicine [7] for economic and decision analysis were also applied to rank the validity of the evidence.

## ICER analysis

The ICER is the most frequently used method of comparing treatment alternatives or clinical pathways in economic evaluations of health care. Different health care authorities have adopted a maximum ICER threshold to help decide whether a health technology is cost-effective or not and whether it should be adopted by the health care system. In Spain, there is no official threshold recommended by health care authorities as a “rule-of-thumb” for the economic evaluation of health technologies [8]. However, a review by Sacristán et al. in 2002 found that most economic evaluations that recommended the adoption of a certain health intervention were based on ICER lower than 30,000 € per LYG [9]. This commonly used threshold has been extended to cost per QALY and strengthened by the opinion of expert Spanish health economists [10].

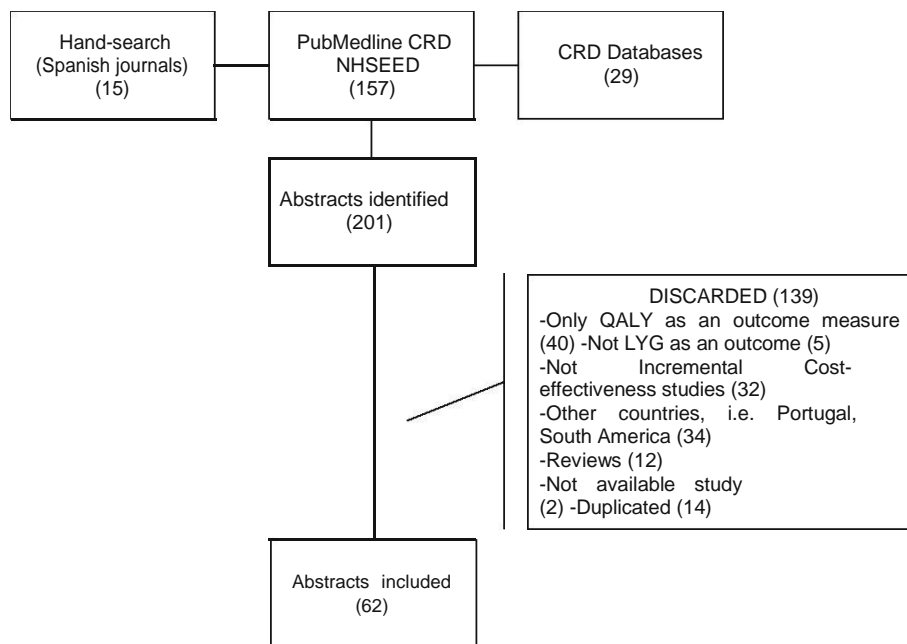
Our review also identified studies that calculated cost-effectiveness results in terms of both LYG and QALYs gained in order to determine whether, considering the threshold of 30,000€ per QALY/LYG, they yield the same conclusion or there were differences [11]. The analysis used a dispersion graph comparing cost per LYG and cost per QALY gained in relation to the cost-effectiveness threshold.

The cost-effectiveness results of studies reviewed were updated to 2009 Euros using the inflation rates stated by the National Statistics Institute [12] and the corresponding exchange rates when necessary. In order to normalize the results taking into account biased and asymmetric data, a Box–Cox transformation of cost-effectiveness data using the natural logarithm was carried out [13].

## Results

Our search yielded a total of 201 references, 62 of which were finally included according to the inclusion and exclusion criteria (Fig. 1; Table 1).

Fig. 1 Selection process



The oldest study selected was published in 1993 and the latest was published in March 2009, with 76% of studies being published from 2002 onwards (Fig. 2).

A total of 58% of studies were published in Spanish journals and 42% in international journals. Four studies were in paediatric populations, four in paediatric and adult populations (vaccination studies) and the remaining 87% in adult patients. Sixty-five per cent compared therapeutic interventions, while the rest dealt with preventive strategies (four related to screening programmes). The studies were conducted for cardiovascular diseases (31%), oncology (23%), infectious diseases (11%), respiratory diseases (11%), smoking (8%), hepatitis (6%), diabetes mellitus (5%) and musculoskeletal disorders (5%).

The most-frequently used perspective was that of the Spanish National Health System (69%). The societal perspective was only used in five studies (in four together with the National Health System perspective). In two articles, the authors stated a societal perspective but did not consider indirect costs. The perspective of the evaluation was not stated in 11 articles (18%).

The currency and year for unit values were acknowledged in 81% of studies and only the currency in the remaining studies. The currencies most used were the Euro (n = 46) followed by the Spanish Peseta (n = 8), US Dollar (n = 7) and the Ecu (European Currency Unit before 1999) in one study.

Seventy-four per cent of studies discounted costs and effects, 10% discounted only costs, 6% only effects and the remaining studies applied no discount. Only 44% of studies justified why discounting was necessary and why a specific discount rate was applied. The most-common discount rate

used was 3% (42%), followed by 5% (25%), 6% (13%), 3.5% (9%), 4% (one study) and 4.25% (one study). In 89% of studies, the discount rate was the same for costs and health benefits.

The robustness of the results was tested by sensitivity analysis in 97% of studies, with one-way sensitivity analysis being used in 58% of studies, other methods such as multivariate or probabilistic sensitivity analysis together with one-way sensitivity analysis in 19%, multivariate analysis alone in 15% and probabilistic sensitivity analysis alone in 5%.

The ICERs were clearly stated in 84% of studies by calculating the cost and effect differences between the comparators evaluated. In the remaining studies, the incremental cost-effectiveness was stated without showing the differences in costs and effects.

In 74% of the studies, the authors acknowledged the limitations of the study. The source of funding was stated in 47% of studies, of which 90% were privately funded. Only three studies were publicly funded, none since 2004.

The level of evidence of 76% of studies was considered as 3b (analysis based on limited alternatives or costs, poor-quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensitive variations) due to the diverse nature of the sources used to estimate costs and effects and because sensitivity testing relied only on one-way analyses. Ten studies (16%) were assigned a 2b level of evidence (analysis of the effectiveness based on limited review(s) of the clinical evidence or single studies; and including multi-way sensitivity analyses) and five studies (8%) were considered level 4 (no sensitivity analysis included).

Table 1 Description of the studies included

Reference	Objective	Type of evaluation	Type of intervention	Results	Quality NICE <sup>a</sup>	Quality CEBM <sup>b</sup>
Cairols-Castellote [26]	To assess the cost-effectiveness of endovascular treatment for the treatment of abdominal aortic aneurysm with respect to open surgery	CEA-CUA	Therapeutic device	19,852€/LYG (4 years) 27,077€/QALY (4 years) 111,064€/LYG (1 year) 137,206€/QALY (1 year)	Code ?	2b
Martín-Jiménez [27]	Cost-effectiveness analysis of docetaxel versus 5-fluorouracil in combined therapy in the initial phases of breast cancer	CEA-CUA	Therapeutic	2,545€/LYG 2,855€/QALY	Code ?	3b
Oliva [28]	To assess the cost-effectiveness of a genetic screening programme for first-degree relatives of patients with familial hypercholesterolaemia compared with the alternative of no screening	CEA	Preventive (screening)	3,714€/LYG	Code ??	2b
Alonso [29]	To evaluate the cost-effectiveness of different preventive strategies in familial hypercholesterolaemia in comparison with routine practice: atorvastatin monotherapy (40 mg or 80 mg), atorvastatin combined with ezetimibe 10 mg (A40 ? E10 or A80 ? E10)	CEA	Preventive	3,268€/LYG (atorvastatin 40 mg vs. clinical practice) 5,697€/LYG (atorvastatin 40 mg ? Ezetimibe 10 mg vs. clinical practice) 1,976€/LYG (atorvastatin 80 mg vs. clinical practice) 4,363€/LYG (atorvastatin 80 mg ? Ezetimibe 10 mg vs. clinical practice)	Code ?	3b
Fernández de Bobadilla [30]	To analyse the efficiency of varenicline compared with bupropion, nicotine replacement therapy and no pharmacological treatment	CEA-CUA	Therapeutic	Dominant	Code ??	3b
Grupo de Farmacoeconomía del Linfoma Folicular [31]	Cost-effectiveness of maintenance treatment with rituximab compared with no medication in resistant or recurrent follicular lymphoma patients	CEA-CUA	Therapeutic	8,974€/LYG 9,888€/QALY	Code ??	3b
Largerón [32]	To assess the health and economic impact of implementing a four-valent HPV vaccine alongside existing screening versus screening alone	CEA-CUA	Preventive	9,147€/LYG 6,860€/QALY	Code ?	3b
Maroto [33]	To evaluate the cost-effectiveness of sorafenib plus best supportive care (BSC) versus BSC alone in advanced renal cell carcinoma	CEA	Therapeutic	22,850€/LYG (lifetime) 166,113€/QALY (1 year)	Code ?	3b
Mayordomo [34]	To evaluate the cost-effectiveness of pegfilgrastim 6 mg compared with filgrastim in 45-year-old women with stage II breast cancer in the primary prophylaxis of febrile neutropenia	CEA-CUA	Preventive	13,365€/LYG 14,128€/QALY	Code ?	3b

Table 1 continued

Reference	Objective	Type of evaluation	Type of intervention	Results	Quality NICE <sup>a</sup>	Quality CEBM <sup>b</sup>
Paz-Ares [35]	To assess the cost-effectiveness of sunitinib versus best supportive care in patients with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stroma tumours as a second-line treatment	CEA-CUA	Therapeutic	30,665€/LYG 49,777€/QALY	Code ?	3b
Aballéa [36]	The impact of an increase in vaccination uptake, from the current level to a similar level as that currently achieved in people aged over 65, on costs and on health outcomes	CEA-CUA	Preventive	10,950€/LYG (SNHS perspective) 16,788€/QALY (SNHS perspective) 3,045€/LYG (societal perspective) 4,669€/QALY (societal perspective)	Code ?	3b
Badía [37]	To analyse the cost-effectiveness of enfuvirtide plus optimized therapy in patients carrying HIV	CEA	Therapeutic	29,127€/LYG	Code ??	2b
Casado [38]	Cost-effectiveness analysis of first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer	CEA	Therapeutic	157,565€/LYG	Code ?	2b
Fernández de Bobadilla [39]	To assess the cost-effectiveness of atorvastatin 10 mg versus placebo using data from the ASCOT lipid-lowering arm	CEA	Therapeutic	11,614€/LYG	Code ??	2b
Lázaro [40]	To evaluate the cost-effectiveness of palivizumab in preventing respiratory syncytial virus infection in high-risk children	CEA-CUA	Preventive	All children: 19,945€/LYG and 14,630€/QALY Premature infants: 17,609€/LYG and 12,899€/QALY Infants with chronic disease: 25,352€/LYG and 18,617€/QALY	Code ??	3b
López [41]	Economic evaluation of use of the tetravalent vaccine in cancer prevention	CEA	Preventive	5,724€/LYG	Code ?	3b
Pin˜ol [42]	To assess the cost-effectiveness of the addition of acarbose to existing treatment in patients with type 2 diabetes mellitus	CEA-CUA	Therapeutic	2,253€/LYG 2,475€/QALY	Code ?	3b
Cornuz [43]	To estimate the incremental cost-effectiveness of first-line pharmacotherapies for smoking cessation	CEA	Therapeutic	Gum versus physician counselling: 4,247€/LYG and 2,810€/QALY Patch versus physician counselling: 3,348€/LYG and 2,216€/QALY Spray versus physician counselling: 3,684€/LYG and 2,439€/QALY Bupropion versus physician counselling: 1,671€/LYG and 1,107€/QALY	Code -	3b

Table 1 continued

Reference	Objective	Type of evaluation	Type of intervention	Results	Quality NICE <sup>a</sup>	Quality CEBM <sup>b</sup>
Fernández de Bobadilla [44]	To estimate the incremental cost-effectiveness of atorvastatin 50 mg versus pravastatin 40 mg based on the PROVE-IT trial	CEA	Therapeutic	321€/LYG	Code ??	3b
Fernández de Bobadilla [45]	To perform a cost-effectiveness analysis of the use of atorvastatin 10 mg in the primary prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 Diabetes Mellitus	CEA-CUA	Therapeutic	6,624€/LYG 9,054€/QALY	Code ?	3b
Gil [23]	To compare the efficiency of adjuvant therapy with aromatase inhibitors or with tamoxifen in postmenopausal women with operable breast cancer and positive oestrogen receptors	CEA-CUA	Therapeutic	Exemestane versus tamoxifen (study 2004, 10 years): 36,575€/LYG and 57,165€/QALY Exemestane versus tamoxifen (study 2005, 10 years): 44,949€/LYG and 70,354€/QALY Anastrozole versus tamoxifen (10 years): 73,494€/LYG and 117,334€/QALY Letrozole versus Placebo 10 years): 64,284€/LYG and 102,635€/QALY Exemestane versus tamoxifen (study 2004, 20 years): 17,518€/LYG and 32,463€/QALY Exemestane versus tamoxifen (study 2005, 20 years): 21,526€/LYG and 39,802€/QALY Anastrozole versus tamoxifen (20 years): 37,451€/LYG and 70,303€/QALY Letrozole versus Placebo (20 years): 29,345€/LYG and 55,656€/QALY	Code ??	3b
Lamotte [46]	To investigate the health economic implications of using low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease	CEA-CUA	Preventive	Dominant	Code ?	3b
Lázaro y de Mercado [47]	To evaluate the cost-effectiveness of palivizumab in preventing severe respiratory syncytial virus infection in premature infants with a gestational age of 32–35 weeks and 2 or more risk factors	CEA-CUA	Preventive	18,023€/LYG (SNHS perspective) 15,028€/QALY (SNHS perspective) 5,994€/LYG (societal perspective) 4,997€/QALY (societal perspective)	Code ??	2b

Table 1 continued

Reference	Objective	Type of evaluation	Type of intervention	Results	Quality NICE <sup>a</sup>	Quality CEBM <sup>b</sup>
Lenne [48]	To evaluate the epidemiological and socio-economic consequences of a routine childhood vaccination programme with varicella vaccine	CEA	Preventive	Vaccine programme: 4,481€/LYG (SNHS perspective) and 1€/LYG (societal perspective), Vaccine programme ? catch-up: 14,480€/LYG (SNHS perspective) and 9,720€/LYG (societal perspective)	Code ??	3b
Shearer [25]	Cost-effectiveness and lifetime diabetes consequences of rosiglitazone in combination with metformin compared with metformin ? sulfonylureas or metformin ? bedtime insulin	CEA-CUA	Therapeutic	Rosiglitazone ? metformin versus metformin ? sulfonylureas: 28,308€/LYG and 19,560€/QALY in overweight; 32,443€/LYG and 28,021€/QALY in obese, Rosiglitazone ? metformin versus metformin ? bedtime insulin: 30,036€/LYG and 11,209€/QALY in overweight; 35,583€/LYG and 13,316€/QALY in obese	Code ?	3b
Badia [49]	To carry out a cost-effectiveness analysis of administering clopidogrel in addition to standard therapy during the first year of treatment in patients with acute coronary syndrome but without ST-segment elevation	CEA	Preventive	9,444€/LYG	Code ??	3b
Buti [50]	To estimate the future morbidity, mortality and costs of treatment with peginterferon-alpha-2b plus ribavirin of chronic hepatitis C virus infection.	CEA	Therapeutic	Peginterferon-alpha 2b ? ribavirin versus No Treatment (29-year-old patients): 6,850€/LYG Peginterferon-alpha 2b ? ribavirin versus No Treatment (59-year-old patients): 10,027€/LYG	Code ?	3b
Cannata [51]	To carry out an economic assessment of Protelos in comparison with placebo to determine its cost-effectiveness profile in the treatment of osteoporosis	CEA-CUA	Therapeutic	21,606€/LYG 33,895€/QALY	Code -	4
Grau [52]	To asses the cost-effectiveness of linezolid versus vancomycin for the treatment of ventilator-associated pneumonia	CEA-CUA	Therapeutic	Linezolid versus vancomycin: 1,743€/LYG and 2,095€/QALY, Linezolid versus vancomycin (Gram positive): 961€/LYG and 1,158€/QALY, Linezolid versus vancomycin (S. Aureus): 1,109€/LYG and 1,334€/QALY, Linezolid versus vancomycin (methicillin-resistant S.aureus): 337€/LYG and 405€/QALY	Code ?	3b



Table 1 continued

Reference	Objective	Type of evaluation	Type of intervention	Results	Quality NICE <sup>a</sup>	Quality CEBM <sup>b</sup>
Asensi [53]	Evaluate the health outcomes, costs and cost-effectiveness of vaccination with PCV-7, compared with no vaccination for children	CEA	Preventive	26,189€/LYG	Code ?	3b
Balman˜a [54]	To analyse the benefits and costs of a surveillance programme to identify individuals at risk of hereditary breast and ovarian cancer and offer them genetic testing and a screening programme	CEA	Preventive (screening)	4,987€/LYG	Code -	3b
Brosa [55]	To analyse the efficiency of hyperlipidemia management using atorvastatin versus usual care in patients with coronary heart disease using data from the GREACE study	CEA	Therapeutic	5,558€/LYG	Code ??	2b
Camacho [56]	Cost-effectiveness analysis of preventing a transfusion pathogen with Advate	CEA	Preventive	22,124€/LYG	Code -	4
Cook [57]	To project the lifetime benefit and cost of alternative lipid-lowering treatment strategies for coronary heart disease (CHD) and non-CHD diabetic patients	CEA	Therapeutic	Prior to CHD: 19,742–30,193€/LYG Diabetic patients non-CHD: 32,516–55,741€/LYG	Code -	3b
Sacristán [58]	To assess the cost-effectiveness of drotrecogin alpha (activated) versus that of standard care in the treatment of severe sepsis	CEA	Therapeutic	16,787€/LYG	Code ?	3b
Anton˜anzas [59]	To assess the efficiency of three smoking cessation strategies based on pharmacotherapies	CEA	Therapeutic	Bupropion versus physician advice: 3,652€/LYG Patches versus physician advice: 1,888€/LYG Gum versus physician advice: 4,885€/LYG	Code -	3b
Buti [60]	To evaluate the cost-utility of peginterferon alfa-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C patients	CEA-CUA	Therapeutic	Peginterferon ? Ribavirin800 versus interferon: 7,292€/LYG and 3,265€/QALY, Peginterferon ? Ribavirin adjusted to body weight versus Peginterferon ? Ribavirin800: 5,425€/LYG and 2,291€/QALY Peginterferon ? Ribavirin adjusted to body weight ? compliance versus Peginterferon ? Ribavirin800: Dominant	Code -	3b
Gambús [61]	Cost-effectiveness evaluation of fluvastatin 80 mg/day in coronary heart disease	CEA-CUA	Therapeutic	17,081€/LYG 16,403€/QALY	Code -	4

Table 1 continued

Reference	Objective	Type of evaluation	Type of intervention	Results	Quality NICE <sup>a</sup>	Quality CEBM <sup>b</sup>
Moreno [62]	To perform a cost-effectiveness analysis on the use of celecoxib versus traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis	CEA	Therapeutic	9,932€/LYG	Code ?	3b
Nuijten [63]	Cost-effectiveness of thromboprophylaxis with enoxaparin versus no thromboprophylaxis in patients with acute medical illness	CEA	Preventive	85€/LYG	Code ?	3b
San Miguel [64]	To develop a cost-effectiveness analysis of therapeutic regimens with interferon-alpha and ribavirin in previous interferon non-responders	CEA-CUA	Therapeutic	Interferon mono 6 months versus No treatment: 24,792€/LYG and 13,223€/QALY Combo ? standard doses of interferon 6 months versus No treatment: 11,662€/LYG and 6,079€/QALY Combo ? high doses of interferon 6 months versus No treatment: 11,507€/LYG and 5,963€/QALY Combo ? standard doses of interferon 12 months versus No treatment: 14,578€/LYG and 7,524€/QALY	Code ?	3b
Hart [65]	To assess a cost-effectiveness analysis of the treatment of postmenopausal osteoporosis with risedronate and once-a-week alendronate	CEA-CUA	Therapeutic	Risedronate versus alendronate: dominant Risedronate versus no treatment: 301,351€/LYG and 80,807€/QALY Alendronate versus no treatment: 625,372€/LYG and 114,290€/QALY	Code ?	3b
Hart [66]	To calculate the cost-effectiveness of adding ramipril to the regular treatment of patients at high risk of suffering cardiovascular events	CEA	Therapeutic	13,146€/LYG	Code ??	3b
Hart [67]	To estimate the cost-effectiveness of adding ramipril to conventional treatment in patients with heart failure after myocardial infarction	CEA	Therapeutic	1,973€/LYG	Code ?	2b
Lindgren [68]	To investigate the cost-effectiveness of exemestane compared with megestrol in postmenopausal women after tamoxifen failure	CEA	Therapeutic	10,330€/LYG	Code ?	3b
Llovet [69]	To assess the cost-effectiveness of adjuvant therapy while waiting for liver transplantation in cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma	CEA	Therapeutic	Surgical resection versus standard management: 49,665–86,913€/LYG Percutaneous ethanol injection versus standard management: 24,832€/LYG	Code ?	2b

Table 1 continued

Reference	Objective	Type of evaluation	Type of intervention	Results	Quality NICE <sup>a</sup>	Quality CEBM <sup>b</sup>
Plans [70]	To evaluate the cost-effectiveness of pneumococcal vaccination strategies (23 serotypes) in the population aged 5 years and older	CEA	Preventive	12,712€/LYG	Code ?	3b
Antonanzas [71]	To measure the cost per year of life saved in patients treated with eptifibatide using the PURSUIT trial	CEA	Therapeutic	12,712€/LYG	Code -	4
Soto Alvarez [72]	To assess the efficiency of using spironolactone in the treatment of chronic heart failure when compared with the use of conventional treatment alone	CEA	Therapeutic	4,524€/LYG	Code ?	3b
Buti [24]	To determine whether the incremental sustained response rate of combination therapy is sufficient to outweigh its extra cost in naive patients with histological mild or moderate chronic hepatitis C	CEA-CUA	Therapeutic	Moderate CHC combo 12 months versus interferon 12 months (30 years old): 1,198€/LYG and 787€/QALY Moderate CHC combo 12 months versus interferon 12 months (60 years old): 10,314€/LYG and 3,928€/QALY Moderate CHC combo 12 months versus interferon 6 months (30 years old): 2,850€/LYG and 1,871€/QALY Moderate CHC combo 12 months versus interferon 6 months (60 years old): 19,813€/LYG and 7,546€/QALY Mild CHC combo 12 months versus interferon 12 months (30 years old): 4,063€/LYG and 1,804€/QALY Mild CHC combo 12 months versus interferon 12 months (60 years old): 49,250€/LYG and 7,599€/QALY Mild CHC combo 12 months versus interferon 6 months (30 years old): 7,982€/LYG and 3,544€/QALY Mild CHC combo 12 months versus interferon 6 months (60 years old): 87,714€/LYG and 13,533€/QALY	Code ??	3b
González-Larriba [73]	To analyse the cost-effectiveness ratio of adjuvant therapy with interferon-alpha-2b in melanoma patients versus an untreated control group	CEA	Therapeutic	11,473€/LYG	Code ??	3b

Table 1 continued

Reference	Objective	Type of evaluation	Type of intervention	Results	Quality NICE <sup>a</sup>	Quality CEBM <sup>b</sup>
Berger [74]	To determine the cost structure of treating advanced ovarian cancer and to determine the cost-effectiveness of paclitaxel and cisplatin as first-line chemotherapy	CEA	Therapeutic	14,958€/LYG	Code -	3b
Comas [75]	To study the cost-effectiveness of simple anti-smoking advice in primary care	CEA	Therapeutic	Women: 1,016–1,205€/LYG Men: 591–784€/LYG	Code ?	3b
Plans-Rubió [76]	To assess the cost-effectiveness of treatments for the primary prevention of coronary heart disease	CEA	Preventive	Smoking cessation versus no primary prevention: 2,848–8,800€/LYG  Hypertension treatment versus no primary prevention: 7,711–138,678€/LYG  Hypercholesterol treatment versus no primary prevention: 16,912–1,844,481€/LYG  Cholesterol diet versus no primary prevention: 13,969–162,983€/LYG	Code ?	3b
Plans-Rubió [77]	To assess the cost-effectiveness of available cardiovascular disease prevention programmes in Spain	CEA	Preventive	Treating hypercholesterolaemia with lovastatin and hypertension with hydrochlorothiazide, propranolol and nifedipine are the most efficient options.	Code -	4
Garuz [78]	To perform a cost-effectiveness analysis of a breast cancer mammography screening programme	CEA	Preventive (screening)	2,990€/LYG	Code ?	3b
Rubió [79]	To assess the cost-effectiveness of a dietary treatment of hypercholesterolemia	CEA	Therapeutic	Dietary versus no dietary in men: 7,111–69,675€/LYG  Dietary versus no dietary in women: 31,829–194,442€/LYG	Code -	3b
Plans [80]	To assess the cost-effectiveness of early diagnosis breast cancer	CEA-CUA	Preventive (screening)	7,038€/LYG and 7,819€/QALY	Code ?	3b
Plans [81]	To calculate the cost-effectiveness of different smoking cessation methods	CEA	Therapeutic	Medical advice ? gum versus medical advice alone: 4,387–10,724€/LYG  Medical advice ? patch versus medical advice alone: 5,333–12,681€/LYG  Medical advice ? patch versus medical advice ? gum: 5,988–14,638€/LYG	Code ?	3b
Plans Rubiό [82]	To assess the cost-effectiveness of pneumococcal vaccination of people aged 5 years or more	CEA-CUA	Preventive	8,314€/LYG and 4,322€/QALY	Code ?	3b
Plans Rubiό [83]	To estimate the cost-effectiveness of hypolipemiant treatment	CEA	Therapeutic	33,766–469,791€/LYG	Code ?	3b

Table 1 continued

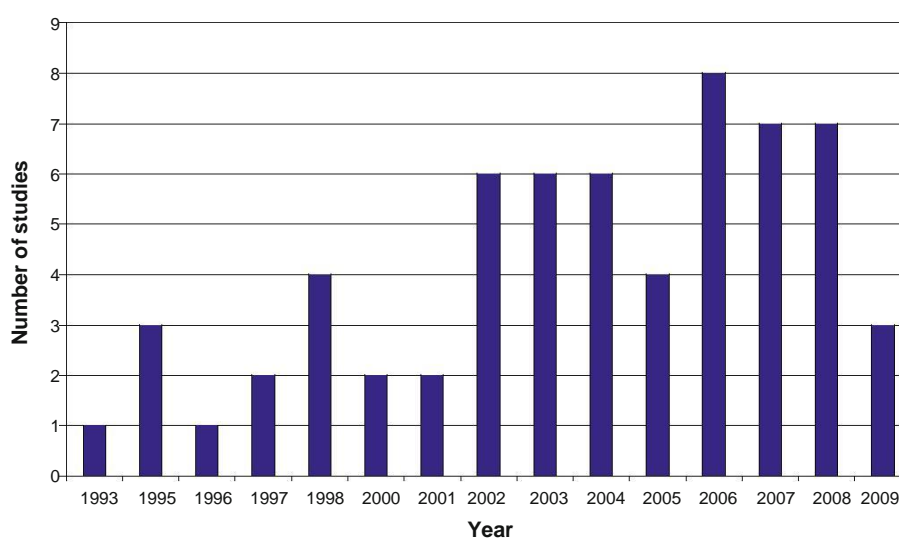
Reference	Objective	Type of evaluation	Type of intervention	Results	Quality NICE <sup>a</sup>	Quality CEBM <sup>b</sup>
Badía [84]	To determine the cost-efficacy analysis of treatment with antiendotoxin monoclonal antibodies (HA-1A) in adult patients admitted to intensive care units	CEA	Therapeutic	All sepsis: 10,861€/LYG Septic shock: 3,714€/LYG	Code -	3b

A Code -, Code? or Code?? score was assigned to the methodological quality of the study according to the nature of the sources used; the clarity and comprehensiveness of the information presented; the details given on the economic analysis, the alternatives being assessed and the context in which the technology would be applied

<sup>1</sup>. NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

<sup>2</sup>. CEBM: Oxford Centre for Evidence Based Medicine

Fig. 2 Annual distribution of the studies included



The methodological quality was considered to be good (Code ?) in 55% of studies, very good (Code ??) in 26% and not good (Code -) in 19%.

Compared with previous systematic Spanish reviews [1, 4], some methodological aspects seem to have improved. First, 82% of studies reviewed stated the perspective of the evaluation, compared with 28 and 43%, respectively, in previous reviews [1, 4]. Second, the incremental cost and LYG differences are shown together with incremental ratios in 84% of studies. Third, 97% of studies conducted some form of sensitivity analysis, an essential requirement for any good economic evaluation, compared with only 30–68% [1, 4] of past reviews. And fourth, although only 47% of studies stated the source of financing, this is greater than the 29% found in past reviews [4].

#### ICER analysis

A total of 124 cost per LYG results were obtained from the 62 economic evaluations included in our study. The

number of LYG results exceeds the number of studies included due to different sub-analyses of, for example, different time horizons, patient groups or comparators in the same study. Four (3%) LYG results showed a dominant situation for the intervention analysed (lower costs and greater effectiveness than the alternative compared) while the rest resulted in a mean cost per LYG of 49,529€ and a median of 11,490€. The great diversity of the evaluations with respect to pathologies, patients and methodologies resulted in wide dispersion of the results (standard deviation of 183,080). Therefore, more-robust statistical techniques were applied, such as the Huber estimator [14]. The robust mean calculated using the Huber estimator was 12,515€. Where classical statistical techniques fail to cope well with deviations from a standard distribution, robust statistical methods provide tools for statistical problems in which underlying assumptions are inexact. Huber's M-estimator, a generalization of maximum likelihood estimators, allows data to be described with reduced weighting of outliers. The

Table 2 Description of the ICER results

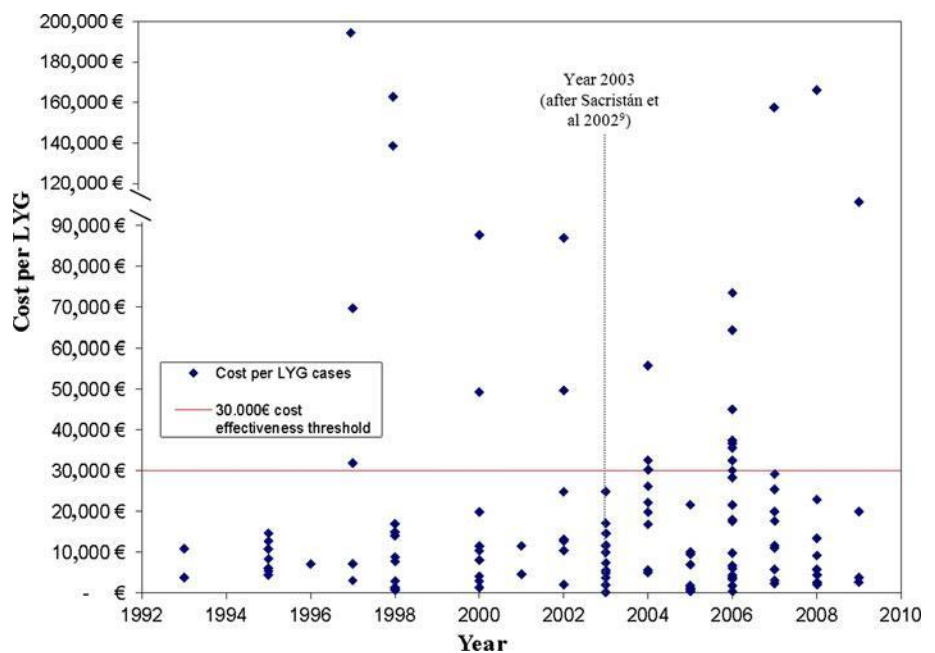
Total cost per LYG cases	124
Dominant cases	4
Non-dominant cost per LYG cases (n = 120)	
Mean cost	49,529€
Standard deviation	183,080
Median	11,490€
Minimum	85€
Maximum	1,844,481€
Robust mean	
M-estimator (Huber)	12,515€

most widely used weighting factor for Huber’s M-estimator is 1.339 (Table 2).

The analysis of the cost per LYG of all studies reviewed according to the source of funding showed that robust mean results were 11,539€ for privately funded studies, 18,855€ for publicly funded studies and 13,069€ for studies without the source of funding stated. However, this comparison may be biased due to the small number (n = 3) of publicly funded studies.

As previously stated, a review published in 2002 found that most studies considered technologies with an incremental cost-effectiveness ratio below 30,000€ as efficient [9]. Our review showed that, since 2003, this unofficial threshold has been explicitly used as a reference by 66% of studies included, with robust mean results of 12,922€/LYG and 19,605€/QALY, while for those not explicitly using it, the robust mean results were 13,989€/LYG and 11,104€/QALY (Fig. 3).

Fig. 3 Year of study and cost per LYG results



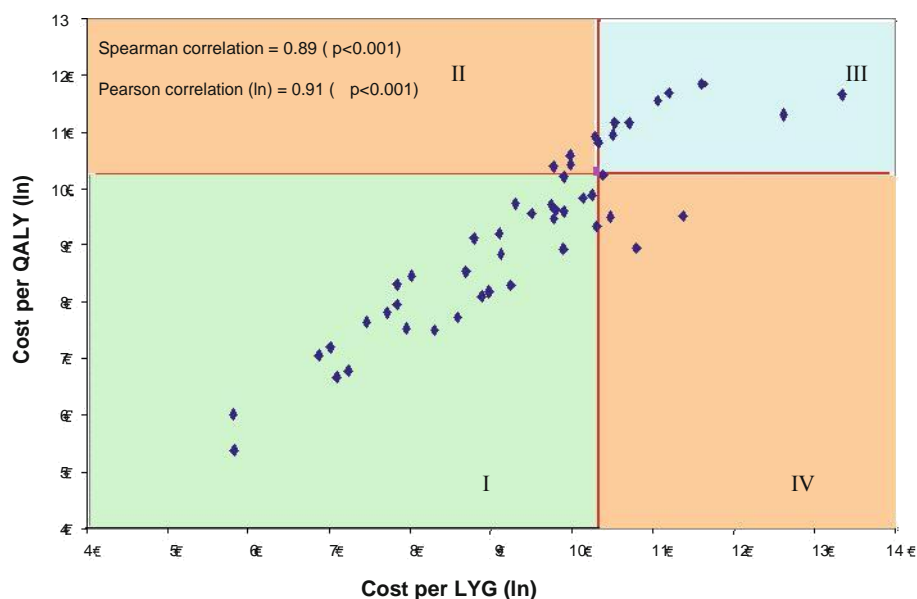
Of the 62 studies with cost per LYG results, 24 also calculated the cost per QALY gained. A total of 58 results of cost per LYG and QALY gained were represented in a dispersion graph to analyse whether the two results provided the same conclusions. In 84% of comparisons, the two results yielded the same conclusion, and in 40 cases (69%), the results were below the 30,000€ threshold showing the intervention to be cost-effective, and in 9 cases (16%), the results were above the threshold. However, in 4 cases (3 from the same study), the cost per LYG was below the 30,000€ threshold whilst the cost per QALY gained was above it. The other 5 cases (3 from the same study) showed the opposite results (Fig. 4).

The Spearman Rho correlation was used to correlate the estimate between the quantitative characteristics of the cost per LYG and cost per QALY gained. This rank-correlation method is considered robust against outliers and non-normal data distribution. The Spearman rank correlation between the two cost-effectiveness results was 0.89 (p \ 0.001). After log transformation, the Pearson correlation was used, with a result of 0.91 (p \ 0.001).

### Discussion

Interest in economic evaluations in health care and their contribution to decision-making has increased in Spain in recent years [1, 4, 9]. We conducted a review of economic evaluations of health technologies in Spain assessing the incremental cost per LYG as an outcome from 1990 until the beginning of 2009. The number of publications found reflects this increasing interest.

Fig. 4 Study of cost per LYG and cost per QALY gained. Cost-effectiveness threshold (ln) = 10.31€ (equal to 30,000€/QALY gained). The first and third quadrant show studies where cost per LYG and cost per QALY show the same (positive or negative) conclusion. Quadrant two shows studies where analysis by cost per QALY was not effective but cost per LYG was. Quadrant four shows studies where analysis by cost per LYG was not effective but cost per QALY was



Of the studies reviewed, only one assessed the cost per LYG for a medical device, with the remaining articles assessing mainly drugs or health care programmes. As medical devices are used to provide symptomatic improvement, the number of QALY gained is the preferred assessment outcome.

The methodology used by the majority of studies assessed satisfied most of the general methodological aspects considered to represent good practice in international recommendations [3, 6–8, 15]. Compared with previous reviews [1, 4], the number and quality of published Spanish health economic evaluations seem to have improved over times, and some deficiencies found in previous reviews seem to have been solved. Analysis of the methodological quality of the studies published, since 2003, showed that 86% (30 out of 35) were rated as (Code ?? or Code ?), showing the possible influence of previously published reviews in 2002 [1, 9] that may have led to greater methodological rigour. Moreover, it should be expected that the recent publication of Spanish recommendations on the economic evaluation of health technologies [8] will reinforce this trend in the future.

One limitation of this study is the narrow focus on methodologies using cost per LYG as a result. However, we believe that a detailed examination of this particular topic was desirable, since a similar review focused on the results of studies using cost per QALY has been published elsewhere [5]. This review covers a similar period of time to our study, and its main purpose was a methodological assessment of reviewed studies. The authors found an increasing number of published economic evaluations and an improvement in their methodological quality, as found in our study. However, no analytical analysis of the cost

per QALY results was carried out. The robust mean results of their reviewed studies was 18,309€/QALY, compared with 11,541€/QALY in our study. In addition, despite a comprehensive search, some of the earliest publications may have been overlooked, although their inclusion would have been unlikely to alter the reported findings.

Some problems arise in the increasing use of cost-effectiveness thresholds as an explicit decision-making rule. Cost-effectiveness thresholds may vary according to the country or geographical area; in fact, the World Health Organization recommends adjustment by the corresponding gross domestic product [16]. They may also vary according to the decision-maker (social or health provider perspective), the health care technologies compared (preventive or therapeutic), the effectiveness measure of the evaluation chosen (LYG, QALY gained, intermediate clinical outputs) or the disease under study. As an example, recent supplementary advice for appraising life-extending, end-of-life treatments made by NICE [17] recognized the need for further appraisal when the treatment involved is indicated for small populations with incurable illnesses, and the most-plausible reference case point estimate for the ICER exceeds the upper threshold of the range normally considered.

Cost-effectiveness thresholds are not gathered unanimously in the different international guidelines for health economic evaluation, and the latest Spanish recommendations [8] do not state any explicit thresholds, in contrast with NICE guidelines (25,000–35,000€/QALY gained) [6]. Different thresholds have been stated in Spanish publications (ranging from 30,000€ to 50,000€/QALY) [9, 18, 19], but a recommendation of 30,000€/QALY gained is commonly considered as cost-effective for most authors after the review by Sacristán et al. in 2002 [9].

Although the reported cost per LYG according to the type of funding is below 30,000 Euros, the difference between the results of publicly and privately funded studies should be subject to more thorough analysis if the future threshold of acceptability was set at between 15,000 and 20,000 Euros per LYG by Spanish decision-makers. A more detailed analysis could be made in the future, when more publicly funded studies would probably be carried out.

The adoption of a fixed threshold could result in economic studies seeking the maximum price for the technology assessed that still shows a cost-effectiveness ratio below the threshold [20]. We found no clear influence of the commonly used cost per LYG threshold of 30,000€ in studies published after the article by Sacristán et al. (2002), although 66% of them explicitly referenced it. However, an increase in the number of studies with cost per LYG results close to, but below, the 30,000€ threshold was found, which might indicate a certain temporary publication bias caused by the implicit acceptance of a threshold of efficiency, although more information would be needed to reach definitive conclusions.

Other decision sources, such as the potential financial consequences of a new health care technology, are not covered by cost-effectiveness thresholds and represent an essential part of a comprehensive economic assessment of a health care technology. Budget impact analysis is used to quantitatively estimate the foreseen changes in health care expenses for treatment of a specific pathology when an alternative intervention is introduced [21, 22], complementing the information provided by the cost-effectiveness results of the new intervention.

When two types of final outcome results are studied (LYG and QALY gained) in the same health economic evaluation, the conclusions of the study do not depend on the final outcome chosen in most of the cases, i.e., the cost per LYG and the cost per QALY gained result led to the same conclusion. The high correlation found in our study between the two ratios (0.89 Spearman and 0.91 Pearson correlation) is similar to that found by Chapman in 2004 (0.86 Spearman and 0.84 Pearson correlation) [11]. This is important because it is often difficult and costly to find utility data for QALY calculation. However, further assessment would be needed to accept this as a fact, and it should be noted that this correlation may vary between different types of diseases. In some cases, choosing LYG or QALY as the outcome of the study may change the cost-effectiveness results of an evaluation. An intervention could be cost-effective considering cost per LYG rather than cost per QALY gained when it involves a better survival outcome but has less quality of life effectiveness (for example, having more side effects, disease complications, survival rates in a severe health state). This would be the

case for certain cancers, where life years are gained when disease severity is associated with low levels of quality of life (for example, breast cancer in the studies reviewed [23]). The opposite could occur in an intervention in which the quality of life is greatly improved but there is a limited improvement in survival. This would be the case for chronic pathologies with good life expectancy but which are highly sensitive to quality of life changes associated with improvements related to a new treatment option resulting in fewer disease complications or side effects, such as hepatitis C [24] or type 2 diabetes [25]. Therefore, larger studies where the primary objective is to analyse the relationship between ICER thresholds and types of diseases would be necessary. In the present study, only 9 out of 58 results, corresponding to 4 studies, showed this discrepancy, which is not sufficient to reach any conclusions.

Cost-effectiveness analysis is useful in allowing decision-makers to maximize resource allocation. Although different approaches have been used to present results (LYG, QALYs, etc.), the best alternative may depend on the scope of the study, the disease evaluated and the financial impact of the technologies under evaluation, among other factors.

Our results suggest that some aspects should be improved in future studies using LYG as an effectiveness outcome:

- (a) a clear definition of the perspective of the economic evaluation;
- (b) a description of ICER in all economic evaluations performed;
- (c) greater use of probabilistic sensitivity analysis to better evaluate uncertainty.

**Acknowledgments** José Manuel Rodríguez, Paloma González and Enrique Antón developed the idea for the study, supervised the whole study and were involved in its design. José Manuel Rodríguez, Max Brosa, Carlos Crespo and Ferran Pérez were involved in study design, carried out the research and the data analysis. José Manuel Rodríguez and Ferran Pérez developed the search and selected the papers for publication and were responsible for the report draft. All the authors contributed to the final version of the report. The authors would like to thank Raquel Carnero, Desiree Rodríguez, Diana Nieves and Maribel Cuesta for helping us in our research and/or their comments. This study was funded by Medtronic, Spain. Max Brosa, Carlos Crespo and Ferran Pérez worked in an independent consultant company, and they got funds from Medtronic.

## References

1. Oliva, J., del Llano, J., Sacristán, J.A.: Analysis of economic evaluations of health technologies performed in Spain between 1990 and 2000. *Gac. Sanit.* 16(Suppl 2), 2–11 (2002) (Spanish)
2. Sacristán, J.A., Ortun, V., Rovira, J., Prieto, L., García-Alonso, F.: Grupo ECOMED: economic assessment in medicine. *Med. Clin.* 122, 379–382 (2004) (Spanish)
3. Drummond, M.F., O'Brien, B.J., Stoddart, G.L., Torrance, G.W.: *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programs*. Oxford University Press, Oxford (2005)
4. García-Altés, A.: Twenty years of health care economic analysis in Spain: are we doing well? *Health Econ.* 10, 715–729 (2001)



5. Rodríguez-Barrios, J.M., Lizán, L., Paz, S.: The use of Quality Adjusted Life Years (QALYs) in the economic evaluation of health technologies in Spain: a review of the 1990–2009 literature. *Value Health* (accepted for publication)
6. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Guideline Development Methods. Available at [http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/GDM\\_AppendixG.pdf](http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/GDM_AppendixG.pdf) (2007). Accessed 10 Apr 2009
7. Oxford Centre for Evidence Based Medicine (CEBM): Levels of Evidence. Available at <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> (2003). Accessed 1 Apr 2009
8. López-Bastida, J., Oliva, J., Antonanzas, F., García-Altés, A., Gisbert, R., Mar, J., Puig-Junoy, J.: Spanish recommendations on economic evaluation of health technologies. *Eur. J. Health Econ.* 11, 513–520 (2010)
9. Sacristán, J.A., Oliva, J., Del Llano, J., Prieto, L., Pinto, J.L.: What is an efficient health technology in Spain? *Gac. Sanit.* 16, 334–343 (2002) (Spanish)
10. Asociación de Economía de la Salud (AES): Bulletin Number 49. Available at <http://www.aes.es/Publicaciones/es49.pdf> (2004). Accessed 6 June 2009
11. Chapman, R.H., Berger, M., Weinstein, M.C., Weeks, J.C., Goldie, S., Neumann, P.J.: When does quality-adjusted life-years matter in cost-effectiveness analysis. *Health Econ.* 13, 429–436 (2004)
12. National Statistics Institute: Indexed Rates. Available at [www.ine.es](http://www.ine.es) (2009). Accessed 20 Oct 2009
13. Briggs, A., Sculpher, M., Claxton, K.: *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford University Press, Oxford (2006)
14. Huber, P.J.: *Robust Statistics*. Wiley, New York (2004)
15. Oliva, J., del Llano, J.E., Sacristán, J.A.: The economic evaluation of health care technologies in Spain. Present situation and utility as a guide in allocating health care resources. *Inf. Comercial Espanola* 804, 155–167 (2003) (Spanish)
16. World Health Organization (WHO): Choosing Interventions that are Cost Effective. Available at [http://www.who.int/choice/costs/CER\\_thresholds/en/index.html](http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html). Accessed 25 Apr 2009
17. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Development of Supplementary Advice on Appraising Life-Extending, End-of-Life Treatments. <http://www.nice.org.uk/media/88A/F2/SupplementaryAdviceTACEoL.pdf> (2009). Accessed 15 March 2010
18. Sacristán, J.A., Rovira, J., Ortún, V., García-Alonso, F., Prieto, L., Antonanzas, F.: Grupo ECOMED: utilization of economic assessments of health interventions. *Med. Clin.* 122, 789–795 (2004) (Spanish)
19. Clemente, S., Mendante, L., Montoro, J.B.: Current framework of biotechnology products according to the available pharmacoeconomic studies. *Med. Clin.* 120, 498–504 (2003) (Spanish)
20. Puig-Junoy, J., Peiró, S.: From the therapeutic utility to the added therapeutic value and the incremental cost-effectiveness ratio. *Rev. Esp. Salud Publica* 83, 59–70 (2009) (Spanish)
21. Brosa, M., Gisbert, R., Rodríguez, J.M., Soto, J.: Principles, methods and applications of budgetary impact analysis in the health sector. *Pharmacoecon. Span. Res. Articles* 2, 64–78 (2005) (Spanish)
22. Mauskopf, J.A., Sullivan, S.D., Annemans, L., et al.: Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR task force on good research practices-budget impact analysis. *Value Health* 10, 324–325 (2007)
23. Gil, J.M., Rubio-Terrés, C., Del Castillo, A., González, P., Canorea, F.: Pharmacoeconomic analysis of adjuvant therapy with exemestane, anastrozole, letrozole or tamoxifen in postmenopausal women with operable and estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin. Transl. Oncol.* 8, 339–348 (2006)
24. Buti, M., Casado, M.A., Fosbrook, L., Wong, J.B., Esteban, R.: Cost-effectiveness of combination therapy for naive patients with chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 33, 651–658 (2000)
25. Shearer, A.T., Bagust, A., Ampudia-Blasco, F.J., Alvarez, B.M., Escolano, E.P., Paris, G.: Lifetime health consequences and cost-effectiveness of rosiglitazone in combination with metformin for the treatment of type 2 diabetes in Spain. *Pharmacoeconomics* 24, 49–59 (2006)
26. Cairols-Castellote, M.A., Salmerón-Febres, L.M., Fernández-Samos, R., Iborra-Ortega, E., Vaquero-Puerta, C., Marco-Luque, M., Doblaz-Domínguez, M., Riera de Cubas, L., Reparaz-Asensio, L.M., Fernández-Valenzuela, V., Crespo, C., Rodríguez, J.M.: Analysis of the cost-effectiveness of using stents to treat abdominal aortic aneurysms in Spain. *Angiología* 61, 51–61 (2009) (Spanish)
27. Martín-Jiménez, M., Rodríguez-Lescure, A., Ruiz-Borrego, M., Seguí-Palmer, M.A., Brosa-Riestra, M.: Cost-effectiveness analysis of docetaxel (Taxotere) vs. 5-fluorouracil in combined therapy in the initial phases of breast cancer. *Clin. Transl. Oncol.* 11, 41–47 (2009)
28. Oliva, J., López-Bastida, J., Moreno, S.G., Mata, P., Alonso, R.: Cost-effectiveness analysis of a genetic screening program in the close relatives of Spanish patients with familial hypercholesterolemia. *Rev. Esp. Cardiol.* 62, 57–65 (2009) (Spanish)
29. Alonso, R., Fernández de Bobadilla, J., Méndez, I., Lázaro, P., Mata, N., Mata, P.: Cost-effectiveness of managing familial hypercholesterolemia using atorvastatin-based preventive therapy. *Rev. Esp. Cardiol.* 61, 382–393 (2008) (Spanish)
30. Fernández de Bobadilla, J., Sánchez-Maestre, C., Brosa-Riestra, M., Arroyo, O., Sanz de Burgoa, V., Wilson, K.: Cost effectiveness analysis of varenicline (Champix) for the treatment of smoking in Spain. *An. Med. Int.* 25, 342–348 (2008) (Spanish)
31. Grupo de Farmacoeconomía del Linfoma Folicular: Rituximab cost analysis for maintenance treatment of patients with follicular lymphoma. *Farm. Hosp.* 32, 25–34 (2008) (Spanish)
32. Llargeron, N., Rémy, V., Oyee, J., San-Martin, M., Cortés, J., Olmos, L.: Cost-effectiveness analysis of vaccination against human papilloma virus (HPV) types 6, 11, 16 and 18 in Spain. *Vacunas* 9, 3–11 (2008) (Spanish)
33. Maroto, P., Villavicencio, H., Pinol, C., Urruticoechea, L., Brosa, M.: A cost-effectiveness analyses of oral sorafenib in advanced renal cell carcinoma. *Rev. Esp. Econ. Salud* 7, 173–180 (2008) (Spanish)
34. Mayordomo, J.I., López, A., Giménez, E., Badia, X., Lara, N., Sorio, F., Liu, Z., Arocho, R.: Economic evaluation of use of pegfilgrastim versus filgrastim in primary prophylaxis in patients with breast cancer with febril neutropenia risk in Spain. *Pharmacoecon. Span. Res. Articles* 5, 71–81 (2008) (Spanish)
35. Paz-Ares, L., García del Muro, X., Grande, E., González, P., Brosa, M., Díaz, S.: Cost-effectiveness analysis of sunitinib in patients with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stroma tumours (GIST) after progression or intolerance with imatinib. *Clin. Transl. Oncol.* 10, 831–839 (2008)
36. Aballéa, S., De Juanes, J.R., Barbieri, M., Martin, M., Chancellor, J., Oyaguñez, I., Verwee, B., Llargeron, N.: The cost effectiveness of influenza vaccination for adults aged 50 to 64 years: a model-based analysis for Spain. *Vaccine* 28, 6900–6910 (2007)
37. Badia, X., Lizán, L., Magaz, S., Sanz, A.C., Green, J., Serrano, D.: Cost-effectiveness analysis of enfuvirtide added to an optimized therapy compared with an optimized therapy in patients with HIV/AIDS. *HIV Clin. Trials* 8, 235–245 (2007)
38. Casado, M.A., Benavides, M., Cajaraville, G., Carreras, M.J., Tabernero, J.M.: Cost-effectiveness analysis and budget impact analysis of the first line therapy for metastatic colorectal cancer in Spain. *Rev. Esp. Econ. Salud* 6, 106–118 (2007) (Spanish)

39. Fernández de Bobadilla, J., Calvo, C., Gómez-Gerique, J.A., Lázaro, P., Méndez, I., García, M.: Cost per life year gained of atorvastatin 10 mg in hypertensive Spanish patients with moderate risk: economic evaluation of the ASCOT-LLA study with Spanish costs. *Pharmacoecon. Span. Res. Articles* 4, 11–24 (2007) (Spanish)
40. Lázaro, P., Figueras, J., Domenech, E., Closa, R., Echániz, I., Wood, M.A., Fitch, K.: Cost-effectiveness of palivizumab in preventing respiratory syncytial virus in premature infants and children with chronic lung disease in Spain. *Pharmacoecon. Span. Res. Articles* 4, 59–70 (2007) (Spanish)
41. López, J.M., Cortés, J., Gil de Miguel, A.: Human papillomavirus tetravalent vaccine cost-effectiveness study. *Rev. Esp. Econ. Salud* 6, 400–408 (2007) (Spanish)
42. Pinol, C., Roze, S., Valentine, W., Evers, T.: Cost-effectiveness of the addition of acarbose to the treatment of patients with type-2 diabetes in Spain. *Gac. Sanit.* 21, 97–104 (2007) (Spanish)
43. Cornuz, J., Gilbert, A., Pinget, C., McDonald, P., Slama, K., Salto, E., Paccaud, F.: Cost-effectiveness of pharmacotherapies for nicotine dependence in primary care settings: a multinational comparison. *Tob. Control* 15, 152–159 (2006)
44. Fernández de Bobadilla, J., García, M.: Cost-effectiveness analysis of 80 mg atorvastatin versus 40 mg pravastatin in acute coronary syndrome: an economic evaluation based on the PROVE-IT study (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy). *Pharmacoecon. Span. Res. Articles* 3, 19–30 (2006) (Spanish)
45. Fernández de Bobadilla, J., López de Sa, E., Alonso-Troncoso, I., Moreno-Gómez, R., Rubio-Terrés, C., Soto-Alvarez, J.: Cost-effectiveness analysis of the use of atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pharmacoeconomic model of the CARDS study. *An. Med. Int.* 23, 213–219 (2006) (Spanish)
46. Lamotte, M., Pinol, C., Brotons, C., Annemans, L., Guardiola, E., Evers, T., Kubin, M.: Health economic evaluation of low-dose acetylsalicylic acid in the primary prevention of cardiovascular disease. *Rev. Esp. Cardiol.* 59, 807–815 (2006) (Spanish)
47. Lázaro y de Mercado, P., Figueras-Aloy, J., Doménech-Martínez, E., Echániz-Urcelay, I., Closa-Monasterolo, R., Wood, M.A., Fitch, K.: The efficiency (cost-effectiveness) of palivizumab as prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in pre-mature infants with a gestational age of 32–35 weeks in Spain. *An. Pediatr.* 65, 316–324 (2006) (Spanish)
48. Lenne, X., Diez-Domingo, J., Gil, A., Ridao, M., Lluch, J.A., Dervaux, B.: Economic evaluation of varicella vaccination in Spain: results from a dynamic model. *Vaccine* 24, 6980–6989 (2006)
49. Badia, X., Bueno, H., González-Juanatey, J.R., Valentín, V., Rubio, M.: Short-and long-term cost-effectiveness analysis of adding clopidogrel to standard therapy in acute coronary syndrome patients in Spain. *Rev. Esp. Cardiol.* 58, 1385–1395 (2005) (Spanish)
50. Buti, M., San Miguel, R., Brosa, M., Cabaesés, J.M., Medina, M., Casado, M.A., Fosbrook, L., Esteban, R.: Estimating the impact of hepatitis C virus therapy on future liver-related morbidity, mortality and costs related to chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 42, 639–645 (2005)
51. Cannata, J., Díez, A., López, J.M.: Protelos cost-effectiveness study in the prevention of osteoporosis fractures. *Rev. Esp. Econ. Salud* 4, 146–152 (2005) (Spanish)
52. Grau, S., Alvarez-Lerma, F., del Castillo, A., Neipp, R., Rubio-Terrés, C.: Cost-effectiveness analysis of the treatment of ventilator-associated pneumonia with linezolid or vancomycin in Spain. *J. Chemother.* 17, 203–211 (2005)
53. Asensi, F., De Jose, M., Lorente, M., Moraga, F., Ciuryla, V., Arikian, S., Casciano, R., Vento, M.: A pharmacoeconomic evaluation of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine in Spain. *Value Health* 7, 36–51 (2004)
54. Balmanã, J., Sanz, J., Bonfill, X., Casado, A., Rué, M., Gich, I., Díez, O., Sabaté, J.M., Baiget, M., Alonso, M.C.: Genetic counseling program in familial breast cancer: analysis of its effectiveness, cost and cost-effectiveness ratio. *Int. J. Cancer* 112, 647–652 (2004)
55. Brosa, M., Crespo, C.: Cost-effectiveness analysis of clinical management of hyperlipidemia with atorvastatin versus usual care in secondary coronary-hearth disease prevention. *Rev. Esp. Econ. Salud* 3, 50–56 (2004) (Spanish)
56. Camacho, J., López, J.M.: Impact of the treatment costs with Advate in the antihaemophilic therapy. Cost-effectiveness analysis. *Rev. Esp. Econ. Salud* 3, 179–186 (2004) (Spanish)
57. Cook, J.R., Yin, D., Alemao, E., Davies, G., Krobot, K.J., Veltri, E., Lipka, L., Badia, X.: Cost-effectiveness of ezetimibe coadministration in statin-treated patients not at cholesterol goal: application to Germany, Spain and Norway. *Pharmacoeconomics* 22(Suppl 3), 49–61 (2004)
58. Sacristán, J.A., Prieto, L., Huete, T., Artigas, A., Badia, X., Chinn, C., Hudson, P.: Cost-effectiveness of drotrecogin alpha [activated] in the treatment of severe sepsis in Spain. *Gac. Sanit.* 18, 50–57 (2004) (Spanish)
59. Antonanzas, F., Portillo, F.: Economic evaluation of pharmacotherapies for smoking cessation. *Gac. Sanit.* 17, 393–403 (2003) (Spanish)
60. Buti, M., Medina, M., Casado, M.A., Wong, J.B., Fosbrook, L., Esteban, R.: A cost-effectiveness analysis of peginterferon alpha-2b plus ribavirin for the treatment of naive patients with chronic hepatitis C. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 17, 687–694 (2003)
61. Gambús, G., Espinosa, C.: Cost-effectiveness analysis of fluvastatin in patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention. *Rev. Esp. Econ. Salud* 2, 327–330 (2003) (Spanish)
62. Moreno, A., Vargas, E., Soto, J., Rejas, J.: Cost-effectiveness analysis of the use of celecoxib for the treatment of osteoarthritis. *Gac. Sanit.* 17, 27–36 (2003) (Spanish)
63. Nuijten, M.J., Villar, F.A., Kosa, J., Nadipelli, V., Rubio-Terrés, C., Suarez, C.: Cost-effectiveness of enoxaparin as thromboprophylaxis in acutely ill medical patients in Spain. *Value Health* 6, 126–136 (2003)
64. San Miguel, R., Mar, J., Cabaesés, J.M., Guillén-Grima, F., Buti, M.: Cost-effectiveness analysis of therapeutic strategies for patients with chronic hepatitis C previously not responding to interferon. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 17, 765–773 (2003)
65. Hart, W.M., Rubio-Terrés, C., Burrell, A., Arístegui, I., Escobar-Jiménez, F.: Pharmacoeconomic analysis of the treatment of postmenopausal osteoporosis with risedronate or alendronate. *Reumo* 11, 97–104 (2002) (Spanish)
66. Hart, W.M., Rubio-Terrés, C., Margalet-Fernández, I., González-Juanatey, J.R.: Cost-effectiveness analysis of Ramipril treatment of patients at high-risk of cardiovascular events in Spain. *An. Med. Int.* 19, 515–520 (2002) (Spanish)
67. Hart, W.M., Rubio-Terres, C., Pajuelo, F., González-Juanatey, J.R.: Cost-effectiveness of the treatment of heart failure with ramipril: a Spanish analysis of the AIRE study. *Eur. J. Heart Fail.* 4, 553–558 (2002)
68. Lindgren, P., Jo`nsson, B., Redaelli, A., Radice, D.: Cost-effectiveness analysis of exemestane compared with megestrol in advanced breast cancer: a model for Europe and Australia. *Pharmacoeconomics* 20, 101–108 (2002)
69. Llovet, J.M., Mas, X., Aponte, J.J., Fuster, J., Navasa, M., Christensen, E., Rodés, J., Bruix, J.: Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 50, 123–128 (2002)

70. Plans, P.: Cost-effectiveness of 23-valent antipneumococcal vaccination in Catalonia (Spain). *Gac. Sanit.* 16, 392–400 (2002) (Spanish)
71. Antonanzas, F.A., Botella, F.A.: Economic evaluation of eptifibatide. *Rev. Esp. Cardiol.* 54, 169–174 (2001) (Spanish)
72. Soto-Alvarez, J., González-Vilchez, F.: Cost effectiveness of the use of spironolactone in the treatment of chronic heart failure. *An. Med. Int.* 18, 421–425 (2001) (Spanish)
73. González-Larriba, J.L., Serrano, S., Alvarez-Mon, M., Camacho, F., Casado, M.A., Díaz-Pérez, J.L., Díaz-Rubio, E., Fosbrook, L., Guillem, V., López-López, J.J., Moreno-Nogueira, J.A., Toribio, J.: Cost-effectiveness analysis of interferon as adjuvant therapy in high-risk melanoma patients in Spain. *Eur. J. Cancer* 36, 2344–2352 (2000)
74. Berger, K., Fischer, T., Szucs, T.D.: Cost-effectiveness analysis of paclitaxel and cisplatin versus cyclophosphamide and cisplatin as first-line therapy in advanced ovarian cancer. A European perspective. *Eur. J. Cancer* 34, 1894–1901 (1998)
75. Comas-Fuentes, A., Suárez-Gutiérrez, R., López-González, M.L., Cueto-Espinar, A.: Cost-effectiveness of antismoking health counseling in primary health care. *Gac. Sanit.* 12, 126–132 (1998) (Spanish)
76. Plans-Rubió, P.: Cost-effectiveness analysis of treatment to reduce cholesterol levels, blood pressure and smoking for the prevention of coronary heart disease; evaluative study carried out in Spain. *Pharmacoeconomics* 13, 623–643 (1998)
77. Plans-Rubió, P.: Cost-effectiveness of cardiovascular prevention programs in Spain. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 14, 320–330 (1998)
78. Garuz, R., Forcen, T., Cabases, J., Antonanzas, F., Trinxet, C., Rovira, J., Anton, F.: Economic evaluation of a mammography-based breast cancer screening programme in Spain. *Eur. J. Public Health* 7, 68–76 (1997)
79. Rubió, P.: Cost-effectiveness of dietary treatment of hypercholesterolemia in Spain. *Public Health* 111, 33–40 (1997)
80. Plans, P., Casademont, L., Tarín, A., Navas, E.: The study of cost effectiveness of breast cancer detection in Catalonia. *Rev. Esp. Salud Publica* 70, 15–23 (1996) (Spanish)
81. Plans, P., Navas, E., Tarín, A., Rodríguez, G., Galí, N., Gayta, R., Taberner, J.L., Salleras, L.: Cost-effectiveness of the methods of smoking cessation. *Med. Clin.* 104, 49–54 (1995) (Spanish)
82. Plans-Rubió, P., Garrido-Morales, P., Salleras-Sanmartí, L.: The cost-effectiveness of pneumococcal vaccination in Catalonia. *Rev. Esp. Salud Publica* 69, 409–417 (1995) (Spanish)
83. Plans-Rubió, P., Rovira-Forns, J.: Cost-effectiveness of pharmacologic treatments for the reduction of blood lipids. *Med. Clin.* 105, 327–333 (1995) (Spanish)
84. Badía, X., Segú, L., García-Alonso, F., Rovira, J.: A cost-efficacy analysis of treatment with antiendotoxin monoclonal antibodies in gram-negative sepsis. *Med. Clin.* 100, 84–89 (1993) (Spanish)

## 6.2. DEVELOPMENT OF A POPULATION-BASED COST-EFFECTIVENESS MODEL OF CHRONIC GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE IN SPAIN

Crespo, C., Pérez-Simón, J. A., Rodríguez, J. M., Sierra, J., & Brosa, M. (2012). Development of a population-based cost-effectiveness model of chronic graft-versus-host disease in Spain. *Clinical Therapeutics*, 34(8), 1774–87. doi:10.1016/j.clinthera.2012.06.029

Sierra, J., Pérez-Simón, J. A., Crespo, C., Rodríguez, J. M., & Brosa, M. (2011). Development of a population-based cost-effectiveness model of chronic graft-versus-host disease in Spain. *Blood Marrow Transplantation*, 46 (suppl. 1s), S101.

Pérez-Simón, J. A., Sierra, J., Crespo, C., Rodríguez, J. M., & Brosa, M. (2010). A simulation modelling approach to quantify the cost-effectiveness of extra-corporeal photopheresis in chronic graft versus host disease (cGvHD) in Spain. *Value in Health*, 13(7), A265.

### RESUMEN

#### Objetivo:

La enfermedad de injerto contra huésped crónica es una complicación que puede ocurrir después de un trasplante de médula ósea o de células madre, en el cual el material recientemente trasplantado ataca el cuerpo del receptor del trasplante. De tal forma que este ataque principalmente incide sobre el hígado, piel, pulmones, ojos y mucosas. El propósito de este estudio fue analizar la relación coste-efectividad de la fotoféresis extracorpórea (ECP) frente rituximab (Rmb) o Imatinib (Imt) en pacientes con la enfermedad de injerto contra huésped crónica.

#### Material y métodos:

Se llevó a cabo un modelo de microsimulación para estudiar la evolución de cada paciente con enfermedad de injerto contra huésped crónica en lugar de cohortes hipotéticas. Los modelos de microsimulación son modelos matemáticos que operan desde el nivel del individuo hacia la población, sin centrarse en un individuo representativo o promedio. Estos modelos permiten seguir la progresión de los individuos potencialmente heterogéneos acumulando al historial sus transiciones individuales los costes y los beneficios clínicos. Se generó una muestra hipotética de 1.000 pacientes con características clínicas basadas en los artículos publicados y ajustados según la opinión clínica. La generación de pacientes se basó en la probabilidad de tener afectado algún órgano y el grado de severidad, incorporándose a las alternativas con las mismas características basales.

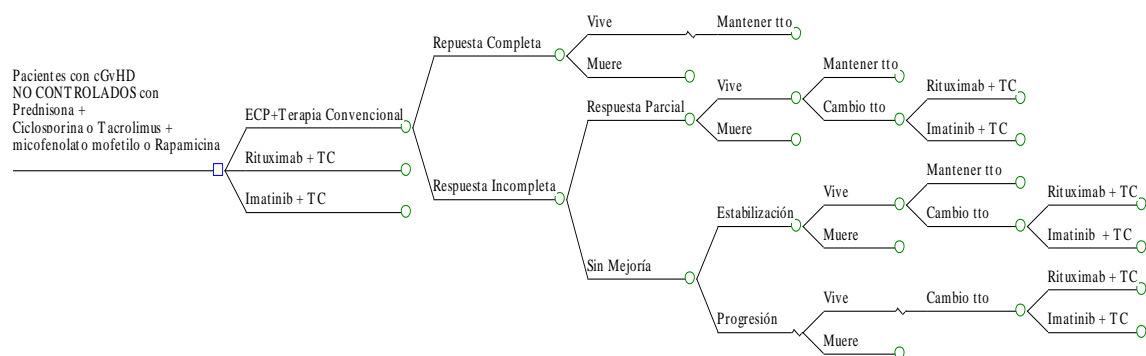
En la enfermedad de injerto contra huésped los órganos de los pacientes se puntúan según su afectación de 0 a 3 (de ninguno de afectación orgánica a afectación grave), lo que permite clasificar al paciente como:

- Leve: involucrados 1 o 2 órganos, excepto los pulmones, sin deterioro clínicamente significativo de valor, es decir, la puntuación máxima en todos los órganos afectados es 1.

- Moderada: involucrados 3 o más órganos sin deterioro funcional (puntuación máxima 1 ) o al menos un órgano con participación clínicamente significativa, pero sin discapacidad grave (puntuación máxima de 2) o afectación del pulmón con puntuación de 1
- Grave: importante discapacidad en cualquier órgano (puntuación de 3) o afectación del pulmón con puntuación de 2.

A partir de esta puntuación y de cada tratamiento se evaluó la supervivencia del paciente en cada estado de salud (respuesta completa, respuesta parcial, estable o progresión). Por tanto, las probabilidades de transición dependían de las características de los pacientes (órgano, grado de severidad por órgano, y la clasificación).

Figura: Estructura del modelo



Las medidas de eficiencia se expresaron en AVG y en AVAC. El estudio fue diseñado desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud y los decisores del sistema sanitario, incluyendo sólo costes directos sanitarios. Los costes futuros y los efectos fueron descontados un 3% según lo indica la propuesta de guía de evaluación económica española. Los costes se referían al año 2010 y fueron actualizados mediante el índice de precios al consumo en caso necesario. La duración del ciclo del modelo fue de 3 meses ya que la mayoría de las fuentes de datos de eficacia se calculan en esta frecuencia. El modelo evalúa a los pacientes hasta su muerte o hasta alcanza el horizonte temporal de cinco años.

Las probabilidades modelo de la ECP, RMB e IMT y el grado de severidad de órgano afectados se obtuvieron de la revisión sistemática de la literatura (PUBMED, CINAHL, DARE, NHS EED, HTA,...), así como una búsqueda selectiva de revistas relevantes relacionadas con los trasplantes de médula ósea. Las palabras clave incluían fotoféresis extracorpórea, el tratamiento de enfermedad de injerto contra huésped crónica, rituximab, e imatinib. La revisión sistemática se limitó a evaluaciones publicadas en español o en inglés sobre adultos. Los estudios de eficacia del tratamiento de órgano afectado se incluyeron para cualquier horizonte temporal (ensayo clínico, observacional estudios, estudios de cohortes y estudios de casos). Las líneas terapéuticas tras fallo como los efectos adversos se derivaron de la opinión de expertos. Asimismo, el uso de recursos y los costes utilizados en el modelo fueron validados por los co-autores clínicos. Los costes evaluados fueron desde la administración previa de los tratamientos, los costes farmacológicos, las pruebas diagnósticas y del personal, así como los días de estancia hospitalaria o el tiempo para suministrar ECP.

Para evaluar la influencia de la incertidumbre derivada de las características de los pacientes, de los valores basales de los parámetros y de los supuestos del modelo se llevó a cabo un análisis de sensibilidad probabilístico para confirmar la robustez de los resultados. Para ello se simuló 1.000 veces cada parámetro aleatoriamente bajo una distribución fija y con una muestra de 1.000 pacientes por análisis. Para el análisis de sensibilidad, se fijaron las distribuciones de probabilidad en función de cada tipo de variable (distribución log-normal para costes, uso de recursos y utilidades, distribución normal para el peso y altura de los pacientes y la distribución dirichlet para probabilidades) y los parámetros de cada distribución según los datos primarios recolectados.

### Resultados:

Los principales órganos afectados por los pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica fue la piel (88%), la mucosa (43%), el hígado (37%), el pulmón (22%) y el tracto gastrointestinal (14%). En todos los casos la severidad más observada fue a leve (rango de 60,7% a 93,5%) excepto en pulmón donde la severidad moderada fue la más observada (60%).

Los datos relativos a la tasa de respuesta completa o mejoría (respuesta completa o parcial) fueron mayores con ECP para todos los órganos afectados, excepto para la piel donde la mejora fue similar a la de RMB. Por otra parte, la tasa de progresión fue mayor con el lmt para la piel y la mucosa, con Rmb para el hígado y con ECP para los de pulmón y los órganos gastrointestinales. Sin embargo, el número de pacientes evaluado con afectación en los pulmones y los órganos gastrointestinales con RMB o IMT fueron menores en comparación con los estudios de ECP.

El coste de adquisición más alto de ECP vs lmt se compensó a los 9 meses para su mayor eficacia. En nuestros resultados, el coste global del tratamiento de ECP es de 518€ a 4.000€ superior a RMB. La diferencia en la mejoría de la enfermedad (% de respuesta completa o parcial) muestra que la ECP produce un aumento de la mejora del 6,2% después del primer año frente a RMB y un 6,7% con respecto a las IMT. Los resultados muestran que la mayor eficacia de la ECP da lugar a una ganancia de 0,011 AVAC versus Rmb y 0,024 AVAC frente lmt en primer año y una ganancia de 0,062 AVAC frente Rmb y 0,094 AVAC frente lmt a los cinco años. Después de 9 meses, ECP fue dominante (menos costoso y más eficaz) versus lmt con respecto a todos los parámetros: el coste por mejora obtenida, el coste por año de vida adquirida y el coste por AVAC ganado. Por otra parte, después de 2,5 años ECP era coste-efectivo vs Rmb con un ratio coste-efectividad por debajo de 30.000€ (29.646€ por año de vida adquirido y 24.442€ por AVAC ganado).

Los resultados del análisis probabilístico (1.000.000 pacientes simulados diferentes) mostraron que, teniendo en cuenta la incertidumbre en las variables del modelo, iniciar el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped crónica con ECP sigue siendo dominante y más coste-efectiva en comparación con las otras alternativas (dominante el 30,7% vs. Rmb y 83,0% vs lmt el tercer año y dominante el 32,1% vs Rmb y 78,2% vs lmt el quinto año). Suponiendo un umbral de disponibilidad a pagar de 30.000€ por AVAC ganado, había una posibilidad del 56,5% en el año 3<sup>º</sup> y el 70,1% el quinto año de que ECP fuera una intervención coste-efectiva vs RMB y las IMT. Por otro lado, el lmt fue el tratamiento menos coste-efectivo frente a las otras alternativas.

Conclusión:

Este estudio es el primer análisis farmacoeconómico que ha comparado las 3 terapias de referencia como tratamientos en tercera línea en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica internacionalmente. La ECP ha demostrado ampliamente que tiene un buen perfil de eficacia y seguridad. Es más, aunque solo entre el 5 y el 0% de las células mononucleares circulantes son tratadas durante una sesión de ECP, el tratamiento tiene efectos inmunomoduladores de larga duración. La ventaja del tratamiento de la ECP es la baja frecuencia de efectos adversos siendo la única desventaja la necesidad de aprender la técnica y el alto coste de adquisición para implementar la terapia en un centro específico. Sin embargo, los resultados de nuestro estudio demuestran que el ECP es más barato y más efectivo que el resto de estrategias desde los 6 meses como tercera línea en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped cónico comparado con Rmb e lmt.



ISSN 0149-2918

# Clinical Therapeutics

The International  
Peer-Reviewed Journal  
of Drug Therapy

Volume 34 Number 8

clinicaltherapeutics.com

August 2012



#### ORIGINAL RESEARCH

**I-COMBINE Study:**  
Efficacy of Irbesartan/Amlodipine  
Fixed-Combination Therapy Compared  
With Amlodipine Monotherapy

Effect of Once-Daily Fluticasone  
Furoate/Vilanterol on 24-Hour Pulmonary  
Function in Patients With COPD

Oral Linezolid Compared  
With Intravenous Vancomycin for the  
Treatment of MRSA Skin Infections

Intravenous Morphine vs. Combined  
Intravenous Morphine and Oxycodone  
in Subjects With Moderate to Severe  
Post-surgical Pain

#### PEDIATRICS

Pharmacokinetics and Safety Profile  
of Repeated Once-Daily Doses  
of Intravenous Esomeprazole in Children

Follow us on  @CLINTHE





## Development of a Population-Based Cost-Effectiveness Model of Chronic Graft-Versus-Host Disease in Spain

Carlos Crespo, MHe, MSc, BSc, BMA<sup>1,2</sup>; José Anton Pérez-Simón, MD, PhD<sup>3</sup>; José Manuel Rodríguez, PharmD, MPH, MSc<sup>4</sup>; Jordi Sierra, MD, PhD<sup>5</sup>; and Max Brosa, MBA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Statistics Department, University of Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Oblikue Consulting, Barcelona, Spain; <sup>3</sup>Haematology Service, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/ CSIC/Universidad de Sevilla, Seville, Spain; <sup>4</sup>HE&R Department, Director EMEA Therakos (Johnson & Johnson Company), Madrid, Spain; and <sup>5</sup>Haematology Service, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

### ABSTRACT

**Background:** Chronic graft-versus-host disease (cGvHD) is the leading cause of late nonrelapse mortality (transplant-related mortality) after hematopoietic stem cell transplant. Given that there are a wide range of treatment options for cGvHD, assessment of the associated costs and efficacy can help clinicians and health care providers allocate health care resources more efficiently.

**Objective:** The purpose of this study was to assess the cost-effectiveness of extracorporeal photopheresis (ECP) compared with rituximab (Rmb) and with imatinib (Imt) in patients with cGvHD at 5 years from the perspective of the Spanish National Health System.

**Methods:** The model assessed the incremental cost-effectiveness/utility ratio of ECP versus Rmb or Imt for 1000 hypothetical patients by using microsimulation cost-effectiveness techniques. Model probabilities were obtained from the literature. Treatment pathways and adverse events were evaluated taking clinical opinion and published reports into consideration. Local data on costs (2010 Euros) and health care resources utilization were validated by the clinical authors. Probabilistic sensitivity analyses were used to assess the robustness of the model.

**Results:** The greater efficacy of ECP resulted in a gain of 0.011 to 0.024 quality-adjusted life-year in the first year and 0.062 to 0.094 at year 5 compared with Rmb or Imt. The results showed that the higher acquisition cost of ECP versus Imt was compensated for at 9 months by greater efficacy; this higher cost was partially compensated for (€517) by year 5 versus Rmb. After 9 months, ECP was dominant (cheaper and more effective) compared with Imt. The incremental cost-

effectiveness ratio of ECP versus Rmb was €29,646 per life-year gained and €24,442 per quality-adjusted life-year gained at year 2.5. Probabilistic sensitivity analysis confirmed the results. The main study limitation was that to assess relative treatment effects, only small studies were available for indirect comparison.

**Conclusion:** ECP as a third-line therapy for cGvHD is a more cost-effective strategy than Rmb or Imt. (*Clin Ther.* 2012;34:1774–1787) © 2012 Elsevier HS Journals, Inc. All rights reserved.

**Key words:** chronic graft, host disease, cost-effectiveness, extracorporeal photopheresis.

### INTRODUCTION

In Spain, between 2000 and 2500 hematopoietic stem cell transplants are conducted annually, at a maximum rate of 54.14 per million inhabitants, of which 34% are allogeneic.<sup>1</sup> Chronic graft-versus-host disease (cGvHD) is the leading cause of late nonrelapse mortality (transplant-related mortality) after hematopoietic stem cell transplant. It deleteriously affects the quality of life in surviving patients who have otherwise been cured of their underlying disease.<sup>2,3</sup> cGvHD may have debilitating consequences resulting from profound chronic immune suppression that lead to recurrent or life-threatening infections.<sup>4</sup> cGvHD occurs in at least 30% to 50% of recipients of transplants from human leukocyte antigen-matched siblings and in at

Accepted for publication June 29, 2012.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.06.029>  
0149-2918/\$ - see front matter

© 2012 Elsevier HS Journals, Inc. All rights reserved.

least 60% to 70% of recipients from unrelated donors.<sup>5</sup> A Spanish study found a cumulated incidence of mild, moderate, or severe cGvHD of 29%, 42%, and 28%, respectively, in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplant using peripheral blood from related donors.<sup>6</sup>

The diagnosis and staging working group of the National Institutes of Health Consensus Development Project on cGvHD proposed standard criteria for the diagnosis, organ scoring, and global assessment of cGvHD severity.<sup>2,7</sup> The diagnosis of cGvHD requires the presence of at least 1 clinical diagnostic sign of cGvHD or at least 1 distinctive clinical manifestation confirmed by biopsy or other relevant tests. cGvHD may be restricted to a single organ system, but several organs are usually involved. Clinical features range from edema, erythematous rash, mucositis, diarrhea, and elevated transaminase levels, to more fibrotic and chronic manifestations such as sclerotic, lichen-planus skin changes; fasciitis; Sicca syndrome; joint contractures; esophageal strictures; and bronchiolitis obliterans.<sup>7</sup> The proposed global assessment of severity (mild, moderate, or severe) is derived by combining organ- and site-specific scores.<sup>2,7</sup>

Prednisone, together with a calcineurin inhibitor, is considered the standard regimen for the primary treatment of cGvHD.<sup>8</sup> Although one half of patients respond to first-line treatment, the prognosis of steroid-refractory cGvHD remains poor.<sup>9</sup> There is no standard approach to treat refractory cGvHD, although there are numerous immunosuppressive drugs and other agents available for salvage therapy.

Immunosuppressive treatments that inhibit T-cell activation, proliferation, or survival include mycophenolate mofetil, daclizumab, sirolimus (rapamycin), extracorporeal photopheresis (ECP), and pentostatin (deoxycoformycin).<sup>10</sup> In addition, new strategies such as etanercept, rituximab (Rmb), and imatinib (Imt) have been evaluated.<sup>8,10</sup> However, responses to immunosuppressive drugs are often partial, and patients continue to experience disease symptoms that can significantly impair their quality of life.

ECP is a therapeutic approach based on the biological effect of liquid 8-methoxypsoralen (8-MOP) and ultraviolet light A on mononuclear cells collected by apheresis and reinfused into the patient.<sup>10</sup> This therapy allows treatment using a closed system specifically designed to treat these cells. The liquid 8-MOP eliminates the adverse effects of oral 8-MOP

(such as the gastrointestinal adverse effects of psoralen and blood concentration variability in its pharmacokinetics), as well as the need for premedication with this drug and further monitoring of blood levels.<sup>11</sup> ECP, originally developed for the treatment of skin manifestations of cutaneous T-cell lymphoma,<sup>12</sup> has proven effective across a variety of indications, especially acute GvHD and cGvHD in both adult and pediatric patients resistant to standard protocols.<sup>13</sup>

Although T lymphocytes are the therapeutic target of options for the treatment of cGvHD, there is growing evidence regarding the importance of B lymphocytes in the development of the disease. These findings have led to evaluation of the role of Rmb, a chimeric (mouse/human) monoclonal antibody against the protein CD20, in the treatment of cGvHD.<sup>8</sup>

Imt is a potent inhibitor of the tyrosine kinases ABL, platelet-derived growth factor receptor- and - $\gamma$ , c-KIT, ARG, and LCK. It has proven clinical efficacy in the treatment of the following malignant neoplasms, which are characterized by constitutive activation of these tyrosine kinases: chronic myeloid leukemia, Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia, dermatofibrosarcoma protuberans, myeloproliferative disorders due to chromosomal rearrangements in the platelet-derived growth factor receptor locus, and gastrointestinal stromal tumors with mutations in c-KIT.<sup>8</sup>

Given that there is a wide range of treatment options for cGvHD, assessment of the associated costs and efficacy can help clinicians and health care providers allocate health care resources more efficiently. Cost-effectiveness analysis is a tool decision makers can use to assess and potentially improve the performance of health systems.<sup>14,15</sup> It indicates which interventions provide the best value for money and enables the interventions which maximize health for the available resources to be chosen. The purpose of the current study was to develop a cost-effectiveness, population-based simulation analysis of cGvHD in Spain that may be used to quantify the future health and economic benefits of ECP versus Rmb or Imt in addition to the usual care of cGvHD after previous treatment failure. Spain is a country with 47 million inhabitants with access to universal public health care free at the point of delivery.

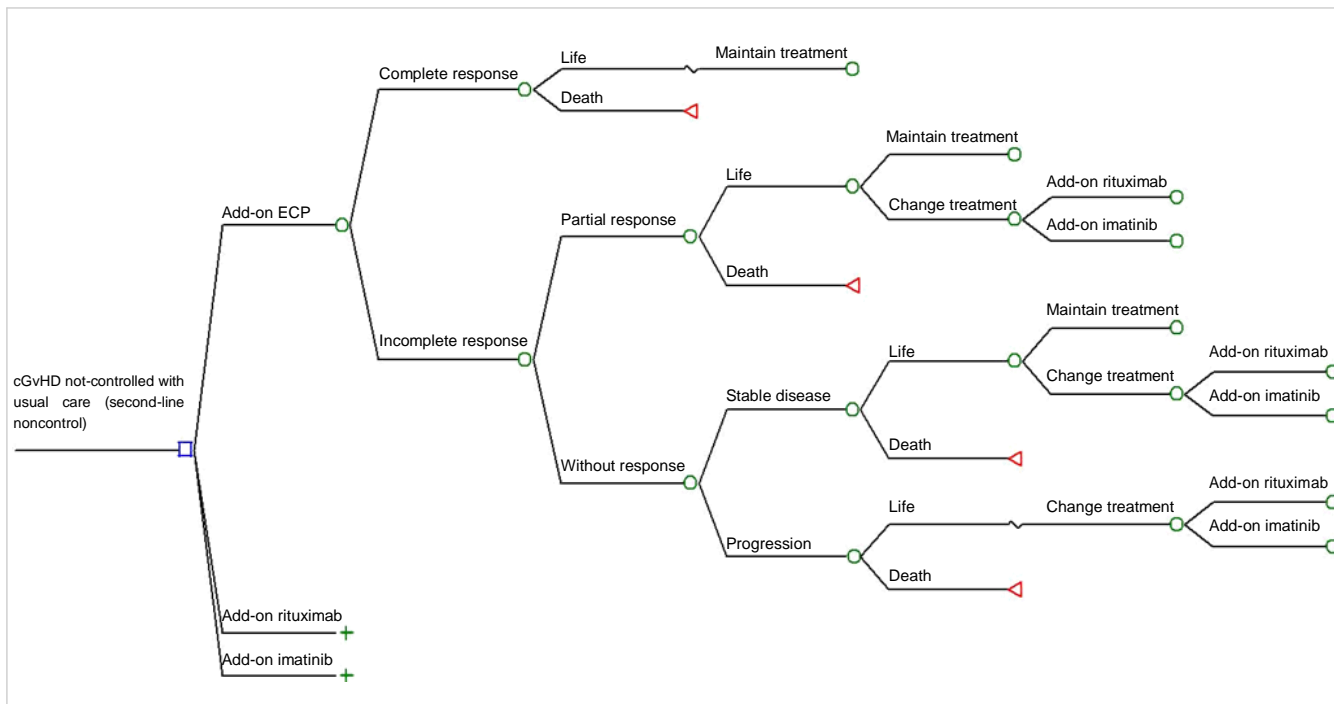


Figure 1. Model structure. cGvHD chronic graft-versus-host disease; ECP extracorporeal photopheresis.

### PATIENTS AND METHODS

A microsimulation model was used to assess the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) and the incremental cost– utility ratio (ICUR) of ECP versus Rmb or Imt for 1000 hypothetical patients ( **Figure 1** ). Mean cumulative costs and cumulative scores of effectiveness at the end of the 5-year cycle were obtained to facilitate ICER and ICUR in terms of incremental cost per improvement gained, measured as the incremental cost per life-year gained and incremental cost per quality-adjusted life-year (QALY) gained in comparison with the other options.

The ICER of ECP versus the alternatives was compared using the formula:

$$\frac{\text{Costs}_{ECP} - \text{Costs}_{Alternative}}{\text{Effectiveness}_{ECP} - \text{Effectiveness}_{Alternative}}$$

The ICUR was calculated by using effectiveness units expressed in QALYs (cost– utility analysis). This approach is widely recognized as useful for measuring and comparing the efficiency of different health interventions. QALYs are overall measures of health outcome that weight the life expectancy of patients with an estimate of their health-related quality of life score (on a scale of 0 to 1, where 0 is equivalent to death, and 1 is equivalent to full health).

The study was designed from the perspective of the Spanish National Health System and health care decision makers, including only direct health care costs. Future costs and effects were discounted at 3% as indicated by Spanish guidelines,<sup>15</sup> and all costs were inflated to 2010 Euros using the consumer price index for all goods and services.<sup>16</sup> The cycle length of the model was 3 months because most of the data sources, for the sake of efficacy, are calculated using this frequency. The model followed up patients until death or the 5-year time horizon, whichever occurred first.

### Microsimulation

Microsimulation is a discrete simulation technique that facilitates modeling of the behavior of single individuals in a complex system (ie, multiple organ dysfunction syndrome).<sup>17–19</sup> Microsimulation models are mathematical computer-based models that operate from the level of the individual upward. They simulate the behavior of the population, taking into account the heterogeneous composition of the target population without focusing on a representative or average individual. This implies that the population is stratified across health states and attributes (eg, age, disease severity, risk exposure) identified as relevant to the problem analyzed. A hypothetical stable sample of patients

Table I. Organ involvement. Values are given as % (95% CI).<sup>6,20–52</sup>

Organ	Proportion of Organ Affected	Severity per Organ	
		Mild	Severe
Skin	88 (86–90)	Mild	73.1 (61–85)
		Moderate	17.3 (7–28)
		Severe	9.6 (2–18)
Mucous membrane	43 (40–48)	Mild	93.5 (87–100)
		Moderate	6.5 (0–13)
		Severe	0 (–)
Lung	22 (17–26)	Mild	33.3 (9–57)
		Moderate	60.0 (35–85)
		Severe	6.7 (0–19)
Liver	38 (34–42)	Mild	70.2 (57–83)
		Moderate	14.9 (5–25)
		Severe	14.9 (5–25)
GI tract	14 (10–19)	Mild	60.7 (43–79)
		Moderate	32.1 (15–49)
		Severe	7.1 (0–17)

GI gastrointestinal.

with clinical characteristics based on published reports and adjusted according to clinical opinion is used to generate representative patients randomly.<sup>19</sup>

In our cost-effectiveness microsimulation analysis, up to 1000 hypothetical patients were randomly generated, 1 by 1, taking into account the probability that every organ in the body was affected and the degree of severity (**Table I**). Patients were entered in the model 1 at a time with the same or different characteristics. Each organ involvement was scored from 0 to 3 (from none to severe organ involvement), and cGvHD was classified as follows: (1) mild cGvHD, 1 or 2 organs involved (except lungs) with no clinically significant impairment (ie, maximum score 1 in all affected organs); (2) moderate cGvHD, 3 organs involved without functional impairment (maximum score 1) or at least 1 organ with clinically significant involvement but no major disability (maximum score, 2) or lung involvement with score 1; and (3) severe cGvHD, major disability in any organ (score of 3) or lung score 2.<sup>2</sup> The efficacy of each treatment and organ evaluated and survival for each disease state was applied (**Table II**). Transition probabilities were dependent on the individual characteristics (organ, degree of severity per organ, and previous National Institutes of Health global score). Patient characteristics were considered indepen-

dently (eg, selection of the affected organ and degree of severity) because this potential relationship is not available in the literature. Patients generated in the same way were evaluated for each alternative treatment.

### Parameters of the Model

Model probabilities concerning the efficacy of ECP, Rmb, and Imt and the degree of severity per organ affected were obtained from published reports and Internet searches of relevant medical databases (eg, PubMed, CINAHL, DARE, NHS Economic Evaluation Database, Health Technology Assessment) as well as a targeted search of relevant bone marrow transplantation-related journals (**Tables I and II**).<sup>6,20–52</sup> Key words searched for included *extracorporeal photopheresis*, *ECP*, *cGvHD treatment*, *cGvHD*, *rituximab*, and *imatinib*. The systematic review was limited to evaluations published in Spanish or English of adults. Studies of treatment efficacy per affected organ for any time horizon were included (clinical trial, observational studies, cohort studies, and case studies). The summary measure from a meta-analysis was used to derive the probability of treatment success in our cost-effectiveness analysis. To detect which organs would be globally affected in our hypothetical patients, we searched for information on the organs affected in the studies reviewed and made a pooled analysis. Based on the clinical opinion and experience of 2 authors (Dr. Pérez-Simón and Dr. Sierra), the probabilities of continuing with treatment were dependent on the health status reached in each cycle (complete response, 100%; partial response, 65%; stable disease, 33%; and progression, 0%). Clinical opinion was compiled by using a structured questionnaire in 2 interviews, the first exploratory and the second for validation and consensus. Clinical authors were selected according to clinical experience and national and international research achievements. **Table III** displays the utilities associated with different disease states, the disutility associated with neutropenia, and survival rates. Neutropenia is an adverse event associated with drug treatments included in our study.<sup>53,54</sup>

Treatment pathways and adverse events were derived from the clinical opinion of 2 authors (Dr. Pérez-Simón and Dr. Sierra). Local data on health care resource use and costs were used and validated by the same authors.<sup>55,56</sup> **Table IV** shows the cost derived from the preadministration of treatments, pharmacologic costs based on the type of response, the cost as-

Table II. Literature review results of the efficacy (mean [95% CI]) of extracorporeal photopheresis (ECP<sup>21-39</sup>), rituximab (Rmb<sup>40-48</sup>), and imatinib (Imt<sup>49-52</sup>). Model probabilities per cycle (3 months).

Treatment	Skin	Mucous Membrane	Lung	Liver	GI Tract
ECP	(n 723)	(n 256)	(n 128)	(n 261)	(n 70)
Complete response	42(38-45)	47(41-53)	25(17-33)	42 (36-48)	23(13-33)
Partial response	27(23-30)	9(5-12)	14(8-20)	16 (12-21)	9(2-15)
Stable disease	9(7-11)	1(0-2)	1(0-2)	0 (-)	0(-)
Progression	23(20-26)	43(37-49)	60(52-69)	42 (36-48)	69(58-79)
Rmb	(n 167)	(n 44)	(n 10)	(n 30)	(n 0)*
Complete response	41(33-48)	18(7-30)	0(-)	3 (0-10)	0(-)
Partial response	35(28-43)	30(16-43)	30(2-58)	27 (11-42)	0(-)
Stable disease	4(1-7)	9(1-18)	20(0-45)	10 (0-21)	0(-)
Progression	20(14-26)	43(29-58)	50(19-81)	60 (42-78)	0(-)
Imt	(n 58)	(n 20)	(n 31)	(n 1)	(n 10)
Complete response	17(8-27)	5(0-15)	13(1-25)	0 (-)	20(0-45)
Partial response	43(30-56)	25(6-44)	39(22-56)	0 (-)	40(10-70)
Stable disease	7(0-13)	0(-)	10(0-20)	0 (-)	30(2-58)
Progression	33(21-45)	70(50-90)	39(22-56)	100 (-)	10(0-29)

GI gastrointestinal.

\*100% stable disease assumed in the model.

sociated with different disease states, and adverse events. To determine the cost of the whole ECP treatment, the following factors were taken into account: the European list price for the ECP kit ( €990 [Theera-kos<sup>TM</sup> Photopheresis. European list price for the Extra-corporeal photopheresis. Therakos. 2012]), the need for 20 minutes of light assembly, 5 mL of methox-salen,\* 10,000 IU of enoxaparin, 0.5 L of physiological saline, a hematology consultation visit, and 2 hours of nursing time. The initial guideline for ECP sessions, recommended by study clinicians, was 3 sessions per week during the first 2 weeks and a single session every 15 days until patient evaluation at 3 months.

In contrast to other treatments, including various monoclonal antibodies, independent reports<sup>8,29,37,38</sup> have shown that ECP does not result in an increased risk of infection. The incidence of complications or reported adverse effects is 0.003% after 500,000 ECP treatments worldwide since 1987 in patients with cutaneous T-cell lymphoma and GvHD.<sup>21</sup> All studies

essentially reported only mild adverse effects, including nausea, high temperature, and headache, without any associated costs. Our study made a conservative assumption, which excluded the cost of infection, even though a major disadvantage of Rmb and Imt is the strong immunosuppressive effect, which may lead to life-threatening fungal infections, bacterial sepsis, and viral reactivations.<sup>9</sup> Another factor that was not taken into consideration was the steroid-sparing effect reported after ECP treatment: Couriel et al<sup>58</sup> reported a 22% cumulative discontinuation of steroids and a 10% discontinuation rate of all immunosuppressive therapy at 1 year after ECP initiation.

### Probabilistic Sensitivity Analysis

To evaluate the influence of uncertainty due to patient characteristics, parameter values, and modeling assumptions on the results of the model, and to confirm the robustness of the outcomes obtained, a probabilistic sensitivity analysis was performed by simulating 1000 times (each parameter being randomly selected from the distribution) and with 1000 trials per analysis.<sup>59</sup> For the sensitivity analysis, fixed probability dis-

\*Trademark: Uvadex® (Johnson & Johnson Medical Limited, New Brunswick, New Jersey).

Table III. Model utilities, disutility, and survival.

Variable	Value	Source
<b>Utilities</b>		
Complete response	0.836	Lee et al, 2008 <sup>20</sup>
Partial response	0.786	Pidala et al, 2009 <sup>3</sup>
Stable disease	0.736	Pidala et al, 2009 <sup>3</sup>
Progression	0.696	Pidala et al, 2009 <sup>3</sup>
<b>Disutility</b>		
Neutropenia	0.09	Nafees et al, 2008 <sup>57</sup>
Neutropenia (days per episode)	6	*
<b>Survival</b>		
Low risk	92%	Pérez-Simón, 2008 <sup>6</sup>
Medium risk	71%	Pérez-Simón, 2008 <sup>6</sup>
High risk	9%	Pérez-Simón, 2008 <sup>6</sup>

\*Expert opinion.

tributions were selected for each variable (log-normal distribution for costs, resources used, and utilities, a normal distribution for patient's weight and height, and a Dirichlet distribution for probabilities), and the parameters of each distribution were estimated according to the primary data collected.<sup>60</sup>

Based on probabilistic sensitivity analysis, the incremental cost and incremental effect of ECP versus comparators were represented visually using the incremental cost-effectiveness plane.<sup>61</sup> The horizontal axis divides the plane according to incremental cost (positive above, negative below), and the vertical axis divides the plane according to incremental effect (positive to the right, negative to the left). This divides the incremental cost-effectiveness plane into 4 quadrants through the origin. We included the unofficial, but broadly accepted, Spanish threshold line (€30,000/QALYs) in the plane to decide whether ECP offered good value for money.<sup>62</sup> This threshold represents the maximum amount the decision maker is willing to pay for health effects (maximum acceptable ceiling ratio). The intervention is deemed cost-effective if the ICER falls below this threshold and not cost-effective otherwise.

An acceptability curve was then constructed from the incremental cost and QALYs between different strategies for the 1000 simulations. The cost-effec-

tiveness acceptability curve showed the probability that ECP was cost-effective against comparators over a range of values for the maximum acceptable ceiling ratio.

## RESULTS

The main organs affected in patients with cGvHD were the skin (88%), mucous membrane (43%), liver (37%), lungs (22%), and gastrointestinal tract (14%). Severity was mainly mild (range, 60.7%–93.5%) in all cases except in the lung, where severity was moderate in 60% of cases.

With respect to the published information obtained on the 3 treatments compared, the number of patients included in studies reporting data on ECP was higher than in those related to Rmb or Imt. Data related to complete response and improvement rates (complete or partial response) were higher with ECP for all affected organs except for skin, where improvement was similar to Rmb. The progression rate was higher with Imt for the skin and mucous membrane, higher with Rmb for the liver, and higher with ECP for the lungs and gastrointestinal tract. However, the number of patients studied with lung and gastrointestinal involvement was lower for Rmb and Imt than for ECP.

The higher purchasing cost of ECP versus Imt was compensated for at 9 months due to its greater efficacy. The global treatment cost of ECP was €518 to €4000 higher than Rmb. The difference in disease improvement (percentage of complete or partial response) shows that ECP produced an improvement of 6.2% after the first year compared with Rmb and 6.7% compared with Imt (**Table V**). The results show that the greater efficacy of ECP leads to a gain of 0.011 QALY versus Rmb and 0.024 QALY versus Imt at 1 year and a gain of 0.062 QALY versus Rmb and 0.094 QALY versus Imt at year 5. After 9 months, ECP was dominant (cheaper and more effective) compared with Imt for all parameters: the cost per improvement gained, the cost per life-year gained, and the cost per QALY gained. After 2.5 years, ECP was cost-effective compared with Rmb, with an ICER below €30,000 (€29,646 per life-year gained and €24,442 per QALY gained).

The results of the probabilistic analysis (1,000,000 different simulated patients) found that, taking into account the uncertainty in the variables of the model, starting treatment of cGvHD with ECP remained dominant and more cost-effective versus the other alterna-

Table IV. Preadministration costs, pharmacologic and administration costs, cost per disease state, and cost of adverse events. All costs are expressed in 2010 euros.

Cost <sup>55,56</sup>	ECP	Rituximab	Imatinib
Preadministration costs	140.03	140.03	140.03
Pharmacologic and administration costs			
Cost per session	1125.50*	1996.43	58.83
Standard care (3 months)		1177.38	
First 3 months	12,380.49	7985.73	5294.50
Complete response			
From 4 months to 6 months	3376.50	—	5294.50
From 7 months to 9 months	3376.50	—	—
From 10 months to end of treatment	—	—	—
Partial response			
From 4 months to 6 months	4502.00	7985.73	5294.50
From 7 months to 9 months	3376.50	—	5294.50
From 10 months to end of treatment	3376.50	—	5294.50
Stable disease			
From 4 months to 6 months	6752.99	7985.73	5294.50
From 7 months to 9 months	4502.00	7985.73	5294.50
From 10 months to end of treatment	3376.50	—	5294.50
Cost per disease state			
Complete response (cost per visit)	59.87	119.74	59.87
First 3 months	299.35	598.70	299.35
From 4 months to 6 months	119.74	239.48	119.74
From 7 months to 9 months	59.87	119.74	59.87
From 10 months to end of treatment	59.87	119.74	59.87
Partial response (cost per visit)		1735.92	
First 3 months		10,415.52	
From 4 months to 6 months		5207.76	
From 7 months to 9 months		3471.84	
From 10 months to end of treatment		1735.92	
Stable disease (cost per visit)		2674.96	
First 3 months		16,049.73	
From 4 months to 6 months		8024.87	
From 7 months to 9 months		5349.91	
From 10 months to end of treatment		2674.96	
Progression		5290.04	
First 3 months		42,320.32	
From 4 months to 6 months		21,160.16	
From 7 months to 9 months		21,160.16	
From 10 months to end of treatment		21,160.16	

(continued)



Table IV (continued).

Cost	ECP	Rituximab	Imatinib
<b>AEs</b>			
<b>Neutropenia</b>			
Cost		689.18	
Frequency, %	0	20	16
<b>Hypogammaglobulinemia</b>			
Cost		475.66	
Frequency, %	0	20	0
<b>AEs related to infusion</b>			
Cost		8.58	
Frequency, %	0	27	0
<b>Catheter-related</b>			
Cost		15.18	
Frequency, %	10	0	0
<b>Total cost AEs (annual)</b>	<b>1.52</b>	<b>235.32</b>	<b>108.09</b>

ECP extracorporeal photopheresis.

\*Includes ECP kit, light assembly, methoxsalen, enoxaparin, physiological saline, hematology visits, and nursing hours.

tives (30.7% dominant vs Rmb and 83.0% dominant vs Imt at year 3 and 32.1% dominant vs Rmb and 78.2% dominant vs Imt at year 5) ( **Figures 2** and **3**).

Assuming a willingness-to-pay threshold of €30,000 per QALY gained, there was a 56.5% chance at year 3 and a 70.1% chance at year 5 that ECP was a cost-

Table V. Cost per improvement gained, cost per life-year (LY) gained, and cost per quality-adjusted life-year (QALY) gained at 1, 3, and 5 years (extracorporeal photopheresis [ECP] vs alternatives).

Time	Cost Cumulative, €	Cost Difference, €	Imp, %	Imp Gained, %	Cost per Imp, €	LY	LY Gained	ICER, €	QALY	QALY Gained	ICUR, €
<b>1 year</b>											
ECP	66,880.80		76.2			0.933			0.740		
Rmb	64,554.14	2326.66	69.9	6.2	37,412.75	0.928	0.005	501,868.32	0.728	0.011	202,646.35
Imt	67,966.49	1085.68	69.4	6.7	Dominant	0.919	0.014	Dominant	0.715	0.024	Dominant
<b>3 years</b>											
ECP	78,140.95		83.0			2.581			2.111		
Rmb	77,465.83	675.12	81.0	2.0	34,031.64	2.547	0.034	20,053.89	2.073	0.038	17,745.12
Imt	80,012.36	1871.41	80.8	2.2	Dominant	2.523	0.058	Dominant	2.049	0.062	Dominant
<b>5 years</b>											
ECP	85,700.66		79.2			4.044			3.335		
Rmb	85,182.83	517.83	77.5	1.7	31,260.52	3.981	0.063	8178.73	3.273	0.062	8,330.16
Imt	87,438.76	1738.10	77.0	2.1	Dominant	3.947	0.097	Dominant	3.240	0.094	Dominant

Imp improvement (% of complete or partial response); ICER incremental cost-effectiveness ratio; ICUR incremental cost-utility ratio; Rmb rituximab; Imt imatinib.

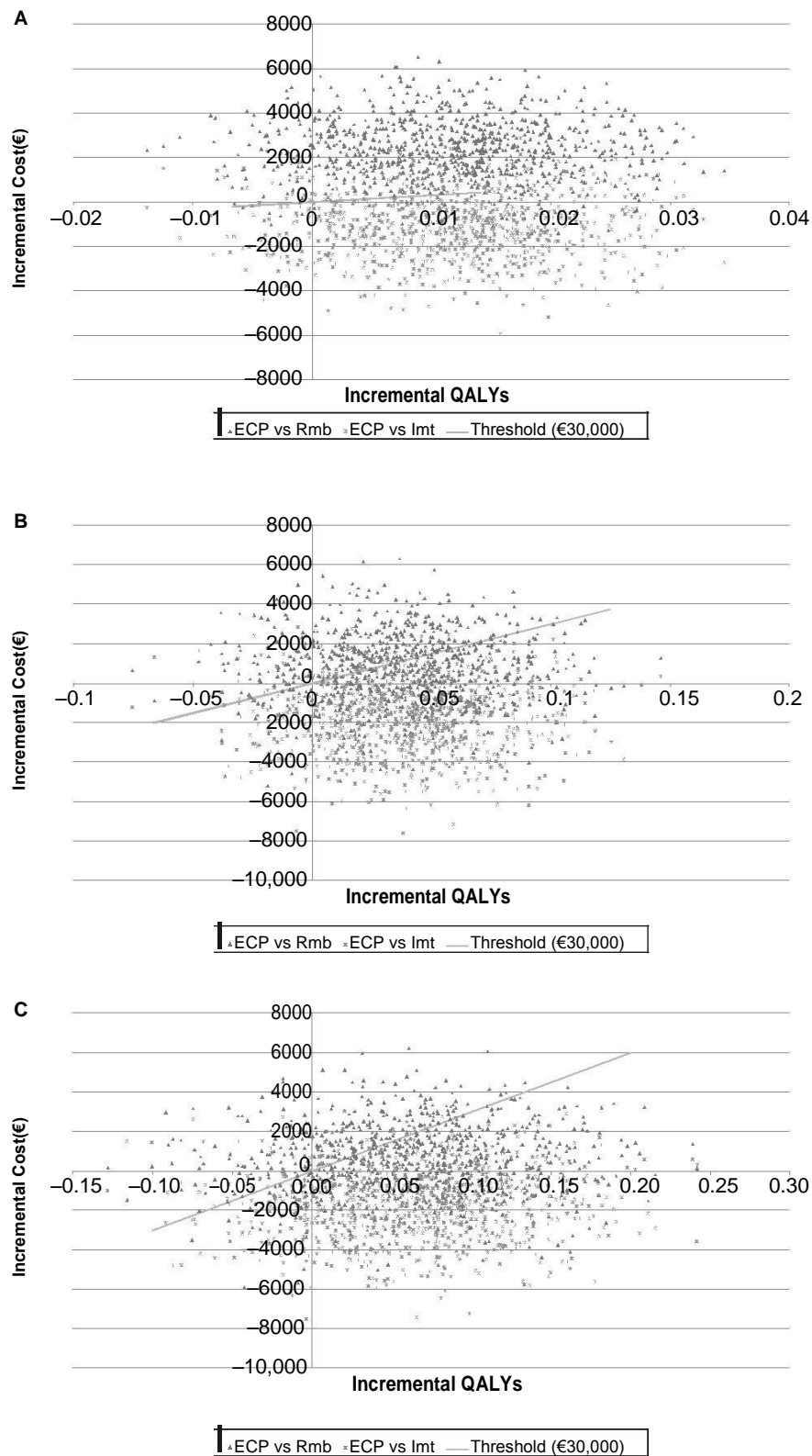


Figure 2. Incremental cost-effectiveness plane at (A) 1, (B) 3, and (C) 5 years. ECP extracorporeal pho-topheresis; Rmb rituximab; Imt imatinib; QALY quality-adjusted life-year.

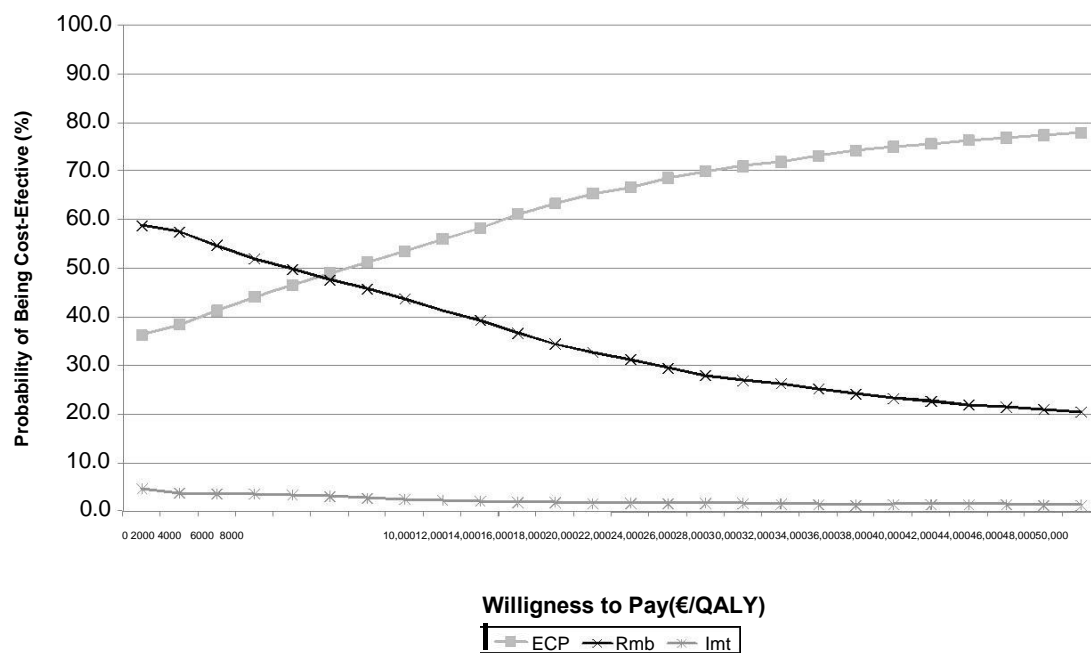


Figure 3. Acceptability curve (5 years). ECP extracorporeal photopheresis; Rmb rituximab; Imt imatinib; QALY quality-adjusted life-year.

effective intervention compared with Rmb and Imt. Imt was the least cost-effective treatment. This finding indicates that, even when the decision maker's willingness to pay for the increment in quality-adjusted life-years is almost €30,000, the treatment of choice should still be ECP.

## DISCUSSION

Economic evaluations are acquiring greater importance due to limitations on economic resources, the expense of many new treatments, and the need to allocate health spending as effectively as possible and to inform decision making. Furthermore, variations in clinical practice can cause substantial differences in expenditures. For example, the number of sessions of ECP is not yet standardized in all countries. Likewise, the escalation of therapy is not clear, which is important given that this is a salvage therapy. Traditionally, health care companies were required to provide evidence to demonstrate product safety, efficacy, and quality for the purpose of registration and reimbursement.<sup>14,15</sup> Increasingly, a value for money demonstration, which requires companies to make economic evaluations to support the reimbursement process, has been added, increasing the importance of health eco-

nomics. New national and international guidelines are being published and updated continuously, representing an increase in health care sources to aid decision making and in the number of countries with value for money demonstrations.<sup>15,62</sup>

There are no reported economic evaluations including ECP, Rmb, or Imt as third-line treatment of cGvHD. However, a recent consensus conference on clinical practice in cGvHD involving German-speaking countries included ECP as a second-line treatment due to its safety profile and well-documented activity.<sup>8</sup> Evaluation of our conclusions should consider not only that the Spanish health system is universal and public but also that the elements which most influenced the results of the cost-effectiveness analysis were the number of sessions of ECP, the dosing guidelines of Rmb and Imt, and the cost of day hospital.

There are some economic evaluations of GvHD. A recent Spanish study evaluated the cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole in preventing invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients with GvHD<sup>63</sup> using a Markov model. Our study used microsimulation because it allowed us to start from the clinical behavior of the patient and can incorporate different responses at differ-

ent organ levels. Therefore, the model differs from aggregate models (Markov models), in which the explanatory variables represent group properties.<sup>17-19</sup> Although Markov models are widely used in economic evaluation because they facilitate the representation of recurrent events, they assume that patients who reach a health status are homogeneous. This assumption is usually overcome by creating more health states to ensure that this hypothesis is true. In our specific case, the proliferation of health states, and of possible responses (complete response, partial response, stable disease, and progression) for each organ (eg, skin, liver, lungs), does not solve the problem because, to evaluate the result of treatment, a combined score which indicates disease severity (mild, moderate, or severe) must be calculated. This requires 1024 (ie,  $4^5$ ) different health states grouped according to severity, meaning that the use of a Markov model would be unviable. In contrast, microsimulation, which evaluates the individual dynamically, is capable of following the complete natural history of that individual. However, 1 drawback of microsimulation is that it requires the generation of a large number of individuals to adjust to the preestablished parameters and minimize the error of the simulation. This requires many hours, or even days, of computing time.

Our study has some limitations. First, we used a theoretical mathematical model, which made different assumptions and used data from different sources. However, economic evaluation models are tools that help decision making and make it easier to represent real-world complexity in a simplified and understandable way. Thus, models help to simulate alternative scenarios if there is no evidence available to estimate some probabilities or there is a lack of published studies investigating long-term outcomes of patients receiving these treatments or costs. In fact, microsimulation models have some major advantages over cohort-based models, increasing the reliability of the results and being largely compatible with the existing state-of-the-art, evidence-based literature. Second, the protocols of treatment and the time horizon of studies were variable, ranging from a cycle of treatment every 1 and 4 weeks and a time horizon of 3 and 6 months; in most cases, the treatment is tailored to the clinical response. Third, our analysis excluded the reduction in immunosuppressive therapies attributable to ECP, even though some studies have provided evidence of such a reduction because

ECP treatment is associated with lower morbidity and mortality.<sup>64,65</sup>

Cost-effectiveness evaluations of health care interventions depend on strong clinical evidence to establish benefits and risks. Estimates derived from large-scale, multicenter, randomized clinical trials are widely considered the gold standard for assessing efficacy. Therefore, our results should be taken with caution, as they depend on data from small studies or case studies, which are inherently more uncertain and have a lower level of evidence. However, no other data were available.

## CONCLUSIONS

The efficacy and safety profile of ECP have been widely proven. Although only 5% to 10% of circulating mononuclear cells are treated during 1 ECP procedure, the treatment has long-lasting immunomodulatory effects. The main advantage of ECP treatment is the lower frequency of treatment-related adverse effects, and the only disadvantages are the practical efforts required (availability of trained staff) and higher acquisition costs to implement the therapy in a specific center. However, our microsimulation study results provide evidence that ECP is cheaper and more effective than Imt and more cost-effective than Rmb when using currently accepted Spanish willingness-to-pay thresholds.

## ACKNOWLEDGMENTS

This study was funded by Therakos (Johnson & Johnson Company), manufacturer of ECP devices.

Mr. Rodríguez developed the idea for the study, supervised the whole study, and was involved in its design. Dr. Pérez-Simón and Dr. Sierra provided background information based on their experience as principal investigators in this field. Mr. Crespo and Mr. Brosa were involved in the study design, conducted the research and the data analysis, and drafted the report. All the investigators contributed to the final version of the report.

## CONFLICTS OF INTEREST

Dr. Pérez-Simón and Dr. Sierra received consulting fees from Therakos and Dr. Sierra has public research grants RD06/0020/0101 from the Cancer Cooperative Research Thematic Network (Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer [RTICC]). Mr. Crespo and Mr. Brosa work for an independent consulting company that received funds from Therakos (Johnson & Johnson Company). Mr. Rodríguez is an employee of Johnson & Johnson.

## REFERENCES

1. The Spanish National Transplant Organization (ONT) tumor registry. [Report 2010: hematopoietic stem cell transplant]. ONT 2010. [http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria\\_tph\\_2010p1.pdf](http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria_tph_2010p1.pdf). Accessed June 14, 2011.
2. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft versus host disease: I. Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* . 2005;11:945–956.
3. Pidala J, Anasetti C, Jim H. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009; 114:7–19.
4. Pasquini MC. Impact of graft-versus-host disease on survival. *Best Pract Res Clin Haematol* . 2008;21:193–204.
5. Barton-Burke M, Dwinell DM, Kafkas L, et al. Graft-versus-host disease: a complex long-term side effect of hematopoietic stem cell transplant. *Oncology (Williston Park)*. 2008; 22(11 Suppl Nurse Ed):31–45.
6. Pérez-Simón JA, Encinas C, Silva F, et al. Prognostic factors of chronic graft-versus-host disease following allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: the National Institutes of Health scale plus the type of onset can predict survival rates and the duration of immunosuppressive therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* . 2008;14:1163–1171.
7. Filipovich AH. Diagnosis and manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol* . 2008;21:251–257.
8. Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic GVHD: second-line treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* . 2011;17:1–17.
9. Bolaños-Meade J, Vogelsang GB. Novel strategies for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Curr Opin Hematol* . 2005;12:40 – 44.
10. Pérez-Simón JA, Sánchez-Abarca I, Díez-Campelo M, et al. Chronic graft-versus-host disease: pathogenesis and clinical management. *Drugs*. 2006;66:1041–1057.
11. Knobler RM, Trautinger F, Graninger W, et al. Parenteral administration of 8-methoxypsoralen in photopheresis. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 28:580 – 584.
12. Edelson R, Berger C, Gasparro F, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med*. 1987;316:297–303.
13. Baird K, Wayne AS. Extracorporeal photo-apheresis for the treatment of steroid-resistant graft versus host disease. *Transfus Apher Sci* . 2009;41: 209 –216.
14. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Developing NICE clinical guidelines: The guidelines manual 2009. <http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/developingniceclinicalguidelines/clinicalguidelinedevelopmentmethods/GuidelinesManual2009.jsp>. Accessed September 20, 2010.
15. López-Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, et al. Spanish recommendations on economic evaluation of health technologies. *Eur J Health Econ*. 2010; 11:513–520.
16. INE (National Statistics Institute). Consumer Price Index. 2010. <http://www.ine.es>. Accessed April 15, 2012.
17. Weinstein MC. Recent developments in decision-analytic modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*. 2006;24:1043–1053.
18. Burton P, Bryon S, Robinson S. Modelling in the economic evaluation of healthcare: selecting the appropriate approach. *J Health Serv Res Policy*. 2004;9:110 –118.
19. Furiak NM, Ascher-Svanum H, Klein RW, et al. Cost-effectiveness of olanzapine long-acting injection in the treatment of patients with schizophrenia in the United States: a micro-simulation economic decision model. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:713–730.
20. Lee SJ, Flowers ME. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* . 2008:134 –141.
21. Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, et al. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* . 2008; 158:659 – 678.
22. Bolwell B, Fishleder A, Lichtin A, et al. Photopheresis in the treatment of chronic graft versus-host disease (cGvHD). *Blood*. 1990;76:529a.
23. Bloom EJ, Telang GH, Jegosothy BV. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. 1991:19–21.
24. Owsianowski M, Gollnick H, Siegert W, et al. Successful treatment of chronic graft-versus-host disease with extracorporeal photopheresis. *Bone Marrow Transplant*. 1994;14: 845– 848.
25. Sniecinski I, Smith B, Parker PM, Dagens A. Extracorporeal photochemotherapy for treatment of drug resistant chronic graft-versus-host disease. *J Clin Apheresis* . 1995;10:51. Abstract.
26. Balda BR, Kostantinow A, Starz H, et al. Extracorporeal photochemotherapy as an effective treatment modality in chronic graft-versus-host disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* . 1996;7:155–162.
27. Crovetti G, Carabelli A, Bertani E. Case report: chronic graft versus-host disease (cGvHD) treated with extracorporeal photochemotherapy (ECP). Florence, Italy: Sixth World Apheresis Association Meeting; 1996:137a.
28. Abhankar S, Godder K, Chiang KY, et al. Extracorporeal photopheresis (ECP) with UVADEX for the treat-

- ment of chronic graft-versus-host disease (cGvHD). *J Exp Hematol* . 1998;26:8.
29. Miller JL, Goodman SA, Stricklin GP, Lloyd EK. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of graft-versus-host disease. Abstract Book IBMTR/ABMTR Meeting Keystone Resort Colorado; 1998:7a.
  30. Sniecinski I, Parker P, Dagens A, Smith B. Extracorporeal photopheresis (EP) is effective treatment for chronic refractory graft versus host disease. *J Am Soc Hematol* . 1998;92:454.
  31. Zic JA, Miller JL, Stricklin GP, King LE Jr. The North American experience with photopheresis. *Ther Apher*. 1999;3:50 – 62.
  32. Biagi E, Perseghin P, Buscemi F, et al. Effectiveness of extracorporeal photochemotherapy in treating refractory chronic graft-versus-host disease. *Haematologica* . 2000;85: 329–330.
  33. Alcindor T, Gorgun G, Miller KB, et al. Immunomodulatory effects of extracorporeal photochemotherapy in patients with extensive chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2001;98:1622–1625.
  34. Gorgun G, Miller KB, Foss FM. Immunologic mechanisms of extracorporeal photochemotherapy in chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2002; 100:941–947.
  35. Perseghin P, Dassi M, Balduzzi A, et al. Mononuclear cell collection in patients undergoing extra-corporeal photo-chemotherapy for acute and chronic graft-versus-host disease (GVHD): comparison between COBE Spectra version 4.7 and 6.0 (AutoPBSC). *J Clin Apher*. 2002;17:65–71.
  36. Biagi E, Di Biaso I, Leoni V, et al. Extracorporeal photochemotherapy is accompanied by increasing levels of circulating CD4 CD25 G1TR Foxp3 CD62L functional regulatory T-cells in patients with graft-versus-host disease. *Transplantation* . 2007;84:31–39.
  37. Flowers ME, Apperley JF, van Besien K, et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2008;112:2667–2674.
  38. Jagasia MH, Savani BN, Stricklin G, et al. Classic and overlap chronic graft-versus-host disease (cGvHD) is associated with superior outcome after extracorporeal photopheresis (ECP). *Biol Blood Marrow Transplant* . 2009;15:1288 –1295.
  39. Pérez-Carmona L, Harto-Castaño A, Díez-Recio E, Jaén-Olasolo P. Extracorporeal photopheresis in dermatology [article in Spanish]. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:459 – 471.
  40. Ratanatharathorn V, Ayash L, Reynolds C, et al. Treatment of chronic graft versus host disease with anti-CD20 chimeric monoclonal antibody. *Biol Blood Marrow Transplant* . 2003;9:505–511.
  41. Canninga-van Dijk MR, van der Straaten HM, Fijnheer R, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody-treatment in 6 patients with therapy-refractory chronic graft versus host disease. *Blood*. 2004;104:2603–2606.
  42. Okamoto M, Okano A, Akamatsu S, et al. Rituximab is effective for steroid-refractory sclerodermatous chronic graft versus host disease. *Leukemia* . 2006;20:172–173.
  43. Cutler C, Miklos D, Kim HT, et al. Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2006;108:756 –762.
  44. Zaja F, Bacigalupo A, Patriarca F, et al. Treatment of refractory chronic GVHD with rituximab: a GITMO study. *Bone Marrow Transplant* . 2007; 40:273–277.
  45. von Bonin M, Oelschlagel U, Radke J, et al. Treatment of chronic steroid-refractory graft-versus-host disease with low-dose rituximab. *Transplantation* . 2008;86:875– 879.
  46. Mohty M, Marchetti N, El-Cheikh J, et al. Rituximab as salvage therapy for refractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* . 2008;41:909 – 911.
  47. Teshima T, Nagafuji K, Henzan H, et al. Rituximab for the treatment of corticosteroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol* . 2009;90:253–260.
  48. Peterson JD, Chan LS. Effectiveness and side effects of anti-CD20 therapy for autoantibody-mediated blistering skin diseases: a comprehensive survey of 71 consecutive patients from the initial use to 2007. *Ther Clin Risk Manag* . 2009;5:1–7.
  49. Magro L, Catteau B, Coiteux V, et al. Efficacy of imatinib mesylate in the treatment of refractory sclerodermatous chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* . 2008;42:757–760.
  50. Stadler M, Ahlborn R, Kamal H, et al. Limited efficacy of imatinib in severe pulmonary chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2009;114: 3718–3719.
  51. Magro L, Mohty M, Catteau B, et al. Imatinib mesylate as salvage therapy for refractory sclerotic chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2009; 114:719 –722.
  52. Olivieri A, Locatelli F, Zecca M, et al. Imatinib for refractory chronic graft-versus-host disease with fibrotic features. *Blood*. 2009;114:709 –718.
  53. Heim D, Ebnöther M, Meyer-Monard S, et al. G-CSF for imatinib-induced neutropenia. *Leukemia* . 2003;17:805– 807.
  54. Grant C, Wilson WH, Dunleavy K. Neutropenia associated with rituximab therapy. *Curr Opin Hematol* . 2010;18:49 –54.
  55. e-Salud. Spanish cost database. Oblikue Consulting 2010. <http://www.oblikue.com> . Accessed September 20, 2010.
  56. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6: 84, Stafford M, Gavriel S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:84.
  57. General Spanish Council of Pharmacists. 2010. Available at <http://www.portalfarma.com>. Accessed September 20, 2010.

58. Couriel DR, Hosing C, Saliba R, et al. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood*. 2006;107:3074–3080.
59. Claxton K, Schupher M, McCabe C, et al. Probabilistic sensitivity analysis for NICE technology assessment: not an optional extra. *Health Econ*. 2005;14:339–347.
60. Briggs AH. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics*. 2000;17:479–500.
61. Fenwick E, Marshall DA, Levy AR, Nichol G. Using and interpreting cost-effectiveness acceptability curves: an example using data from a trial of management strategies for atrial fibrillation. *BMC Health Serv Res*. 2006; 6:52.
62. Rodríguez JM, Pérez F, Crespo C, et al. The use of cost per life year gained as a measurement of cost-effectiveness in Spain: a systematic review of recent publications. *Eur J Health Econ*. 2011 Jun 10. [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s10198-011-0326-y.
63. de la Cámara R, Jarque I, Sanz MA, et al. Economic evaluation of posaconazole vs fluconazole in the prevention of invasive fungal infections in patients with GVHD following haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:925–932.
64. Dall'Amico R, Livi U, Milano A, et al. Extracorporeal photochemotherapy as adjuvant treatment of heart transplant recipients with recurrent rejection. *Transplantation*. 1995;60:45–49.
65. Dall'Amico R, Messina C. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of graft-versus-host disease. *Ther Apher*. 2002;6:296–304.

**Address correspondence to:** Carlos Crespo, Oblikue Consulting, S.L., Josep Irla i Bosh, 5–7, 1<sup>a</sup> planta 08034 Barcelona, Spain. E-mail: carlos.crespo@oblikue.com

### 6.3. COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF AZACITIDINE IN THE TREATMENT OF HIGH-RISK MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES IN SPAIN

Crespo, C., Moreno, E., Sierra, J., Serip, S., & Rubio, M. (2013). Cost-effectiveness analysis of azacitidine in the treatment of high-risk myelodysplastic syndromes in Spain. *Health Economics Review*, 3(1), 28. doi:10.1186/2191-1991-3-28

Crespo, C., Moreno, E., Sierra, J., Serip, S., & Rubio, M. (2012). Cost-effectiveness analysis of azacitidine in the treatment of high-risk myelodysplastic syndromes in Spain. 57 congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Bilbao.

#### RESUMEN:

##### Objetivo:

El síndrome mielodisplásico (MDS) es un grupo de condiciones médicas derivadas de la insuficiencia progresiva de la médula ósea que da lugar a la producción ineficaz de células de la sangre. Dependiendo de la gravedad, el MDS disminuye la calidad de vida hasta el punto de estar en peligro la vida de los pacientes. La probabilidad de morir está presente en todos los estados de la enfermedad, debido a las complicaciones y comorbilidades, siendo la progresión de la leucemia mieloide aguda (LMA), la evolución más peligrosa. El objetivo del estudio fue analizar si la azacitidina es una opción coste-efectiva para el tratamiento del síndrome mielodisplásico en el entorno español en comparación con los regímenes de terapias convencionales (CCR), incluyendo el mejor tratamiento de soporte (BSC), dosis bajas de quimioterapia (LDC) y la quimioterapia a dosis estándar (SDC).

##### Material y métodos:

Con el fin de evaluar la relación coste--efectividad de la azacitidina en comparación con la CCR se construyó un modelo de Markov para un horizonte temporal de toda la vida. Los estados de salud modelados fueron el síndrome mielodisplásico y la LMA que se asociaron a tasas de supervivencia, las probabilidades de progresión y la calidad de vida. El uso de recursos y costes de los datos reflejan el contexto español. El análisis se realizó desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español descontando los costes (2012€) y los efectos futuros al 3%. Los resultados se expresaron en función del coste por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado y por año de vida ganado siendo comparado con el umbral de coste-efectividad. Debido al hecho de que esto no existe un umbral fijado en España para los pacientes terminales, se siguieron las recomendaciones del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica para este tipo de pacientes (aproximadamente 50.000€ por AVAC ganado).

Los datos de eficacia reflejan los resultados del ensayo clínico aleatorizado AZA-001 que incluía 358 pacientes con MDS de alto riesgo que recibieron azacitidina, BSC, LDC o SDC. La mediana de supervivencia global y el tiempo medio para la progresión a la LMA fueron los principales resultados de eficacia evaluados en el estudio, mientras que los resultados de seguridad se



refieren principalmente a los acontecimientos adversos. Para poder llevar a cabo la estimación de la supervivencia más allá del tiempo observado en el ensayo clínico, se analizó mediante técnicas estadísticas el ajuste de diferentes distribuciones (weibull, exponencial, log-normal, logística) en función de la curva de supervivencia. De tal forma, que se seleccionó la distribución que mejor se ajustaba a los datos y que era coherente según la opinión de los clínicos participantes en la investigación. La extrapolación de la supervivencia de cada brazo del ensayo clínico se realizó utilizando la distribución log-normal. En el modelo se control tanto la supervivencia de los pacientes, como la interrupción del tratamiento de cada brazo, siendo extrapolado en aquellos casos que fueron necesarios mediante el mismo procedimiento del ajuste de modelos de distribución. Para representar la probabilidad de progresión a LMA se adelantó la curva de supervivencia global 7 ciclos, mientras que se asumió la misma tasa de mortalidad de la LMA a para todos los grupos de tratamiento: 0,135 para ciclos de 5 semanas.

Con el fin de obtener los inputs necesarios y llegar a un consenso con respecto a la información del uso de recursos se realizó una encuesta delphi a 2 rondas a 2 expertos clínicos (1 farmacéutico de hospital y 1 hematólogo) de forma independiente. Todos los costes unitarios y los resultados fueron validados por el grupo de experto. A los pacientes en tratamiento con SDC sólo se les ha considerado 1 sesión de quimioterapia, ya que es la práctica clínica en España.

El análisis se llevó a cabo teniendo en cuenta la tipología de los pacientes. Por lo tanto, la asignación al tratamiento se realizó en grupos homogéneos de pacientes. Durante AZA-001 el tratamiento con azacitidina se aplicó, al igual que en el ensayo clínico, a un grupo de 110 pacientes, el BSC a 79, LDC a 38 y SDC a 20. Se realizó un análisis de coste-efectividad global de la azacitidina frente a BSC, LDC y SDC y un sub-análisis de azacitidina en comparación con el BSC y la azacitidina en comparación con LDC. Los resultados de un análisis de la azacitidina compararon sólo a SDC se consideraron no aplicables debido al bajo número de pacientes incluidos en el tratamiento (baja potencia para muestras de pequeño tamaño). Para un enfoque más exacto del contexto español, los expertos sugirieron sólo 1 sesión de tratamiento SDC en el análisis, a pesar del hecho de que en AZA-001 los pacientes del ensayo recibieron una mediana de 1 sesión.

El análisis de sensibilidad probabilístico se realizó con el fin de examinar el efecto combinado de la incertidumbre en todos los parámetros de las variables (supervivencia, la interrupción del tratamiento, costes unitarios, el uso de los recursos,..). Para este fin, los resultados fueron generados mediante simulación de Montecarlo para una muestra hipotética de 50.000 pacientes basados en la variabilidad de la curva ajustada, la extrapolación de la eficacia y el rango de costes (máximo y mínimo) para los recursos utilizados. Las distribuciones fijadas para el análisis de sensibilidad probabilístico fueron la log-normal para la supervivencia, weibull para la interrupción del tratamiento, betas para las utilidades y los acontecimientos adversos de probabilidades y normales para las dosis y el uso de recursos. La incertidumbre en las variables de supervivencia y de interrupción del tratamiento se llevó a cabo mediante la incorporación de las covarianzas generadas en los modelos de supervivencia

### Resultados:

De acuerdo con el uso actual de cada alternativa en España, la azacitidina se tradujo en 34.673€ por año de vida ajustado por calidad ganado (28.891€ por año de vida ganado) con un aumento de 1,89 AVAC (2.26 en los años de vida). La azacitidina fue superior a BSC y LDC en términos de

AVAC ganado, 1,82 y 2,03, respectivamente (los años de vida 2,16 vs BSC, 2,39 vs LDC). El tratamiento con azacitidina se tradujo en un mayor tiempo de supervivencia y por lo tanto más tiempo de tratamiento y costes a lo largo de la vida. La razón coste-efectividad incremental resultó en 39.610€ por AVAC ganado vs BSC y 30.531€ por AVAC quimioterapia versus LDC (33.111€ por año de vida ganado vs BSC y 25.953€ por año de vida ganado vs LDC).

El análisis de sensibilidad probabilístico mostró que azacitidina fue una opción de coste-efectiva en el 96,49% de los casos simulados con una disposición a pagar de 50.000€ por AVAC ganado. En el análisis de subgrupos, la comparación muestra que la probabilidad de que azacitidina sea coste-efectiva por debajo del umbral 50.000€ fue del 83,21% vs BSC y del 91,21% vs LDC. El análisis de sensibilidad probabilístico confirmó la solidez de los resultados del modelo.

#### Conclusión:

Existe una necesidad urgente de opciones de tratamiento mejores y más seguras para el MDS. La azacitidina demostró superioridad clínica respecto todas las alternativas de tratamiento y el análisis de coste-efectividad mostró que también es una opción de tratamiento coste-efectivo en el contexto español. El análisis económico en pacientes terminales genera un mayor coste para los pacientes tratados con azacitidina que se explica parcialmente respecto BSC por la mayor supervivencia generada.



RESEARCH

Open Access

# Cost-effectiveness analysis of azacitidine in the treatment of high-risk myelodysplastic syndromes in Spain

Carlos Crespo<sup>1,2\*</sup>, Estela Moreno<sup>3</sup>, Jordi Sierra<sup>3</sup>, Suzan Serip<sup>2</sup> and Marta Rubio<sup>4</sup>

## Abstract

**Background:** The objective of the study was to analyse whether azacitidine is a cost-effective option for the treatment of myelodysplastic syndrome in the Spanish setting compared with conventional care regimens, including best supportive care, low dose chemotherapy and standard dose chemotherapy.

**Methods:** A life-time Markov model was constructed to evaluate the cost-effectiveness of azacitidine compared with conventional care regimens. The health states modelled were: myelodysplastic syndrome, acute myeloid leukemia and death. Variables measured included survival rates, progression probabilities and quality of life indicators. Resource use and cost data reflect the Spanish context. The analysis was performed from the Spanish National Health System perspective, discounting both costs (in 2012 euros) and future effects at 3%. The time horizon considered was end-of-life. Results were expressed in cost per quality-adjusted life-year gained and cost per life-year gained and compared with cost-effectiveness thresholds.

**Results:** According to the current use of each conventional care regimens options in Spain, azacitidine resulted in €34,673 per quality-adjusted life-year gained (€28,891 per life-year gained) with an increase of 1.89 in quality-adjusted life-years (2.26 in life-years). Azacitidine was superior to best supportive care and low dose chemotherapy in terms of quality-adjusted life-years gained, 1.82 and 2.03, respectively (life-years 2.16 vs. best supportive care, 2.39 vs. low dose chemotherapy). Treatment with azacitidine resulted in longer survival time and thus longer treatment time and lifetime costs. The incremental cost-effectiveness ratio was €39,610 per quality-adjusted life-year gained vs. best supportive care and €30,531 per quality-adjusted life-year gained vs. low dose chemotherapy (€33,111 per life-year gained vs. best supportive care and €25,953 per life-year gained vs. low dose chemotherapy).

**Conclusions:** The analysis showed that the use of azacitidine in the treatment of high-risk myelodysplastic syndrome is a cost-effective option compared with conventional care regimen options used in the Spanish setting and had an incremental cost-effectiveness ratio within the range of the thresholds accepted by health authorities.

**Keywords:** Cost-effectiveness; Myelodysplastic syndrome; Azacitidine; Chemotherapy; Best supportive care

## Background

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a group of medical conditions derived from progressive bone marrow failure that result in ineffective production of blood cells. Depending on the severity, MDS reduces the quality of life to the point of being life-threatening. There is a probability

of death at all stages of the disease, due to complications and co-morbidities, with progression to acute myeloid leukaemia (AML) being the worst evolution [1]. Together with advanced age, exposure to tobacco and some chemical agents and previous chemotherapy as treatment for non-related diseases are potential risk factors [1]. The International Prognostic Scoring System (IPSS) identified three critical factors that influence survival and AML evolution: risk-based cytogenetic subgroups (good, intermediate and poor karyotypes), bone marrow blast percentage and the number of cytopenias. According to these factors,

\* Correspondence: carlos.crespo@oblikue.com

<sup>1</sup>Statistic Department, University of Barcelona, C/Diagonal 643, Barcelona, 08028, Spain

<sup>2</sup>Health Economics & Outcome Strategies Department, Oblikue Consulting, C/Josep Irla i Bosch 5-7, Barcelona, 08034, Spain  
Full list of author information is available at the end of the article

IPSS groups include patients in four risk categories. The low and intermediate-1 groups are described as lower-risk patients associated with longer median survival and time to progression to AML; the intermediate-2 and high groups, in contrast, are associated with poor median survival and shorter median time to progression to AML [2].

MDS patients have a 20-30% probability of progression to AML and a 40-65% probability of death due to complications and co-morbidities, with the frequency depending on age and comorbidities [1]. Therefore, a careful differential diagnosis is required for rapid identification and treatment of the disease.

The conventional care regimen (CCR) for high-risk MDS is best supportive care (BSC), low-dose chemotherapy (LDC) or standard dose chemotherapy (SDC) [3]. Treatments are associated with a survival rate of 1.2 years for intermediate-2 stage MDS and 0.4 years for high [2]. BSC is a common choice of treatment for high-risk MDS patients but is only palliative and no improvement in overall survival (OS) or progression to AML has been shown compared with LDC which, despite its clinical benefits is associated with potentially high infection rates [4]. SDC is associated with high mortality (<35%), short duration of re-mission (usually less than 12 months), prolonged hospitalisation and a significant reduction in quality of life [5-7]. Allogeneic stem cell transplantation is the only potentially curative treatment available but is only feasible in 5% of patients depending on the availability of a suitable donor, age and comorbidities [8]. Several studies have compared azacitidine to current treatment options and have shown large improvements in survival and quality of life. AZA-001, an international, multicentre, controlled, open label, randomised, parallel-group, comparative phase III study showed a significant median gain in OS of 9.4 months (12.9 vs. BSC, 9.1 vs. LDC and 8.7 vs. SDC) [9]. The CALGB 9221, a prospective, open label, multicentre, randomised, controlled phase III study conducted by the Cancer and Leukemia Group B (CALGB) confirmed a median OS increase in survival of 8.5 months and a statistically significant improvement in physical functioning, fatigue and dyspnoea [10].

Spanish guidelines recommend azacitidine in the treatment of patients who are not eligible for haematopoietic stem cell transplantation with IPSS intermediate-2 and high-risk MDS and patients with low-risk MDS after failure of erythropoiesis-stimulating agents and patients with chromosome 5q deletion MDS after lenalidomide failure [11].

Positive clinical results require economic evaluation in order to make appropriate healthcare decisions on cost and resource use. The objective of this study was to assess whether azacitidine is a cost-effective treatment from the Spanish health perspective compared with CCR options.

## Methods

Azacitidine was compared with CCR treatment options using a cost-effectiveness economic analysis based on a life-time Markov model.

The model simulated MDS management by assigning cost and health values to the transition probabilities of three mutually exclusive health states arising from the evolution of MDS over a life-time period. Patients were assumed to start in the MDS state and receive first-line treatment (azacitidine, BSC, LDC or SDC) and then either die or progress to AML with consequent progression to death. Once they progressed to AML they only received BSC. The health states modelled were MDS with/without treatment, AML and death. Survival rates, progression probabilities and quality of life indicators were measured (Figure 1).

A MEDLINE literature search was carried out to obtain data up to June 2012 on the efficacy of azacitidine and comparators using the keywords: azacitidine, high-risk myelodysplastic syndrome and phase III clinical trial. Articles referring to comparators not indicated for the treatment of high-risk MDS or which are not licensed in Spain, were excluded. The efficacy data used in the model was taken from the AZA-001 randomized clinical trial which included 358 high-risk MDS patients who received azacitidine, BSC, LDC or SDC [9]. Median OS and the median time to progress to AML were the main efficacy results assessed in the study, while safety results referred mainly to adverse events (AE).

To estimate survival beyond that observed in the AZA-001 trial, the adjustment of the survival curves to different probability distributions (Weibull, exponential, log-normal and logistic) was analysed using statistical techniques.

The distribution selected was that which best fit the observed data. Finally, the 2-year survival curves for each treatment arm were extrapolated using the log-normal distribution. The model also considered treatment cessation for each treatment arm, which was extrapolated in the

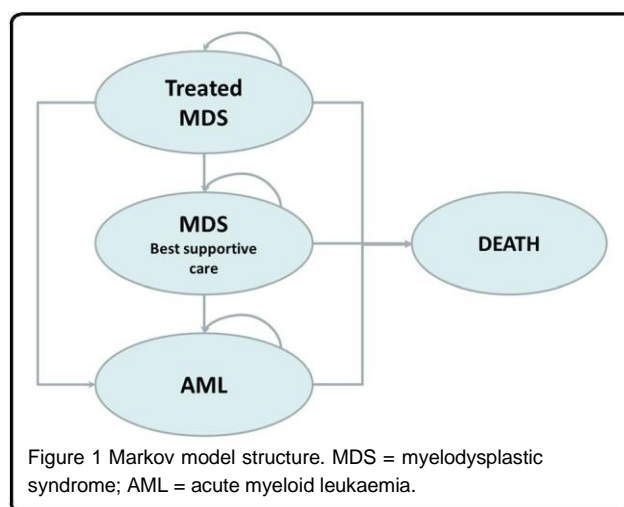


Figure 1 Markov model structure. MDS = myelodysplastic syndrome; AML = acute myeloid leukaemia.

same manner as survival, as well as the probability of progression to AML. The mortality rate from AML was assumed to be the same for all treatment arms: 0.135 per 5-week cycle [9].

Utility scores were introduced into the model to assess patients' preferences for the health outcomes and build the re-sult variable, quality-adjusted life year (QALY). Utility scores are measured on an interval scale with zero representing health states equivalent to death and one representing perfect health. When generic utility scores (EQ-5D) were not available, a mapping procedure was used. MDS and BSC utility scores were mapped to translate the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) scores from the CALGB study to EQ-5D scores using regression analysis [12,13]. SF-12 utility scores for LDC and SDC [7] were mapped to EQ-5D values using regression analysis and Monte Carlo simulation [14].

Quality of life was similar for all treatment arms: the baseline utility score in the MDS state was 0.67 for azaciti-dine, BSC and LDC and 0.66 for SDC [13]. Patients with AML had a worse quality of life than those with MDS, which had a utility score of 0.52 [15]. As the CALGB study only considered the quality of life of patients with MDS up to 182 days and in the absence of long term evidence of quality of life with MDS, it was assumed that this would remain constant during the follow-up period.

All available health state management costs per unit were adapted from the Spanish Cost Database [16] (Table 1) and pharmaceutical costs were taken from a specific local database [17] (Table 2). The model as-sumed wastage for all pharmacological options. Costs were expressed in 2012 euros and costs and effects were discounted by 3% over a life-time horizon.

The burden per cycle included both MDS on and off treatment costs and AML-related expenses. Untreated MDS and AML reflected the cost of BSC with a different resource use pattern, while treated MDS adds pharmaco-logical treatment and its administration cost (Table 3). Follow-up appointments represent routine haematologist and nurse visits and were the same for all MDS patients re-gardless of the type of treatment (2 haematologist and 2 nurse visits). However, patients in AML state only attended 3 haematologist visits. The typical routine tests applied for assessing MDS disease evolution are: biochemistry profile, full blood count and bone marrow aspiration. There are only slight differences between the cost of routine tests in AML and MDS off treatment state due to fewer full blood count tests (2 vs. 1) but there are large differences in medi-cation options, mainly due to the bone marrow aspiration test needed for pharmacological therapy. Concurrent medi-cation also varied depending on whether the patients were on/off pharmacological treatment or had AML, which re-sulted in greater costs for AML than for the other states. A large part of the total cost was due to transfusions, which

Table 1 Unit costs of resources

Resources	Cost per unit	Description
Inpatient hospital stay (€ per days)	€742.91	standard length of stay 28 days
Haematologist	€62.22	Standard MDS visit
Nurse	€33.20	Average cost
Test		
Biochemical Profile	€44.03	Average cost
Bone Marrow (Aspirate)	€133.80	Average cost
Full Blood Count	€6.08	Average cost
Transfusions		
Platelet transfusion	€352.81	
Blood transfusion	€353.23	
Adverse Events		
Neutropenia	€68	Medical visit and analytics
Leucopenia	€68	Medical visit and analytics
Febrile neutropenia	€3,735	RDG 722. Simple pneumonia and pleurisy
Pyrexia	€3,735	RDG 722. Simple pneumonia and pleurisy
Pneumonia	€3,735	RDG 722. Simple pneumonia and pleurisy
Sepsis	€3.728	ICD 205.00

Abbreviations: MDS = myelodysplastic syndrome; DRG = Diagnosis-Related Group; ICD = International Classification of Diseases.

included blood and platelet transfusions, and varied accord-ing to the treatment arm depending on the number of units administrated in the AZA-001 study (the cost for AML was assumed to be equal to the cost for BSC) (Table 3).

In patients on treatment, AE were modelled using AZA-001 annualized clinical trial data and the AE rate per five-week cycle was calculated. In patients off treatment, the annualized AE rate for BSC was used. AE costs for each treatment arm were calculated by multiplying local AE resource use cost data [16] by the AE rates obtained.

To obtain the necessary inputs and arrive at a consensus on resource use, two medical specialists, one hospital pharmacist and one haematologist participated in two rounds of independently-answered clinical surveys. All unit costs and results were validated by this expert group.

In terms of clinical benefits, results were expressed as life-years (LYs) gained and QALYs gained. From the cost perspective, the total cost of each alternative and the cost per cycle were compared. In terms of cost-effectiveness, the incremental cost per LY gained and QALY gained was compared with cost-effectiveness thresholds.

$$\frac{\text{Cost}_{\text{azacitidine}} - \text{Cost}_{\text{CCR}}}{\text{Effectiveness}_{\text{azacitidine}} - \text{Effectiveness}_{\text{CCR}}}$$

A cost-effectiveness threshold is the amount of money the decision maker is willing to pay for each LY or

Table 2 Pharmacological pattern and cost per cycle

Treatment	Cost/mg**	Dosage/(mg/m <sup>2</sup> )†	Days of treatment/cycle	Cost per cycle
<b>AZA REGIMEN</b>				
Azacitidine	€3.40/mg	75	7	€3,028.14
<b>LDC REGIMEN</b>				
Cytarabine	€0.0271/mg	150	7	€48.38
<b>SDC REGIMEN*</b>				
Cytarabine/Idarubicin				€965.16
Cytarabine	€0.0271/mg	1000	7	€322.56
Idarubicin	€10.52/mg	12	3	€642.60
Cytarabine/Mitoxantrone				€543.55
Cytarabine	€0.0271/mg	1000	7	€322.56
Mitoxantrone	€3.62/mg	12	3	€220.99
Cytarabine/Daunorubicin				€377.12
Cytarabine	€0.0271/mg	1000	7	€322.56
Daunorubicin	€0.179/mg	60	3	€54.56
Cytarabine/Idarubicin/Etoposide				€848.68
Cytarabine	€0.0271/mg	1000	4	€184.32
Idarubicin	€10.52/mg	12	3	€642.60
Etoposide	€0.043/mg	100	3	€21.76

Abbreviations: AZA = azacitidine; LDC = low dose chemotherapy; SDC = standard dose chemotherapy.

\* Data were pooled corresponding to Spanish usual care weight for each treatment (pooled cost: €790.41). \*\* All costs are expressed in ex-factory price and are discounted according to RD 15/2010 † Mean body surface was assumed to be 1.7 m<sup>2</sup>.

QALY gained. Due to the fact that there is no fixed value and to the lack of consensus in Spain, a threshold of €50,000 per QALY gained, for end-of-life drugs, was used according to the UK National Institute for Health and Clinical Excellence [18,19].

The analysis was conducted taking into account the topology of the patients and therefore treatment assignation to homogenous groups of patients was made according to this topology. In the AZA-001 trial, azacitidine was administered to 110 patients, BSC to 79, LDC to 38 and SDC to 20 [9]. Our study replicated this treatment pattern: BSC with blood product transfusions and antibiotics with granulocyte colony-stimulating factor for neutropenic infection; LDC with cytarabine, 150 mg/m<sup>2</sup> per day subcutaneously for 7 days, every 28 days for at least 4 cycles; and SDC with cytarabine 1000 mg/m<sup>2</sup> per day for 7 days, plus 3 days of either intravenous daunorubicin [60 mg/m<sup>2</sup> per day], idarubicin [12 mg/m<sup>2</sup> per day] or mitoxantrone [12 mg/m<sup>2</sup> per day] or 3 days of idarubicin [12 mg/m<sup>2</sup> per day] and etoposide [100 mg/m<sup>2</sup> per day]. For a more exact approximation to the Spanish context, the expert group suggested only including one session of SDC treatment in the analysis, despite the fact that in the AZA-001 trial patients received a median of one session.

A global cost-effectiveness analysis of azacitidine vs. BSC, LDC and SDC and a sub-analysis of azacitidine

compared with BSC and azacitidine compared with LDC were made. The results of an analysis for azacitidine compared only with SDC were considered not applicable due to the low number of patients enrolled (low power for small size samples).

Probabilistic sensitivity analysis was performed to examine the combined effect of the uncertainty in all the variable parameters (survival, treatment cessation, unit cost, use of resources, etc.). Values were sampled from the uncertainty distributions associated with each parameter. Where there were no estimates of parameter uncertainty, ±30% intervals were assumed. To achieve this, results were generated for a hypothetical sample of 50,000 individuals using a parametric Monte-Carlo simulation based on the variability in the curve fit and extrapolation in the efficacy and on the range of costs (maximum and minimum) of the resources used. The log-normal distribution was used for survival data, a Weibull distribution for treatment cessation, a beta distribution for utilities and AE and a normal distribution for dosing and resource use [20,21]. Uncertainty in the survival and treatment cessation variables was analyzed by incorporating the covariance generated in the survival models [20,21].

## Results

A cost-effectiveness analysis was performed to analyse azacitidine vs. the three CCR options assessed in the

Table 3 Treatment costs per cycle

	Azacitidine	BSC	LDC	SDC
MDS treatment on treatment	€4,911.24	€1,426.21	€2,671.20	€20,853.08
Pre-medication	€0.70	€0	€2.11	€0
Treatment administration	€442.40	€0	€380.20	16,344.02
Pharmacology	€3,028.14	€0	€48.38	€790.41
Follow-up appointments	€238.55	€238.55	€238.55	€0*
Blood/Platelet transfusion	€926.07	€1,070.31	€1,754.35	€2,557.71
Concurrent Medication on treatment	€37.90	€54.72	€65.86	€87.21
Routine tests on treatment	€237.49	€62.63	€181.74	€1,073.74
MDS treatment off treatment	€1,627.78	€1,772.02	€2,456.06	€3,259.42
Follow-up appointments	€238.55	€238.55	€238.55	€238.55
Blood/Platelet transfusion	€926.07	€1,070.31	€1,754.35	€2,557.71
Concurrent Medication off treatment	€54.72	€54.72	€54.72	€54.72
Routine tests off treatment	€62.63	€62.63	€62.63	€62.63
Annualized Adverse Events BSC	€345.81	€345.81	€345.81	€345.81
Treatment administration BSC	€0	€0	€0	€0
AML treatment	€1,851.86	€1,851.86	€1,851.86	€1,851.86
Follow-up appointments	€233.33	€233.33	€233.33	€233.33
Adverse events	€345.81	€345.81	€345.81	€345.81
Concurrent Medication	€132.18	€132.18	€132.18	€132.18
Blood/Platelet transfusion	€1,070.31	€1,070.31	€1,070.31	€1,070.31
Routine tests	€70.24	€70.24	€70.24	€70.24

Abbreviations: MDS = myelodysplastic syndrome; AML = acute myeloid leukaemia; BSC = best supportive care; LDC = low dose chemotherapy; SDC = standard dose chemotherapy.

\* Include only 1 chemotherapy session.

AZA-001 clinical trial (BSC, LDC and SDC). The analysis for the lifetime perspective of azacitidine vs. the weighted mean survival of the CCR options showed 2.26 LY gained and 1.89 QALY gained. The survival gained with azacitidine resulted in longer treatment time and thus greater accumulated costs over a life-time horizon, resulting in higher costs vs. the CCR options (€65,436) (Table 4). Furthermore, the ICER value was €28,891/LY gained and €34,673/QALY gained and was located under the €50,000/QALY cost-effectiveness threshold (Figure 2).

Moreover, a sub-analysis of azacitidine compared with BSC and LDC was also performed in order to show the differences between the subgroups included in the analysis.

#### Azacitidine vs. BSC

Azacitidine showed greater clinical benefit over a life-time horizon compared with BSC. While azacitidine added 4.05 years, BSC added only 1.88 years. Moreover, azacitidine improved the quality of life, with 3.06 QALY gained compared with 1.24 QALY gained using BSC.

Better overall survival with azacitidine resulted in longer treatment time and partially explained the greater accumulated costs over a life-time horizon (Figure 3).

The contribution of the MDS off-treatment cost in life-time treatment burden was noteworthy.

One cycle of azacitidine cost €4,911 compared with €1,772 for BSC, although the difference was partially compensated for by lower AE costs (€330 vs. €345). From the life-time perspective, the total cost of azacitidine was €72,112 higher than the cost of BSC, mainly due to the higher pharmacological cost of azacitidine. However, the reduction in the number of transfusions, representing 32% and 45% of the entire treatment cost of azacitidine and BSC, respectively, partly compensated for the acquisition cost of the drug (Figure 4).

In terms of cost-effectiveness over a life-time horizon, the incremental cost of azacitidine treatment was €33,111/ LY gained. When quality of life was taken into account, the ICER was €39,610/QALY gained. Therefore, azacitidine was considered a cost-effective option in the Spanish setting due to the fact that the ICER value was situated under the €50,000/QALY cost-effectiveness threshold (Figure 5).

#### Azacitidine vs. LDC

The same trend was observed in the comparison with LDC. Azacitidine resulted in 2.39 more LY gained and 2.02 more QALY gained compared with LDC. A cycle of treatment with azacitidine cost €4,911 compared with €2,671 for LDC.



Table 4 Cost-effectiveness analysis results over a life-time horizon

Indicator	Costs		LYs		QALYs	
	AZA	comparator	AZA	comparator	AZA	comparator
AZA vs. BSC	€107,168	€35,090	4.05	1.88	3.06	1.24
ICER			€33,111/LY gained		€ 39,610/QALY gained	
AZA vs. LDC	€115,537	€53,184	4.45	2.06	3.39	1.36
ICER			€25,953/LY gained		€30,531/QALY gained	
AZA vs. SDC	€106,422	€59,725	3.96	1.49	2.94	0.98
ICER			€18,884/LY gained		€23,804/QALY gained	
AZA vs. CCR*	€108,605	€43,170	4.11	1.85	3.11	1.22
ICER			€28,891/LY gained		€34,673/QALY gained	

Abbreviations: AZA = Azacitidine; BSC = best supportive care; LDC = low dose chemotherapy; SDC = standard dose chemotherapy; CCR = conventional care regimen; QALY = Quality adjusted life year; LY = Life year.

\* Data were pooled corresponding to the number of patients in the AZA-001 study for each treatment.

but was partially compensated for by lower AE costs (€330 vs. €627). From the life-time perspective, the total cost of azacitidine was €61,929 higher than LDC. As with BSC, the main cost driver of the LDC arm was transfusions (Figure 4).

In terms of cost-effectiveness over a life-time horizon, the incremental cost of azacitidine treatment was €25,953/ LY gained and €30,531/QALY gained, values located below €50,000/QALY cost-effectiveness threshold (Figure 2).

#### Azacitidine vs. SDC

Due to the low number of patients included in the SDC treatment arm in the AZA-001 trial, this data was used only in the overall analysis of the CCR options. The SDC treatment cost/cycle was almost four times more expensive than azacitidine. The main cost driver of SDC treatment was the administration cost, due to hospitalization in patients receiving this treatment (28 days). There were also significantly greater AE costs compared with azacitidine.

#### Sensitivity Analysis

The sensitivity analysis showed that azacitidine was a cost-effective option in 96.49% of the simulated cases €50,000/ QALY willingness-to-pay. In the subgroup analysis, the comparison shows that the probability of azacitidine being cost-effective below the €50,000/QALY threshold was 83.21% vs. BSC and 91.21% vs. LDC (Figure 5). The probabilistic sensitivity analysis confirmed the robustness of the results of the model.

#### Discussion

The crude incidence rate of MDS in Spain is 8.1/100,000 [22]. According to the European Medicines Agency (EMA) MDS is considered an orphan disease [23]. Life-threatening diseases with a prevalence rate lower than 5/10,000 are considered rare diseases [24]. Azacitidine was granted orphan drug status in the EU for the treatment of MDS in February 2002 and for the treatment of AML with 20-30% blasts in the marrow in November 2007. Orphan drugs frequently present ICER values far above

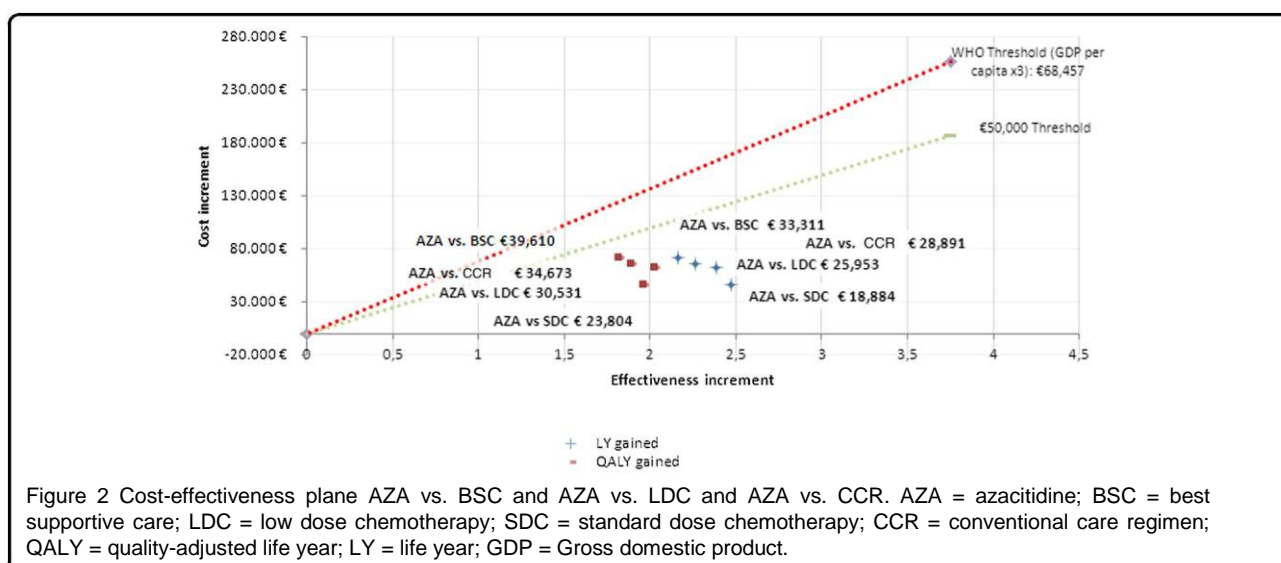


Figure 2 Cost-effectiveness plane AZA vs. BSC and AZA vs. LDC and AZA vs. CCR. AZA = azacitidine; BSC = best supportive care; LDC = low dose chemotherapy; SDC = standard dose chemotherapy; CCR = conventional care regimen; QALY = quality-adjusted life year; LY = life year; GDP = Gross domestic product.

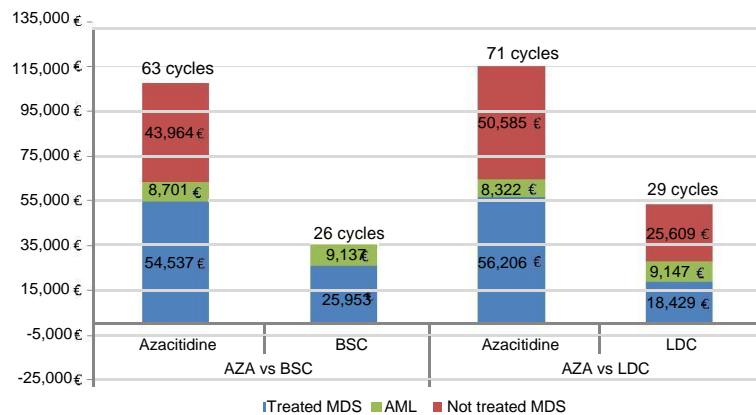


Figure 3 Cost of treatments and overall survival (treatment cycles). MDS = myelodysplastic syndrome; AML = acute myeloid leukaemia; AZA = Azacitidine; BSC = best supportive care; LDC = low dose chemotherapy.

established cost-effectiveness thresholds, but this is not the case with azacitidine, which has a low ICER value compared with other orphan drugs [23-28]. At present, there is no accepted cost-effectiveness threshold for this type of extreme clinical situation. Nevertheless, even if the choice of the €50,000/QALY threshold

might be questioned, it is within the range used in similar studies [19,25-30]. Furthermore, according to the recommendations of the Commission on Macroeconomics and Health Gross Domestic Product (GDP)-based threshold of the World Health Organisation, the maximum threshold would be €68,457/QALY (3xGDP/per capita) [31].

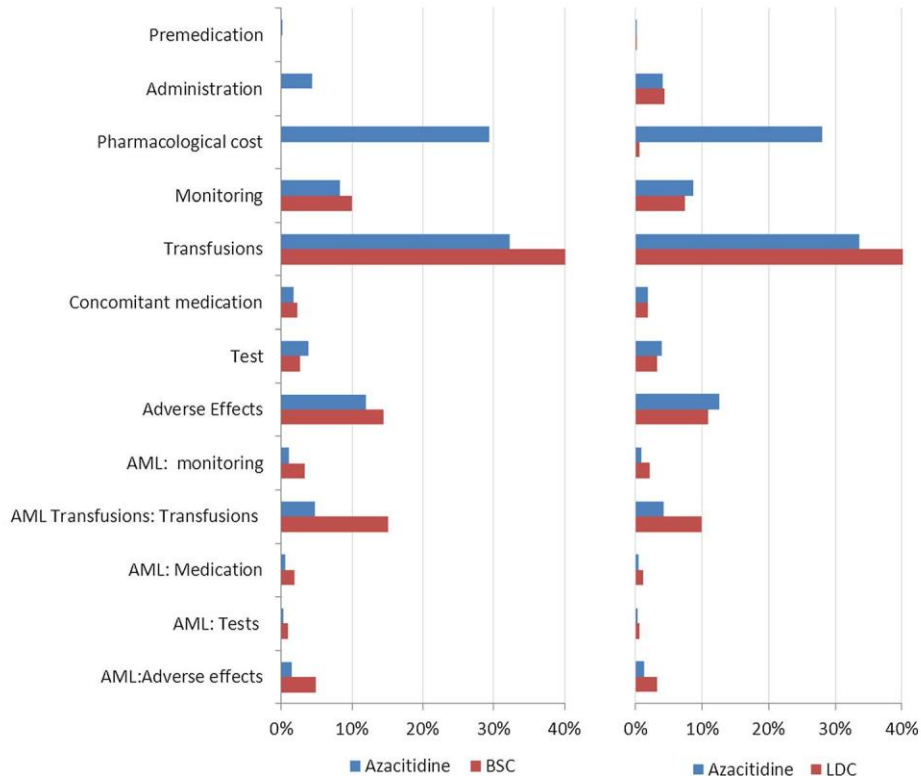
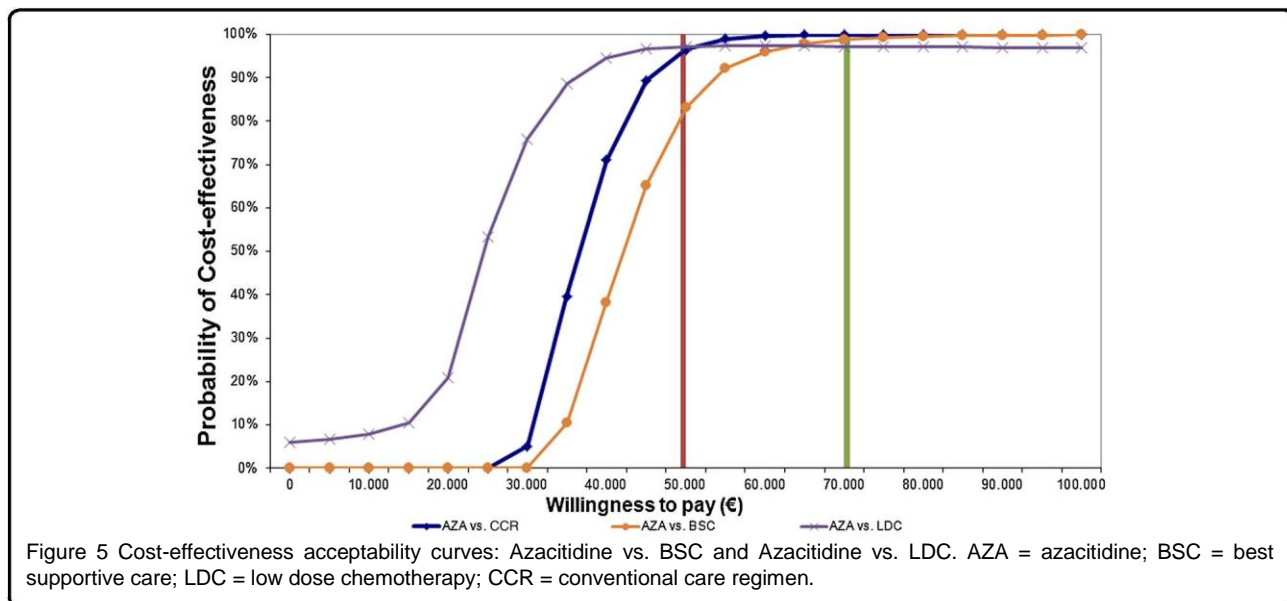


Figure 4 Cost structure (%) of each treatment arm. AML = acute myeloid leukaemia; BSC = best supportive care; LDC = low dose chemotherapy.



European and Spanish health authorities promote the investigation and development of this type of drug. According to the Spanish Ministry of Health, Social Services and Equality, orphan drugs are “medicines that for economic reasons are unlikely to be investigated and supported by pharmaceutical companies”. Furthermore, in recent years, 87% of orphan drugs positively evaluated by the EMA were licensed in Spain. Most were for use in oncology or endocrinology and metabolism-related diseases [32].

Several studies have assessed the clinical benefits of azacitidine compared with CCR and have shown clinical superiority, but economic evaluations are lacking. A Canadian study comparing azacitidine with CCR options (BSC, LDC, SDC) confirmed the superiority of azacitidine in terms of cost-effectiveness, with a global ICER of CAD 84,395/QALY gained, which was below the 3xGDP WHO threshold ( $38,710 \times 3$ ) [19] for Canada. The study also showed the superiority of azacitidine compared with each of the other treatment options, with the following ICER values: CAD 84,395/QALY gained for BSC, CAD 88,786/QALY gained for LDC and CAD 28,501/QALY gained for SDC [33]. Though not included in our analysis due to the small number of patients participating in the AZA-001 study, the results of SDC treatment in Spain confirmed the trend shown in the Canadian study of an ICER ratio lower than those of the other CCR options.

A recent study compared azacitidine with decitabine and found that azacitidine was a cost-effective treatment for MDS according to U.S. National Healthcare Input data [34], with a comparative gain of 0.171 more QALYs and savings of €15,890 over a 2-year period. However, the relevance of the study is limited, mainly because

survival data was retrieved from two different phase III trials and no direct comparison was made.

This study nevertheless has some limitations. It is recommended to consider the fact that this approach is based on a mathematical model which depends mainly on the accuracy of available data in the moment of the analysis and should be treated as it.

To obtain a global cost-effectiveness analysis, a weighted average of individual cost-effectiveness ratios was used. In the absence of local patient treatment distribution data, the ICERs were weighted according to the distribution of patients for each treatment arm in the AZA-001 trial.

In the AZA-001 study, no significant difference between azacitidine and SDC was found [9], and thus the cost-effectiveness analysis for this group might also not be significant.

The cost and resource data used in the model were the best available and came from published data in Spain, obtained from clinical trials, local databases and relevant literature. However, the data sources for efficiency had limitations derived from the limitations, structure and temporality of the trials. In the absence of end-of-life survival data from the AZA-001 study, survival curves were extrapolated using the log-normal distribution. Considering that major clinical benefits are visible in the long term and that our results are difficult to collate due to the fact that MDS is an orphan disease, the clinical experts agreed on the reasonableness of our findings.

However, there is uncertainty about the information on the quality of life as mapping using regression was used to obtain EQ-5D utility scores from the QLQ-C30 and SF-12 scores. Another limitation of utility scores is that QLQ-C30 scores do not include information on

fatigue, although this may be implicit in the ability to carry out the activities of daily living. Statistical analysis was used to reduce limitations due to data variability by means of sensitivity analysis, which is used to assess uncertainty by assigning specific distribution probabilities to all data included in the model in order to simulate alternative values. For further analysis, improvements in the quality of life due to the independence of blood transfusion may be included. Likewise, azacitidine may be indicated in cases where blood transfusion is rejected for religious reasons.

Though economic analysis is an important factor in decision making, the clinical perspective remains crucial, and from this perspective, although it is a serious, life-threatening disease, MDS has a high unmet diagnosis and treatment need.

First, due to differences in diagnostic methods and classification, current prevalence rates around Europe are lacking [35]. Secondly, at present, the lack of standardization of MDS in Europe leads to difficulties in determining the appropriate treatment. Thirdly, CCR options are often associated with significant toxicity and morbidity. Azacitidine, on the other hand, showed clinical superiority in terms of outcomes and improvements in safety compared with conventional treatment alternatives [9].

## Conclusions

There is an urgent need for better and safer treatment options for MDS. Azacitidine showed clinical superiority to all of the treatment alternatives considered and the cost-effectiveness analysis showed that azacitidine is a cost-effective treatment option in the Spanish context. End-of-life economic analysis assigned a higher cost to azacitidine treatment partly due to the greater best supportive care costs associated with longer survival.

## Abbreviations

MDS: Myelodysplastic syndrome; AML: Acute myeloid leukaemia; IPSS: International Prognostic Scoring System; CCR: Conventional care regimen; BSC: Best supportive care; LDC: Low-dose chemotherapy; SDC: Standard dose chemotherapy; OS: Overall survival; CALGB: Cancer and leukemia group B; QALY: Quality adjusted life year; EMA: European medicines agency; EORTC QLQ-C30: European organization for research and treatment of cancer; AE: Adverse events; LY: Life year; GDP: Gross domestic product; DRG: Diagnosis-Related Group; ICD: International Classification of Diseases.

## Competing interests

Dr. EM and Dr. JS received consulting fees from Celgene. CC and SS worked in an independent consultant company and received funds from Celgene. MR is a former Celgene employee.

## Author contributions

MR developed the idea for the study, supervised the whole study, and was involved in its design. Dr. EM and Dr. JS provided background information based on their experience as experts and investigators on this field. CC was involved in the study design, carried out the research, the data analysis and drafted the report. All the investigators contributed to the final version of the report. All authors read and approved the final manuscript.

## Declaration of funding

This study was funded by Celgene.

Dr. JS has public research grants RD06/0020/0101 and RD12/0036/0071, Spanish Cancer Network of Excellence [Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RTICC)], as well as private funding from Fundación Cellex (Barcelona, Spain).

## Author details

<sup>1</sup>Statistic Department, University of Barcelona, C/Diagonal 643, Barcelona, 08028, Spain. <sup>2</sup>Health Economics & Outcome Strategies Department, Oblikue Consulting, C/Josep Irla i Bosch 5-7, Barcelona, 08034, Spain. <sup>3</sup>Hospital de Santa Creu i Sant Pau, c/Sant Antoni Maria Claret 167, Barcelona, 08025, Spain. <sup>4</sup>Market Access, Celgene, Paseo de Recoletos 37-39 4a, Madrid, 28004, Spain.

Received: 2 August 2013 Accepted: 13 November 2013

Published: 05 Dec 2013

## References

1. Steensma DP, Bennett JM: The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006, 81:104–130.
2. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohyashiki K, Toyama K, Aul C, Mufti G, Bennett J: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997, 89:2079–2088.
3. Network NCC: Myelodysplastic syndromes NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology; 2007. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/mds.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf).
4. Miller KB, Kim K, Morrison FS, Winter JN, Bennett JM, Neiman RS, Head DR, Cassileth PA, O'Connell MJ: The evaluation of low-dose cytarabine in the treatment of myelodysplastic syndromes: a phase-III intergroup study. *Ann Hematol* 1992, 65:162–168.
5. Alessandrino EP, Amadori S, Barosi G, Cazzola M, Grossi A, Liberato LN, Locatelli F, Marchetti M, Morra E, Rebullia P, Visani G, Tura S: Italian Society of Hematology, Evidence- and consensus-based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology. *Haematologica* 2002, 87:1286–1306.
6. Ossenkoppele GJ, Graveland WJ, Sonneveld P, Daenen SM, Biesma DH, Verdonck LF, Schaafsma MR, Westveer PH, Peters GJ, Noordhuis P, Muus P, Selleslag D, van der Holt B, Delforge M, Löwenberg B, Verhoef GE: Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON), The value of fludarabine in addition to ARA-C and G-CSF in the treatment of patients with high-risk myelodysplastic syndromes and AML in elderly patients. *Blood* 2004, 103:2908–2913.
7. Sekeres MA, Stone RM, Zahrieh D, Neuberg D, Morrison V, De Angelo DJ, Galinsky I, Lee SJ: Decision-making and quality of life in older adults with acute myeloid leukemia or advanced myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2004, 18:809–816.
8. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, Stone RM, Nelson D, Powell BL, DeCastro CM, Ellerton J, Larson RA, Schiffer CA, Holland JF: Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2002, 20:2429–2440.
9. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, Schoch R, Gattermann N, Sanz G, List A, Gore SD, Seymour JF, Bennett JM, Byrd J, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach C, Silverman LR: International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009, 10(3):223–232.
10. Celgene Corp: Data on file: Clinical study report: A Randomized Phase III Controlled Trial of Subcutaneous 5-Azacitidine (NSC # 102816) vs. Observation in Myelodysplastic Syndromes (CALGB 9221); 2003.
11. Spanish Group for Myelodysplastic Syndromes (GESMD) and Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH): Spanish guidelines for the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia. *Grupo Acción Médica*. Madrid 2012, 97(5):ISSN 1138–0381.
12. McKenzie L, van der Pol M: Mapping the EORTC QLQ C-30 onto the EQ-5D Instrument: The Potential to Estimate QALYs without Generic Preference Data. *Value Health* 2009, 12:167–171.
13. Kornblith AB, Herndon JE 2nd, Silverman LR, et al: Impact of azacytidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in

- a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2002, 20:2441–2452.
14. Gray AM, Rivero-Arias O, Clarke PM: Estimating the association between SF-12 responses and EQ-5D utility values by response mapping. *Med Decis Making* 2006, 26:18–29.
  15. Dalziel K, Round A, Garside R, Stein K: Cost effectiveness of imatinib compared with interferon-alpha or hydroxycarbamide for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia. *Pharmacoeconomics* 2005, 23:515–526.
  16. Gisbert R, Brosa M: eSalud Sanitary costs database. Barcelona: Oblikue Consulting, S L; 2011. <http://www.oblikue.com/en/index.htm>.
  17. Consejo General de Colegios de Ofinas de Farmacia (CGCOF): Drug cost Database. Madrid: CGCOF; 2011. [[www.portalfarma.com](http://www.portalfarma.com)]
  18. Chalkidou K: Evidence and values: paying for end-of-life drugs in the British NHS. *Health Econ Policy Law* 2012, 7(4):393–409.
  19. Longson C, Littlejohns P: Update report on the application of the 'end-of life' supplementary advice in health technology appraisal. In National Institute for Health and Clinical Excellence. 2009. [<http://www.nice.org.uk/media/835/8E/ITEM7EndOfLifeTreatments.pdf>]
  20. Naveršnik K, Rojnik K: Handling input correlations in pharmacoeconomic models. *Value Health* 2012, 15(3):540–549.
  21. 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: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force–6. *Value Health* 2012, 15(6):835–842.
  22. Iglesias Gallego M, Sastre Moral JL, Gayoso Diz P, García Costa A, Ros Forteza S, Mayán Santos JM: Incidence and characteristics of myelodysplastic syndromes in Ourense (Spain) between 1994–1998. *Haematologica* 2003, 88:1197–1199.
  23. European Medicines Agency: Medicines for rare diseases. 2011. [[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/general/general\\_content\\_000034.jsp&mid=WC0b01ac058002d4eb](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000034.jsp&mid=WC0b01ac058002d4eb)]
  24. Communication from the Commission to the European Parliament: The Council, The European Economic and Social Committee and The Committee of Regions on Rare Diseases: Europe's Challenge. 2008. [[http://ec.europa.eu/health/ph\\_threats/non\\_com/docs/rare\\_com\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_en.pdf)]
  25. Burls A, Austin D, Moore D: Commissioning for rare diseases: view from the frontline. *BMJ* 2005, 331:1019–1021.
  26. Gildea TR, Shermock KM, Singer ME, Stoller JK: Cost-effectiveness analysis of augmentation therapy for severe alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167:1387–1392.
  27. Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Moore D: Prevalence and prognosis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and the clinical and cost-effectiveness of eculizumab [Report Number 69]. Birmingham (UK): University of Birmingham; 2008. [<http://www.birmingham.ac.uk/Documents/college-mds/haps/projects/WMHTAC/REPreports/2008/PNH.pdf>]
  28. Hoyle M, Green C, Thompson-Coon J, Liu Z, Welch K, Moxham T: Cost-effectiveness of temsirolimus for first line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Value Health* 2010, 13:61–68.
  29. Paz-Ares L, García Del Muro X, Grande E, González P, Brosa M, Díaz S: Cost-effectiveness analysis of sunitinib in patients with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stroma tumours (GIST) after progression or intolerance with imatinib. *Clin Transl Oncol* 2008, 10:831–839.
  30. Picavet E, Dooms M, Cassiman D, Simoens S: Drugs for rare diseases: Influence of orphan designation status on price. *Appl Health Econ Health Policy* 2011, 9(4):275–279.
  31. World Health Organisation (WHO): CHOosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE). Cost-effectiveness thresholds. 2012 [[http://www.who.int/choice/costs/CER\\_thresholds/en/index.html](http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html)]
  32. Ministry of Health, Social Services and Equality (MSPS). [<http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/enfermedadesRaras.pdf>]
  33. Risebrough N, Zou D, Buckstein R, Kim T, Levy A: Cost-effectiveness in Canada of Azacitidine for the Treatment of Higher-risk Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia. ADTH Symposium; 2011. Poster [<http://www.cadth.ca/en/events/cadth-symposium-archives/2011-cadth-symposium/poster-presentations>]
  34. Gidwani R, Khan ZM, Fenaux P, Beach CL, Pashos CL: A cost-effectiveness analysis of using azacitidine versus decitabine in treating patients with myelodysplastic syndromes. *J Med Econ* 2012, 15:145–154.
  35. Aul C, Giagounidis A, Germing U: Epidemiological features of myelodysplastic syndromes: results from regional cancer surveys and hospital-based statistics. *Int J Hematol* 2001, 73:405–410.

10.1186/2191-1991-3-28

Cite this article as: Crespo et al.: Cost-effectiveness analysis of azacitidine in the treatment of high-risk myelodysplastic syndromes in Spain. *Health Economics Review* 2013, 3:28

#### 6.4. COMPARATIVE EFFICIENCY RESEARCH (COMER): META-ANALYSIS OF COST-EFFECTIVENESS STUDIES

Crespo C, Monleón A, Diaz W, Rios M. (2014) Comparative Efficiency Research (COMER): Meta-Analysis of Cost-Effectiveness Studies. BMC Med Res Methodol. [en revisión]

Crespo, C., MONLEÓN , A., Diaz, W., Rodríguez, C., Brosa, M., & Rios, M. (2013). Application of copulas in economic evaluation. Value in Health, 16(7), A609.

Crespo, C., MONLEÓN , A., Diaz, W., Rodríguez, C., Brosa, M., & Rios, M. (2013). Comparative Efficiency Research: Meta-Analysis of Cost-Effectiveness Studies. Value in Health,16(7),A617.

##### RESUMEN:

##### Objetivo:

Con el desarrollo de los métodos de síntesis de la evidencia, las revisiones sistemáticas con sus metanálisis directos, indirectos o mixtos, se han mejorado los análisis coste-efectividad (ACE). Sin embargo, las únicas aproximaciones a la realización de metanálisis de ACE, comparative efficiency research (COMER), han sido sólo la revisión narrativa de los ACE. Por tanto, no ha sido descrito un método validado y consensado por todos los actores implicados en el COMER. Este tipo de métodos permitirá aumentar el conocimiento al agrupar estudios sobre un tema concreto, siendo más representativo de la realidad y permitiendo, de este modo, alcanzar la toma de decisiones con una mayor evidencia científica.

El objetivo de este trabajo fue elaborar un nuevo método de metanálisis de ACE para desarrollar el COMER de datos individuales o agregados mediante la generación de una función de distribución multivariante que permite modelar la dependencia entre costes y efectos, a esta dependencia matemática se la denomina cópula.

##### Material y métodos:

Para ilustrar el método COMER se han modelado los costes y los efectos de pacientes individuales, bajo ciertas distribuciones marginales. Para obtener la distribución conjunta de los costes y efectos se ha planteado el uso de unas funciones llamadas distribuciones Cópulas, ya que la dependencia entre costes y efectos no tiene que ser lineal. De esta forma se obtiene una estructura de dependencia de los costes y efectos mediante la cópula y el comportamiento univariante de las mismas, con las funciones de distribución marginales.

En nuestro estudio se ha planteado el uso de las Cópulas para describir la estructura de dependencia de las variables aleatorias costes y efectos, permitiéndonos la generación aleatoria de una cohorte de pacientes bajo dicha distribución y así, efectuar diferentes experimentos de simulación. Por tanto, aplicando el concepto de Cópulas a las evaluaciones económicas se puede simular la distribución conjunta de cada tratamiento, ya que  $C_j(c_{ij}, e_{ij})$  es

una Cópula para el tratamiento  $j$ , donde para cada paciente  $i$  conocemos su coste ( $c$ ) y sus efectos ( $e$ ). Diferentes estudios recientes indican que no existe ninguna justificación que puede hacer pensar que una Cópula específica pueda ser la más adecuada para la combinación de costes y efectos, ni aunque se desglose el coste en costes directos o indirectos ni tampoco, si los efectos se representan con las medidas éxito terapéutico, AVG o AVAC.

Dada la disyuntiva de conocer la Cópula más adecuada, para este estudio se han analizado los costes directos ( $c$ ) y la calidad de vida medida con el cuestionario SF-12v1 ( $e$ ) de un estudio observacional prospectivo español en pacientes con rinitis alérgica ( $n=498$ ). Este estudio observacional sirvió de vehículo para obtener una estructura de Cópula que al asociarle unas distribuciones marginales teóricas nos permitió generar la población hipotética sobre la que se llevó a cabo el COMER. Para evaluar la bondad de ajuste de los datos con las Cópulas teóricas se comparó la Cópula empírica respecto la estimación paramétrica de la Cópula potencial evaluada. Las cópulas evaluadas fueron la distribución independiente, la Copula Gaussiana, la T Copula, la Gumbel copula, la Clayton Copula, la Frank Copula y la Plackett Copula. La acotación de la Cópula para evaluar la bondad de ajuste se ha realizado mediante el método de inversión de la  $\tau$  de Kendall. El p-valor del test se llevó a cabo por simulación mediante bootstrap de tamaño 100 al no haber una construcción analítica.

Una vez se identificó la distribución conjunta se asociaron unas distribuciones marginales teóricas. Se crearon distintas muestras aleatorias con tamaños muestrales de 15 individuos a 500 individuos para cada alternativa. Los individuos simulados se asignaron a un estudio en concreto, asumiendo que sólo hay 3 estudios con un número muestral mínimo de 3 individuos para cada uno. Los escenarios evaluados (Tabla 7), mediante la modificación de los parámetros de las distribuciones marginales, fueron:

- 1: La segunda alternativa es coste-efectiva
- 2: La segunda alternativa es más costosa y más efectiva, aunque el ICER está por encima de la disponibilidad a pagar.
- 3: La segunda alternativa es dominante

Tabla 7: Escenarios simulados

**Escenario 1: coste-efectivo**

	<b>CONTROL</b>	<b>ACTIVE</b>
Coste	Lognormal(6.214608, 0.75)	Lognormal(6.907755, 0.75)
Efecto	0,9-Gamma (6.25, 0.024)	0,9-Gamma (2, 0.05)
ICER	$13,247.85=(1,324.785 - 662.3924)/(0.8-0.75)$	
INB*	837.6076	
<b>Escenario 2: No coste-efectivo</b>		
	<b>CONTROL</b>	<b>ACTIVE</b>
Coste	Lognormal(6.214608, 0.75)	Lognormal(6.214608, 0.75)
Efecto	0,9-Gamma (6.25, 0.024)	0,9-Gamma (6.25, 0.024)
ICER	$44,159.49=(1,324.785 - 662.3924)/(0.765-0.75)$	
INB*	-212.3924	
<b>Escenario 3: Dominante</b>		
	<b>CONTROL</b>	<b>ACTIVE</b>
Coste	Lognormal(6.907755, 0.75)	Lognormal(6.214608, 0.75)
Efecto	0,9-Gamma (6.25, 0.024)	0,9-Gamma (2, 0.05)
ICER	$-13,247.85=(662.3924 - 1,324.785)/(0.8-0.75)$	
INB*	2,162.392	

ICER: Razón coste-efectividad incremental; INB: Beneficio neto incremental; \*k=30.000

Estimación del COMER

Para cada alternativa de los estudio se estimaron los costes medios, las efectividades medias, así como la varianza del diferencial de costes, la varianza del diferencial de efectos y la covarianza entre la diferencia de costes y efectos del estudio. Por tanto, para cada estudio se puede estimar el ICER.



$$ICER_s = \frac{c_{s1} - c_{s2}}{e_{s1} - e_{s2}} \quad (6.1)$$

y el beneficio monetario neto incremental (INB) fijando un umbral de eficiencia (k=30.000 unidades monetarias por AVAC ganado).

$$INB_s = k * (e_{s1} - e_{s2}) - (c_{s1} - c_{s2}) \quad (6.2)$$

Por tanto, el beneficio monetario neto incremental total (TINB) se estima a partir de los INB de los estudios ponderado por la inversa de la varianza de cada INB.

$$\begin{aligned} TINB &= \sum \omega_s * INB_s = \sum \omega_s * (k * (e_{s1} - e_{s2}) - (c_{s1} - c_{s2})) \\ &= k * \sum \omega_s * (e_{s1} - e_{s2}) - \sum \omega_s * (c_{s1} - c_{s2}) \end{aligned}$$

donde

$$\omega_s = \frac{\sum_{i=1}^S Var(INB_i)}{Var(INB_s)} = \quad (6.3)$$

$$\frac{\sum_{i=1}^S Var(INB_i)}{(k^2 * Var(e_{s1} - e_{s2}) + Var(c_{s1} - c_{s2}) - 2 * k * Covar(e_{s1} - e_{s2}, c_{s1} - c_{s2}))}$$

y la varianza es

$$\begin{aligned} Var(TINB) &= var(\sum \omega_s * INB_s) = \sum \omega_s^2 * var(INB_s) = \sum \omega_s^2 * (k^2 * Var(e_{s1} - e_{s2}) + Var(c_{s1} - c_{s2}) - 2 * k * Covar(e_{s1} - e_{s2}, c_{s1} - c_{s2})) \\ &= k^2 * \sum \omega_s^2 * Var(e_{s1} - e_{s2}) + \sum \omega_s^2 * Var(c_{s1} - c_{s2}) - 2 * k * \sum \omega_s^2 * Covar(e_{s1} - e_{s2}, c_{s1} - c_{s2}) \end{aligned} \quad (6.4)$$

Tabla 8: Resumen de los resultados del COMER

Estudio	Alternativa 1		Alternativa 2		ICER	INB	INB <0	Peso (%)
	Costes	Efectos	Costes	Efectos		(varianza)	(%)*	
1	c <sub>11</sub>	e <sub>11</sub>	c <sub>12</sub>	e <sub>12</sub>	ICER <sub>1</sub>	INB <sub>1</sub> (Var(INB <sub>1</sub> ))	P(x <sub>1</sub> <0)	ω <sub>1</sub>
2	c <sub>21</sub>	e <sub>21</sub>	c <sub>22</sub>	e <sub>22</sub>	ICER <sub>2</sub>	INB <sub>2</sub> (Var(INB <sub>2</sub> ))	P(x <sub>2</sub> <0)	ω <sub>2</sub>
3	c <sub>31</sub>	e <sub>31</sub>	c <sub>32</sub>	e <sub>32</sub>	ICER <sub>3</sub>	INB <sub>3</sub> (Var(INB <sub>3</sub> ))	P(x <sub>3</sub> <0)	ω <sub>3</sub>
Σ ω <sub>s</sub> *c <sub>s1</sub> Σ ω <sub>s</sub> *e <sub>s1</sub> Σ ω <sub>s</sub> *c <sub>s2</sub> Σ ω <sub>s</sub> *e <sub>s2</sub>						TINB		
						=Σ ω <sub>s</sub> *INB <sub>s</sub>	P(tinb<0)	Σ ω <sub>s</sub> =1
						(Var(TINB))		

\*  $x_s \sim N(INBs; \sqrt{Var(INBs)})$

ICER: Razón coste-efectividad incremental; INB: Beneficio neto incremental; TINB: Total Beneficio neto incremental total

Asumiendo que TINB sigue una distribución normal, y conociendo su media y varianza, se puede calcular la probabilidad de que TINB sea inferior a 0 (Tabla 8). Por tanto, el criterio de decisión será que la alternativa 2 es coste-efectiva para el umbral fijado si la probabilidad es menor del 5%. Equivalentemente,

$$H_0: tinb \leq 0$$

$$H_1: tinb > 0$$

con

$$Z_{exp} = \frac{TINB - 0}{\sqrt{Var(TINB)}} \sim N(0; 1) \text{ donde } p - \text{value} = 1 - P(Z \leq Z_{exp}) \tag{6.5}$$

Se comparó el resultado del COMER con el teórico en función del ratio coste-efectividad incremental (ICER) y el INB asumiendo un margen de error de 2.000 y 500 unidades monetarias, respectivamente. Adicionalmente, se estimó cual sería el tamaño muestral

mínimo para poder obtener mediante COMER una estimación ajustada con un probabilidad alta (>70%) y cuando las simulaciones convergían a la  $\tau$  de Kendall original.

### Resultados:

El contraste de distintas copulas sobre los datos de costes y efectos reales mostraron un rango de p-valores entre 0.075 y 0.191 para la distribución independiente, 0.443 y 0.769 para la cópula Gaussiana, 0.309 y 0.633 para la T, 0.004 y 0.034 para la Gumbel, 0.242 y 0.526 para la Clayton con dependencia positiva, 0.524 y 0.808 para la Frank y 0.531 y 0.808 para la Plackett. La (-0.4279) mostró una bondad de ajuste suficiente para representar costes y años de vida ajustados por calidad.

La evaluación de la convergencia a la  $\tau$  de Kendall empírica hacia la teórica mostró un rango entre -0.505 y 0.543 a los 15 individuos simulados (media: 0.029; DE: 0.192), entre -0.135 y 0.228 a los 115 individuos (media: 0.046; DE: 0.062) y entre -0.059 y 0.130 a los 415 individuos simulados (media: 0.049; DE: 0.029).

#### Escenario coste-efectivo

Bajo el escenario coste-efectivo se observó que a partir de un tamaño muestral de 75 individuos tanto el ICER como el INB estaban dentro de la tolerancia. Asimismo, al aumentar el número de individuos simulados el ajuste aumenta con probabilidades por encima del 90%.

El INB se encuentra entre el intervalo de confianza del TINB con una probabilidad mayor del 85% con muestras mayores de 15 individuos y de más de 90% para muestras superiores a 25 individuos. De la misma forma sucede cuando se compara el intervalo de confianza del TINB para cada metanálisis con el valor teórico del INB (+80% para 15+ individuos y +90% para 25+ individuos). Con respecto a la probabilidad de ser coste-efectivo la 2 alternativa, se observó que para el tamaño muestral de 15 individuos el p-valor fue 0.0105 (DE: 0.0411), para 115 individuo fue de 0.015 (DE: 0.0214) y para 415 individuos 0.0165 (DE: 0.0128).

#### Escenario no-coste-efectivo

El ICER alcanza valores de más del 70% dentro de la tolerancia a partir de 400 individuos. Sin embargo, para una tolerancia de 500 unidades monetarias el INB la probabilidad de estar dentro de la tolerancia superaba el 95% para cualquier tamaño de individuos.

El INB sobre los datos individuales respecto el intervalo de confianza al 95% del TINB se observa para muestras superiores a 15 individuos, una probabilidad del 85%. De la misma forma sucede cuando se compara el intervalo de confianza del TINB para cada metanálisis con el valor teórico del INB (+80% para 15+ individuos y +90% para 25+ individuos). Con respecto a la probabilidad de ser coste-efectivo la 2 alternativa, se observó que para el tamaño muestral

de 15 individuos el p-valor fue 0.613 (DE: 0.265), para 115 individuo fue de 0.709 (DE: 0.123) y para 415 individuos 0.729 (DE: 0.072).

#### Escenario dominante

El ICER alcanza valores de más del 70% dentro de la tolerancia a partir de 35 individuos y el INB a partir de 15 individuos. Además al comparar el INB sobre los datos individuales y el INB teórico con una tolerancia del 6%, se observa que más del 70% dentro de la tolerancia a partir de 35 individuos. Al comparar si el INB sobre los datos individuales o el INB teórico se encuentra entre el intervalo de confianza del TINB, se observaron probabilidades mayores del 90% para cualquier tamaño muestral

#### Conclusión:

La aplicación del COMER en los ámbitos de decisión, permitirá a los decisores trasladarse de la medicina basada en la evidencia a la evaluación económica basada en la evidencia. Siempre entendiendo la evidencia desde un marco completo, donde se compatibiliza tanto la evidencia clínica como la evidencia económica.



**Title:** COMPARATIVE EFFICIENCY RESEARCH (COMER): META-ANALYSIS OF COST-EFFECTIVENESS STUDIES

**Run title:** COMPARATIVE EFFICIENCY RESEARCH

**Authors:** Crespo Carlos MHe<sup>1,2</sup>, Monleón Antonio PhD<sup>1</sup>, Diaz Walter PhD<sup>3</sup>, Rios Martín PhD<sup>1</sup>

1 Departamento de Estadística, Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain

2 Health Economics Outcomes Research & Pricing department, Boehringer-Ingelheim Spain. Barcelona, Spain

3 Facultad de Ciencias Económicas, Universidad de Antioquia, Medellín

**ABSTRACT:**

**BACKGROUND:**

The aim of this work was to create a meta-analysis method for cost-effectiveness studies allowing to carry out comparative efficiency research (COMER).

**METHODS:**

Meta-analysis consists in the creation of total incremental net benefit (TINB), the weighting of incremental net benefits (INB), from the inverse variance of each study. Validation was carried out by simulating a copula distribution with log-normal distribution for costs and gamma distribution for disutilities. Hypothetical cohorts were created by varying sample size and assuming three scenarios (1-cost-effective; 2-non-cost-effective; 3-dominant). The COMER result was compared to the theoretical one in function of the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) and the INB, assuming a margin of error of 2,000 and 500 monetary units, respectively.

**RESULTS:**

The Frank copula with positive dependence (-0.4279) showed a goodness of fit sufficient to represent costs and life years adjusted by quality (p-values 0.524 and

0.808). The theoretical INB is located in the 95% confidence interval of the TINB, based on 15 individuals with a probability higher than 80% for scenarios 1 and 2, and higher than 90% for scenario 3. The TINB<0 test with 15 individuals showed p-values of 0.0105 (SD: 0.0411) for scenario 1, 0.613 (SD: 0.265) for scenario 2 and less than 0.0001 for scenario 3. The TINB test was confirmed when increasing the sample size.

#### CONCLUSIONS:

COMER can allow decision-makers to better know the added value of new therapeutic alternatives.

**Key words:** Cost-effectiveness analysis; meta-analysis; incremental net benefit; copulas distribution

## BACKGROUND

Economic evaluation of health technologies (EEHT) is a decision-making tool that allows to show the economic value of the different technologies (drugs, devices, health programs, etc.), besides their clinical value [1], and has become a first-order health policy decision making tool at European level. EEHT is a valid tool for health resources allocation which, although not being unique or perfect, often leads decision-makers to make the right decision on a specific problem, combining the probabilities of all its possible outcomes and the health benefits assigned to each one of them [2,3].

In the last decade there has been a surge of EEHT reflected on the great number of cost-effectiveness studies [4,5], as well as of the interest in the technological advancement generated by their results. Although with the development of evidence synthesis methods, systematic revisions and direct, indirect and mixed meta-analyses [6,7], cost-effectiveness analyses (CEA) have been improved, there does not still exist a consensual method allowing to carry out CEA meta-analyses, defined as COMparative Efficiency Research (COMER). The only approximations have only encouraged CEA's narrative revision [8,9], without describing a method validated and agreed by all the agents involved. This type of method will allow to increase knowledge because they group studies on a concrete topic, so that reality is more closely represented and decisions can be made with greater scientific evidence. All that, without overlooking the fact that the level of scientific validity of COMER will always depend, as for any meta-analysis, on a systematic revision where the types of studies supporting the data, the evaluated populations, and the variability or consistency levels among centers and/or studies, among others, are assessed.



Although meta-analyses are usually conceived on aggregate study data, recent research has revealed that with the availability of individual-level data or even individual- and aggregate-level data, the use of more information allows for better variability estimation [10,11]. Thus, the development of methods to approach COMER must be conceived for both individual and aggregate data. However, it is worth mentioning that even today it is difficult to obtain original data of clinical studies to be used by researchers other than the authors [12].

The aim of the present work was to create a CEA meta-analysis method to develop the individual or aggregate data COMER through the generation of a multivariate distribution function which allows modeling the dependence between costs and effects. This mathematical dependence is called copula.

## METHODS

The costs and effects of individual patients have been modeled under certain marginal distributions to illustrate the COMER method. The use of some functions called copula distribution has been suggested obtaining the joint distribution of costs and effects [13], since the dependence between costs and effects does not have to be linear. In this way, a cost and effect dependence structure is obtained through the copula and their univariate behavior, with the marginal distribution functions.

The process carried out consisted in:

- Identifying the copula that best fits the costs and effects.
- Creating a simulated cohort under the marginal and joint distribution for each alternative compared.
- COMER estimation.
- Method validation.

### Identification of marginal distributions and copula

Copulas are bivariate distributions that provide dependence structures of two statistical variables, with any type of univariate distribution [14-16]. By construction, a  $C(u,v)$  copula is a multivariate distribution function defined from  $U$  and  $V$  random variables with uniform distribution in the interval  $[0,1]$ , which verifies the following properties:

4.  $C(u,0)=0=C(0,v)$
5.  $C(u,1)=u$  and  $(1,v)=v$
6. For  $u_1, u_2, v_1, v_2$  in  $[0,1]$  so that  $u_1 \leq u_2$  and  $v_1 \leq v_2$ ,

$$C(u_2,v_2)-C(u_2,v_1)-C(u_1,v_2)+C(u_1,v_1) \geq 0.$$

Since the relationship between random variables is not based on distribution, but rather constructed from mathematical structures between random variables, dependence evaluation is performed through non-parametric correlation statistics ( $\rho_s$  of Spearman and  $\tau$  of Kendall), which also have the quality of not being dependent on the marginal's distribution.

The application of copula distributions in the field of Health Economics is currently scarce. They have been used mainly to specify the distribution of regression models with more than one dependent variable [17-20]. In our study, the use of copulas has been proposed to describe the dependence structure of cost-effect random variables, allowing to randomly generate a patient's cohort under such distribution and, thus, carry out different simulation experiments. Therefore, by applying the copulas concept on EEHT, the joint distribution of each treatment can be simulated since  $C_j(c_{ij}, e_{ij})$  is a copula for treatment  $j$ , where cost ( $c$ ) and effects ( $e$ ) are known for each patient  $i$ . Besides, from Sklar's theorem [21], it is known that, given a copula (the joint distribution), the copula can be reconstructed through the marginals' theoretical or

empirical inverse distribution function, according to the particular case. However, several recent studies show that there is no justification to claim that a specific copula can be the most appropriate for the combination of costs and effects, not even if costs are broken down into direct and indirect costs, or if effects are represented with the measures: therapeutic success, life years, or quality adjusted life years (QALY) [22].

Because it is crucial to know the most appropriate copula for this study, direct costs (c) and mean life quality have been analyzed with questionnaire SF-12v1 (e) from a Spanish prospective observational study in patients with allergic rhinitis (n=498) [23]. This observational study served as the means to obtain a copula structure which, by adding some theoretical marginal distributions, allowed us to generate the hypothetical population on which to conduct the COMER. The empirical copula was compared with respect to the parametric estimation of the evaluated potential copula (annex 1) to evaluate the goodness of fit of the data with the theoretical copulas [24]. The copula bound to evaluate the goodness of fit was developed with the method of inversion of  $\tau$  of Kendall. The p-value of the test was carried out by simulation through size-100 bootstrap, due to the lack of an analytical construction.

The following were the evaluated copulas [16,22,25]:

Independent copula: it can be automatically generated since, given U and V random variables, its joint distribution function is  $C^0(u, v) = u * v$ . Thus, the association of this copula to some data indicates stochastic independence of U and V; equivalently, the absence of relational structure.

Gaussian copula: it is defined as  $G_\rho(u, v) = N_\rho(\Phi^{-1}(u), \Phi^{-1}(v))$  where  $N_\rho(x, y)$  is the normal distribution function of parameters x: mean and y: the standard deviation,

$\Phi^{-1}(x)$  is the marginal distribution function  $N(0,1)$  and  $\rho$  is Pearson's correlation coefficient. The Gaussian copula is still a multivariate normal distribution.

T copula: it is derived from the t-student multivariate distribution and is defined as

$$T_{\theta,\rho}(u, v) = \frac{\Gamma((\theta+2)/2)}{\Gamma(\theta/2)\sqrt{1-\rho^2}\pi\theta} (1 + (u^2 + v^2 - 2\rho uv)/(\theta(1 - \rho^2)))^{-(\theta+2)/2} \quad \text{where}$$

$|\rho| < 1, \theta > 0$ . This copula shows a similar structure to the Gaussian copula, but presents tail dependence, points (0,1) and (1,0). One of its qualities is that it includes the Gaussian copula when  $\theta \rightarrow \infty$ .

Gumbel copula: it allows modeling a positive dependence structure, region (1,1), and is

$$\text{defined as } G_{\theta}(u, v) = \exp\left(-\left((-\ln u)^{\theta} + (-\ln v)^{\theta}\right)^{\frac{1}{\theta}}\right) \text{ where } \theta \in [1, \infty). \text{ When } \theta = 1$$

is equivalent to the independent copula and when  $\theta \rightarrow \infty$ , then it behaves as a comonotonicity copula ( $\min(u,v)$ ). Thus, the behavior of Gumbel copula is an interpolation between the independent copula and the one of perfect positive dependence.

$$\text{Clayton copula: it is defined as } CO_{\theta}(u, v) = (u^{-\theta} + v^{-\theta} - 1)^{\frac{-1}{\theta}} \text{ where } \theta > 0. \text{ Like the}$$

Gumbel copula, this copula is an interpolation, but in this case, between the independent copula and the perfect negative dependence (point (0,0)).

Frank Copula: it has the quality of showing symmetric dependencies and not showing

dependence at points (0,0) and (1,1). It is defined as  $F_{\theta}(u, v) = \frac{-1}{\theta} \ln(1 +$

$$\frac{(\exp(-\theta u)-1)(\exp(-\theta v)-1)}{\exp(-\theta)-1}) \text{ where } \theta \in \mathbb{R} \setminus \{0\}.$$

Plackett Copula: it is defined as  $P_{\theta}(u, v) = \frac{1 + (\theta - 1)(u + v) - \sqrt{(1 + (\theta - 1)(u + v))^2 - 4uv\theta(\theta - 1)}}{2(\theta - 1)}$

where  $\theta \geq 0$ . This structure shows both positive and negative maximum dependence in function of parameter  $\theta$ .

### Creation of cohorts

Once the joint distribution was known, some theoretical marginal distributions were associated, so that, to simulate costs, a lognormal distribution was associated, and to simulate life quality, a gamma distribution was associated (disutilities), with respect to a basal life quality (0.9 utility). Different random samples were created with sample sizes between 15 to 500 individuals for each alternative. The simulated individuals were assigned to a particular study, assuming that there are only 3 studies with a minimum sample size of 3 individuals for each one.

The following are the scenarios evaluated by modifying the marginal distribution parameters (table 1):

- 1: The second alternative is cost-effective.
- 2: The second alternative is more costly and more effective, although the ICER is above the willingness to pay.
- 3: The second alternative is dominant.

Table 1: Simulated scenarios

<b>Scenario 1: Cost-effective</b>		
	<b>CONTROL</b>	<b>ACTIVE</b>
Cost	Lognormal(6.214608, 0.75)	Lognormal(6.907755, 0.75)
Effect	0,9-Gamma (6.25, 0.024)	0,9-Gamma (2, 0.05)
ICER	13,247.85=(1,324.785 - 662.3924)/(0.8-0.75)	
INB*	837.6076	
<b>Scenario 2: Non-cost-effective</b>		
	<b>CONTROL</b>	<b>ACTIVE</b>
Cost	Lognormal(6.214608, 0.75)	Lognormal(6.214608, 0.75)
Effect	0,9-Gamma (6.25, 0.024)	0,9-Gamma (6.25, 0.024)
ICER	44,159.49=(1,324.785 - 662.3924)/(0.765-0.75)	
INB*	-212.3924	
<b>Scenario 3: Dominant</b>		
	<b>CONTROL</b>	<b>ACTIVE</b>
Cost	Lognormal(6.907755, 0.75)	Lognormal(6.214608, 0.75)
Effect	0,9-Gamma (6.25, 0.024)	0,9-Gamma (2, 0.05)
ICER	-13,247.85=(662.3924 - 1,324.785)/(0.8-0.75)	
INB*	2,162.392	

ICER: Incremental Cost-effectiveness Ratio; INB: Incremental Net Benefit

\*k=30.000

All the possibilities are covered with these cases since the rest of potential outcomes derived from an EEHT which have not explicitly been evaluated are obtained assuming that the current alternative is the second alternative instead of the first one.

For the two alternatives, the same copula and the same randomization (bivariate uniforms [0,1]) were used. In this way there will be covariance and correlation between the generated values for the costs and effects.

COMER estimation

For each study alternative, mean costs, mean effectivities, costs differential variance, effects differential variance and covariance between the costs and effects difference of the study were estimated. Therefore, for each study the ICER can be estimated

$$ICER_s = \frac{c_{s1} - c_{s2}}{e_{s1} - e_{s2}} \quad (1)$$

as well as the incremental net benefits (INB), setting an efficiency threshold (k=30.000 monetary units per QALY gained) [26]

$$INB_s = k * (e_{s1} - e_{s2}) - (c_{s1} - c_{s2}) \quad (2)$$

Thus, the total incremental net benefit (TINB) is estimated from the study's INB weighted by the inverse of the variance of each INB

$$TINB = \sum \omega_s * INB_s = \sum \omega_s * (k * (e_{s1} - e_{s2}) - (c_{s1} - c_{s2})) = k * \sum \omega_s * (e_{s1} - e_{s2}) - \sum \omega_s * (c_{s1} - c_{s2}) \quad (3)$$

where

$$\omega_s = \frac{\sum_{i=1}^S Var(INB_i)}{Var(INB_s)} =$$

$$\frac{\sum_{i=1}^S Var(INB_i)}{(k^2 * Var(e_{s1} - e_{s2}) + Var(c_{s1} - c_{s2}) - 2 * k * Covar(e_{s1} - e_{s2}, c_{s1} - c_{s2}))}$$

and the variance is

$$Var(TINB) = var(\sum \omega_s * INB_s) = \sum \omega_s^2 * var(INB_s) = \sum \omega_s^2 * (k^2 * Var(e_{s1} - e_{s2}) + Var(c_{s1} - c_{s2}) - 2 * k * Covar(e_{s1} - e_{s2}, c_{s1} - c_{s2})) = k^2 * \sum \omega_s^2 * Var(e_{s1} - e_{s2}) + \sum \omega_s^2 * Var(c_{s1} - c_{s2}) - 2 * k * \sum \omega_s^2 * Covar(e_{s1} - e_{s2}, c_{s1} - c_{s2}) \quad (4)$$

Assuming that the TINB follows a normal distribution and knowing its mean and variance, the probability for the TINB to be lower than 0 can be calculated. Therefore, the decision criterion will be that alternative 2 is cost-effective for the established threshold if the probability is lower than 5% (table 2)

Table 2: Summary of COMER outcomes

Study	Alternative 1		Alternative 2		ICER	INB (variance)	INB <0 (%)*	Weight (%)
	Costs	Effects	Costs	Effects				
1	$c_{11}$	$e_{11}$	$c_{12}$	$e_{12}$	$ICER_1$	$INB_1$ ( $Var(INB_1)$ )	$P(x_1 < 0)$	$\omega_1$
2	$c_{21}$	$e_{21}$	$c_{22}$	$e_{22}$	$ICER_2$	$INB_2$ ( $Var(INB_2)$ )	$P(x_2 < 0)$	$\omega_2$
3	$c_{31}$	$e_{31}$	$c_{32}$	$e_{32}$	$ICER_3$	$INB_3$ ( $Var(INB_3)$ )	$P(x_3 < 0)$	$\omega_3$
	$\sum \omega_s * c_{s1}$	$\sum \omega_s * e_{s1}$	$\sum \omega_s * c_{s2}$	$\sum \omega_s * e_{s2}$	$ICER_S$	TINB $= \sum \omega_s * INB_s$ ( $Var(TINB)$ )	$P(tinb < 0)$	$\sum \omega_s = 1$

\*  $x_s \sim N(INB_s; \sqrt{Var(INB_s)})$

ICER: Incremental Cost-effectiveness Ratio; INB: Incremental Net Benefit

TINB: Total Incremental Net Benefit

Equivalently,

$$H_0: tinb \leq 0$$

$$H_1: tinb > 0$$

with

$$Z_{exp} = \frac{TINB - 0}{\sqrt{Var(TINB)}} \sim N(0; 1) \text{ where } p - \text{value} = 1 - P(Z \leq Z_{exp})$$

### Method validation

For each sample size generated, 500 replicas have been made, which entails 25,000 meta-analyses for each scenario, allowing to validate the proportion of the times the method agrees with the known reality. It must be taken into account that a 2,000-monetary-unit/QALY-tolerance was assumed to calculate the incremental cost-effectiveness ratio, and a 500-monetary-unit-tolerance was assumed for the TINB. Additionally, we estimated what the minimum sample size would be to obtain through COMER an adjusted estimation with a high probability (>70%) and when simulations converged to the original  $\tau$  of Kendall.



This analysis has been carried out using software R 3.0.1 (annex 2).

## RESULTS

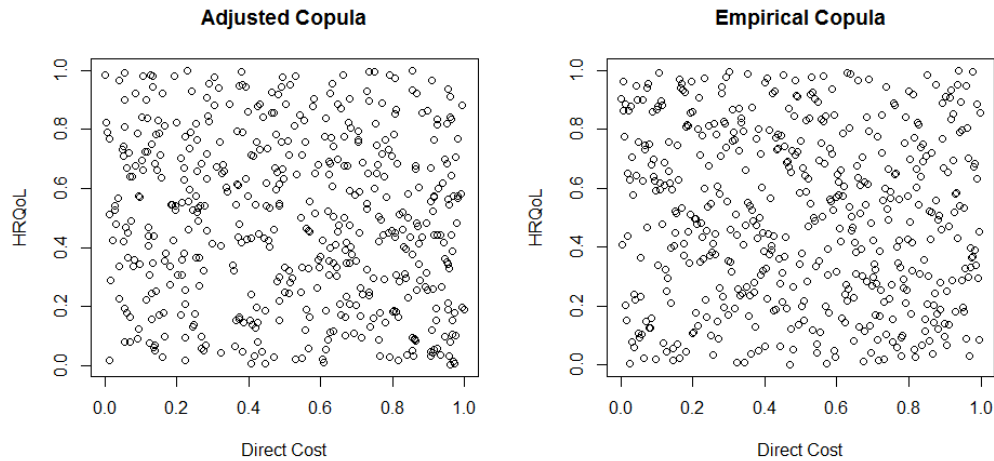
The contrast of different copulas against the real cost and effect data showed a range of p-values between 0.075 and 0.191 for the independent distribution, 0.443 and 0.769 for Gaussian copula, 0.309 and 0.633 for T copula, 0.004 and 0.034 for Gumbel copula, 0.242 and 0.526 for Clayton copula, 0.524 and 0.808 for Frank copula and 0.531 and 0.808 for Plackett copula (Table 3).

Table 3: p-value's goodness of fit (100 times).

	Minimum	1st Quartile	Median	Mean	3rd Quartile	Maximum
Independent	0.075	0.105	0.121	0.119	0.129	0.191
Normal	0.443	0.558	0.61	0.599	0.637	0.769
T	0.309	0.457	0.49	0.489	0.532	0.633
Gumbel	0.004	0.011	0.014	0.015	0.018	0.034
Clayton	0.242	0.355	0.398	0.395	0.435	0.526
Frank	0.524	0.663	0.695	0.696	0.738	0.808
Plackett	0.531	0.668	0.71	0.703	0.739	0.808

Therefore, both Frank copula and Plackett copula were the candidates to be the simulated cohort's copula distribution. It was opted for Frank copula as joint distribution to represent costs data and simulation effects. In this sense, the Frank copula parameter showed a value of -0.4279 (p-value: 0.128), indicating a positive dependence between costs and effects (Figure 1).

Figure 1: Adjusted Copula (Frank Copula) vs Empirical Copula



The evaluation of the convergence from the empirical to the theoretical  $\tau$  of Kendall showed a range between -0.505 and 0.543 for the 15 simulated individuals (mean: 0.029; SD: 0.192), between -0.135 and 0.228 for the 115 individuals (mean: 0.046; SD: 0.062) and between -0.059 and 0.130 for the 415 simulated individuals (mean: 0.049; SD: 0.029).

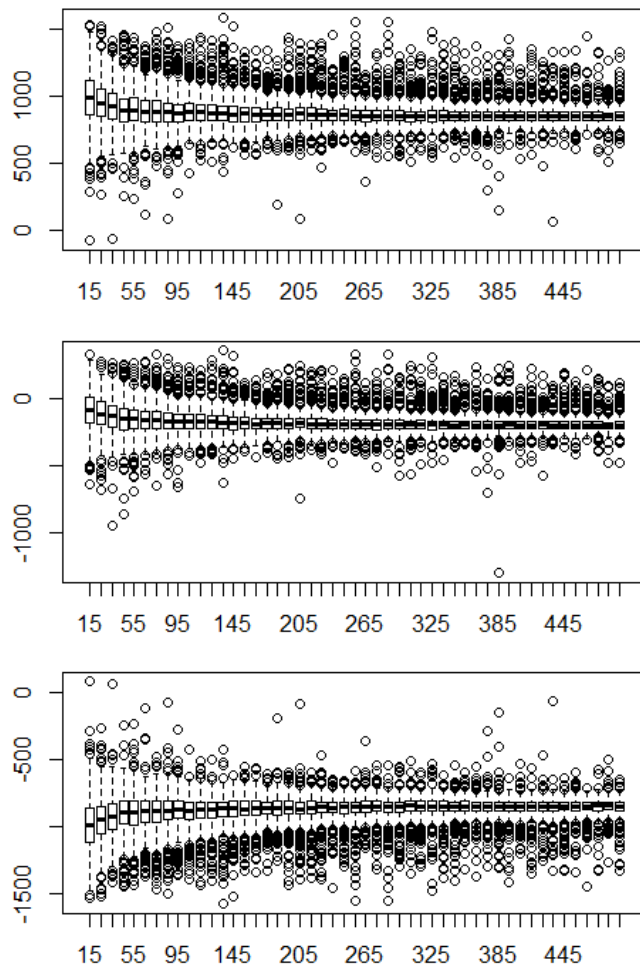
### Cost-effective scenario

It was observed under the cost-effective scenario that starting from a sample size of 75 individuals both the ICER and the INB were within the tolerance. It was also observed that, when increasing the number of simulated individuals, the adjustment increases with probabilities over 90%.

When comparing the INB with the individual data and the TINB, a minimum of 175, 115 and 75 individuals is necessary to obtain a probability greater than 70%, if 6%, 9% and 12% tolerances are assumed, respectively. However, the INB is found between the confidence interval of the TINB with a probability greater than 85% for samples of more than 15 individuals, and greater than 90% for samples of more than 25 individuals.

The same happens when the trust interval of the TINB for each meta-analysis is compared with the theoretical value of the INB. (+80% for 15+ individuals and +90% for 25+ individuals) (Figure 2A).

Figure 2: Boxpot of TINB convergence



A: Cost-effective scenario; B: Non-cost-effective scenario; C: Dominant scenario

With respect to the probability for alternative 2 to be cost-effective, it was observed that for the sample size of 15 individuals, the p-value was 0.0105 (SD: 0.0411), for 115 individuals it was 0.015 (SD: 0.0214) and for 415 individuals it was 0.0165 (SD: 0.0128). Thus, for the meta-analyses obtained, the outcome showed that alternative 2 is cost-effective.

### Non-cost-effective scenario

The ICER reaches values over 70% within the tolerance starting from 400 individuals. However, the probability for the INB to be within the tolerance (500 monetary units) was over 95% for any sample size.

When comparing the INB with the individual data with respect to the trust interval at 95% of the TINB, a probability of 85% for samples over 15 individuals is observed. The same happens when the trust interval of the TINB for each meta-analysis is compared with the theoretical value of the INB (+80% for 15+ individuals and +90% for 25+ individuals) (Figure 2B). The mean difference between the mean TINB and the theoretical value showed a range of 15 to 121 monetary units.

With respect to the probability for alternative 2 to be cost-effective, it was observed that for the sample size of 15 individuals, the p-value was 0.613 (SD: 0.265), for 115 individuals it was 0.709 (SD: 0.123) and for 415 individuals it was 0.729 (SD: 0.072). Thus, for the meta-analyses obtained, the outcome showed that alternative 2 is not cost-effective.

### Dominant scenario

The ICER reaches values over 70% within the tolerance starting from 35 individuals, while the INB reaches those values starting from 15 individuals. Furthermore, when comparing the INB with the individual data and the theoretical INB with a 6% tolerance, a probability greater than 70% was obtained starting from 35 individuals.

When the INB over the individual data or the theoretical INB was within the confidence interval, probabilities over 90% was observed for any sample size (Figure 2C). Regarding the probability for alternative 2 to be cost-effective, scenario 3 showed p-values lower than 0.0001 for any sample size.

## DISCUSSION

EEHT entails a set of tools which aim to examine the short and long-term consequences of using health technologies on individuals and on the society as a whole. Since there are numerous alternatives for allocating those resources, EEHT tries to make relevant information from the efficiency perspective available to the people who make decisions in the health field, understanding efficiency as the maximization of health gains obtained from the limited resources available. Somehow, COMER application in decision-making fields will allow decision-makers to move from evidence-based medicine to economic evaluation based on evidence, understanding evidence within a comprehensive framework where both clinical and economic evidence are compatible. This meta-analysis approximation by net monetary benefit can be used as long as the covariance matrix of the difference between costs and effects, the mean cost and the mean effects of each alternative are available. In the case of clinical studies with patient data and access to them, these measures can be obtained through bootstrap, and in the case of economic evaluation models, they can be obtained from the Monte Carlo simulation.

Establishing the number of studies in the analysis at its minimum expression (3 studies in this case) does not condition its outcome. Similarly, using two theoretical distributions such as the lognormal for costs and the gamma for disutilities is enough to

be able to validate the method. Furthermore, since approximation by copulas is independent from marginal distributions, and because typical theoretical distributions were selected to simulate the uncertainty of the costs and disutilities variables, we believe that the outcome is not biased by this decision. However, any interpretation made on the method must take into consideration the field in which it has been implemented and validated.

One of the potential limitations to applying the method lies in the fact that health systems in different countries can generate different resource uses and, hence, different total costs. For this reason, the transfer of economic evaluations must be assessed and costs must be homogenized before using this method [27-29]. When using studies from different countries with potentially similar cost structures, the currencies must be homogenized to equivalent US dollars and costs must be updated to the same year, as it is in comparisons carried out by the World Health Organization [30], the OECD [31] or the IMF [32].

Some authors point out that a separate cost and effectiveness meta-analysis can be enough to make an appropriate value judgment [33]. However, we believe that the method we have shown has application potential, even for teams with limited resources. The mere systematic revision and meta-analysis, separate from the economic evaluation studies, are not an EEHT per se, due to they could lead to wrongful conclusions from decision makers due to the impossibility of balancing global costs and effects and measuring additional value. However, EEHT narrative must be accompanied by a fuller meta-analysis such as the one we have proposed and that is not exempt from having to make a new and complete EEHT if enough information were not obtained with the COMER.

## CONCLUSIONS

COMER can allow decision-makers to better know the added value of new therapeutic alternatives. We believe that this COMER opens a door to continue researching more deeply this type of meta-analysis with two variables having a known dependence structure [13], from a frequentist as much as from a Bayesian perspective [34].

### List of abbreviations

CEA	Cost-effectiveness analyses
COMER	Comparative efficiency research
EEHT	Economic evaluation of health technologies
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
INB	Incremental net benefits
QALY	Quality adjusted life years
SD	Standard Deviation
TINB	Total incremental net benefit

**Competing interest:** There aren't any competing interests.

**Disclosure:** No funding was received for this research.

### Authors' contributions:

CC developed the idea for the study, conducted the research, the data analysis and write COMER program, and drafted the report. WD provided background information based on their experience in Copula distribution. All the investigators contributed to the final version of the report and they agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

## Acknowledgments

We wish to thank Prof. Carles Cuadras for his invaluable help in letting us gain more knowledge on copula distributions in one of his seminars.

## REFERENCES

1. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW O'Brien BJ, Stoddart GL: *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Third edition. Oxford: Oxford University Press; 2005.
2. Gisbert R: *Economía y Salud. Economía, gestión económica y evaluación en el ámbito sanitario*. Barcelona: Masson; 2002.
3. Oliva J, Antoñanzas F, Rivero-Arias O: **Evaluación económica y la toma de decisiones en salud. El papel de la evaluación económica en la adopción y difusión de tecnologías sanitarias. Informe SESPAS 2008**. *Gac Sanit* 2008,22 Suppl 1:137-42
4. Neumann PJ, Fang CH, Cohen JT: **30 years of pharmaceutical cost-utility analyses: growth, diversity and methodological improvement**. *Pharmacoeconomics* 2009,27(10):861-72.
5. Rodríguez Barrios JM, Pérez Alcántara F, Crespo Palomo C, González García P, Antón De Las Heras E, Brosa Riestra M: **The use of cost per life year gained as a measurement of cost-effectiveness in Spain: a systematic review of recent publications**. *Eur J Health Econ* 2012,13(6):723-40.
6. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K: **Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment**. *Pharmacoeconomics* 2008,26(9):753-67.



7. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, Barrett A: **Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2.** Value Health 2011,14(4):429-37.
8. Luce BR, Simpson K: **Methods of cost-effectiveness analysis: areas of consensus and debate.** Clin Ther 1995,17(1):109-25.
9. Drummond MF, Shemilt I, Vale L, On behalf of the Campbell and Cochrane Economic Methods group: **Should The Cochrane Collaboration be producing reviews of efficiency?** The Cochrane Collaboration. 2013.
10. Saramago P, Manca A, Sutton AJ: **Deriving input parameters for cost-effectiveness modeling: taxonomy of data types and approaches to their statistical synthesis.** Value Health 2012,15(5):639-49.
11. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, Wu EQ: **Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research.** Value Health 2012,15(6):940-7.
12. Van Walraven C: **Individual patient meta-analysis: rewards and challenges.** J Clin Epidemiol 2010, 63(3):235-7
13. Naveršnik K, Rojnik K: **Handling input correlations in pharmacoeconomic models.** Value Health 2012,15(3):540-9.
14. Cuadras CM. **Probability distributions with given multivariate marginals and given dependence structure.** J Multivar Anal 1992,42: 51-66.
15. Genest C, MacKay J: **The joy of copulas: bivariate distributions with uniform marginals.** Am Stat 1986,40:280-283.
16. Nelsen RB. An Introduction to Copulas,2nd ed. New York: Springer; 2006.

17. Smith M: **Modelling sample selection using Archimedean copulas.** *Econometrics Journal* 2003,6:99-123.
18. Quinn C: **Generalisable regression methods for cost-effectiveness using copulas.** **HEDG Working Paper 05/13.**  
[[http://www.york.ac.uk/res/herc/documents/wp/05\\_13.pdf](http://www.york.ac.uk/res/herc/documents/wp/05_13.pdf) ].
19. Quinn C: **Improving precision in cost-effectiveness analysis using copulas.** **HEDG Working Paper 07/23.**  
[[http://www.york.ac.uk/res/herc/documents/wp/07\\_23.pdf](http://www.york.ac.uk/res/herc/documents/wp/07_23.pdf) ].
20. Murteira JMR, Lourenço OD: **Health Care Utilization and Self-Assessed Health: Specification of Bivariate Models Using Copulas.** **HEDG Working Paper 07/27.** [[http://www.york.ac.uk/res/herc/documents/wp/07\\_27.pdf](http://www.york.ac.uk/res/herc/documents/wp/07_27.pdf) ].
21. Sklar A: **Fonctions de Répartition à n Dimensions et Leurs Marges.** *Publications de l'Institut de Statistique de l'Université de Paris* 1959,8: 229-231.
22. Diaz W: **Contribution to dependence and dimensionality in Copulas.** PhD Thesis University of Barcelona, Statistical department; 2012.
23. Colas C, Valero A: **[Direct and indirect cost of allergic rhinitis in Spain].** *Reunión Anual de la Asociación Aragonesa de Alergia 2012 Plenary session.* [<http://www.alergoaragon.org/2012/inaugural1.html> ]
24. Fermanian JD: **Goodness-of-Fit Tests for Copulas.** *J Multivar Anal* 2005,95(1):119–152
25. Yan J: **Enjoy the Joy of Copulas: With a Package copula.** *Journal of statistical software* 2007,21(4)
26. Stinnett AA, Mullahy, J: **Net health benefits: a new framework for the analysis of uncertainty in cost–effectiveness analysis.** *Med Decis Making* 1998,18:S68–80.

27. Drummond M, Pang F. **Transferability of economic evaluation results**. In: Drummond M, McGuire A (editors). *Economic Evaluation in Health Care: Merging Theory with Practice*. New York (NY): Oxford University Press, 2001.
28. Sculpher MJ, Pang FS, Manca A, Drummond MF, Golder S, Urdahl H, Eastwood A: **Generalisability in economic evaluation studies in healthcare: a review and case studies**. *Health Technology Assessment* 2004,8(49):iii-iv,1-192.
29. Antonanzas F, Rodríguez-Ibeas R, Juárez C, Hutter F, Lorente R, Pinillos M: **Transferability indices for health economic evaluations: methods and applications**. *Health Econ* 2009,18(6):629-43.
30. Tan-Torres Edejer T, Baltussen R, Adam T, Hutubessy R, Acharya A, Evans Db, Murray Cjl: **Making choices in health: who guide to cost-effectiveness analysis**. Geneva: World Health Organization 2003 [[http://www.who.int/entity/choice/publications/p\\_2003\\_generalised\\_cea.pdf](http://www.who.int/entity/choice/publications/p_2003_generalised_cea.pdf)].
31. Organisation for Economic Co-operation and Development: **Purchasing Power Parities for GDP dataset (1960-2012)**. [[http://stats.oecd.org/Index.aspx?datasetcode=SNA\\_TABLE4#](http://stats.oecd.org/Index.aspx?datasetcode=SNA_TABLE4#)].
32. International Monetary Fund: **World Economic Outlook Database (October 2013)**. [<http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2013/02/weodata/index.aspx>].
33. Shemilt I, McDaid D, Marsh K, Henderson C, Bertranou E, Mallander J, Vale L: **Issues in the incorporation of economic perspectives and evidence into Cochrane reviews**. *Syst Rev* 2013,2(1):83.
34. Moreno E, Girón FJ, Vázquez-Polo FJ, Negrín MA: **Complementing information from incremental net benefit: a Bayesian perspective**. *Health Serv. Outcomes Res Met* 2010,10:86–99.

## 7. APÉNDICE

### 7.1. APÉNDICE 1: FUNCIÓN COMER EN R

```
# COMER function
# myframe: study Id; cost1;efect1;cost2;efect2
# nstudy: # of studies
# k: threshold

COMER<-function(myframe,nstudy,k){
  if (nstudy != as.integer(nstudy))
    return("# group must be integer")
  if (nstudy < 2)
    return("# group must be >= 2")

  names(myframe)<-c("Id","C1","E1","C2","E2")
  myframe$DifC<-myframe$C2-myframe$C1
  myframe$DifE<-myframe$E2-myframe$E1

  cat("Comparative Efficiency Research (COMER):\n")
  cat("Study\tMean_Cost\t Mean_effect\tMean_Cost\tMean_effect\t\tINB\tVar(INB)\n")

  SumInverseVar<-0
  results<-
  array(dim=c(ngroup+1,12),dimnames=list(NULL,c("study","mC1","mC2","mE1","mE2","vDifC",
"vDifE","cDifCE","INB","vINB","p0INB","weight")))

  for(s in 1:ngroup){
    subframe<-subset(myframe,Id==s)
    #means
    mC1<-mean(subframe$C1,na.rm=TRUE)
    mC2<-mean(subframe$C2,na.rm=TRUE)
    mE1<-mean(subframe$E1,na.rm=TRUE)
    mE2<-mean(subframe$E2,na.rm=TRUE)

    #co/variance incrementals
    vDifC<-var(subframe$DifC,na.rm=TRUE)
    vDifE<-var(subframe$DifE,na.rm=TRUE)
    cDifCE<-cov(subframe$DifC,subframe$DifE,method="pearson")

    #INB
    INB<-(mE2-mE1)*k-(mC2-mC1)

    #Var(INB)
    vINB<-vDifE*k^2+vDifC-2*k*cDifCE

    SumInverseVar<-SumInverseVar+1/vINB
  }
}
```

```
# % INB>0
p0INB<-pnorm(0,INB,sqrt(vINB))

#Save result study s
results[s,"study"]<-s
results[s,"mC1"]<-mC1
results[s,"mC2"]<-mC2
results[s,"mE1"]<-mE1
results[s,"mE2"]<-mE2
results[s,"vDifC"]<-vDifC
results[s,"vDifE"]<-vDifE
results[s,"cDifCE"]<-cDifCE
results[s,"INB"]<-INB
results[s,"vINB"]<-vINB
results[s,"p0INB"]<-p0INB

#print
p1<-paste("\t",round(mC1,digit=2),"\t",round(mE1,digit=3))
p2<-paste("\t",round(mC2,digit=2),"\t",round(mE2,digit=3))
p3<-paste("\t",round(INB,digit=2),"\t",round(vINB,digit=2),"\n")
cat (paste(p1,p2,p3))
}
for(s in 1:ngroup){
  results[s,"weight"]<-(1/results[s,"vINB"])/SumInverseVar
}

#INB Total
TINB<-results[-(ngroup+1),"INB"]%*%results[-(ngroup+1),"weight"]

#Var(INB Total)
vTINB<-1/SumInverseVar

# % INB Total>0
p0TINB<-pnorm(0,TINB,sqrt(vTINB))

#Save result study s
results[ngroup+1,"study"]<-0
results[ngroup+1,"mC1"]<-results[-(ngroup+1),"mC1"]%*%results[-(ngroup+1),"weight"]
results[ngroup+1,"mC2"]<-results[-(ngroup+1),"mC2"]%*%results[-(ngroup+1),"weight"]
results[ngroup+1,"mE1"]<-results[-(ngroup+1),"mE1"]%*%results[-(ngroup+1),"weight"]
results[ngroup+1,"mE2"]<-results[-(ngroup+1),"mE2"]%*%results[-(ngroup+1),"weight"]
results[ngroup+1,"vDifC"]<-results[-(ngroup+1),"vDifC"]%*%results[-(ngroup+1),"weight"]^2
results[ngroup+1,"vDifE"]<-results[-(ngroup+1),"vDifE"]%*%results[-(ngroup+1),"weight"]^2
results[ngroup+1,"cDifCE"]<-results[-(ngroup+1),"cDifCE"]%*%results[-(ngroup+1),"weight"]^2

results[ngroup+1,"INB"]<-TINB
results[ngroup+1,"vINB"]<-vTINB
results[ngroup+1,"p0INB"]<-p0TINB
results[ngroup+1,"weight"]<-1
```

```
#print
p1<-paste("\nTotal Increment Net Benefit (TINB):\t",round(TINB,digits=2),"\nVariance
(TINB):\t",round(vTINB,digit=2))
p2<-paste("\n% Total INB<0:\t",round(p0TINB,digit=3),"\n")
cat (paste(p1,p2))
return(results)
}
```



## 7.2. APÉNDICE 2: CÓDIGO DE R

### #GOODNESS OF FIT: COPULA

```
#Dataset
```

```
setwd("C:/temp")
```

```
cos<-read.table("C:/temp/coste.txt",header=TRUE)
```

```
attach(cos)
```

```
library(copula)
```

```
# FUNCIÓN PARA COMPARAR LAS DISTINTAS CÓPULAS AJUSTADAS A LOS DATOS
```

```
myAnalysis <- function(data) {
```

```
  pseudo <- sapply(data, rank, ties.method = "random")/(nrow(data) + 1)
```

```
  empsamp<-indepTestSim(nrow(pseudo),p=2,N = nrow(data),verbose=0)
```

```
  indTest <- indepTest(pseudo, empsamp)$global.statistic.pvalue
```

```
  gof.g <- gofCopula(gumbelCopula(1), pseudo, estim.method = "itau", simulation =  
  "mult")$p.value
```

```
  gof.c <- gofCopula(claytonCopula(1), pseudo, estim.method = "itau", simulation =  
  "mult")$p.value
```

```
  gof.f <- gofCopula(francCopula(1), pseudo, estim.method = "itau", simulation =  
  "mult")$p.value
```

```
  gof.n <- gofCopula(normalCopula(0), pseudo, estim.method = "itau", simulation =  
  "mult")$p.value
```

```
  gof.p <- gofCopula(plackettCopula(1), pseudo, estim.method = "itau", simulation =  
  "mult")$p.value
```

```
  gof.t <- gofCopula(tCopula(0, df = 4, df.fixed = TRUE), pseudo, estim.method = "itau",  
  simulation = "mult")$p.value
```

```
  c(indep = indTest, gof.g = gof.g, gof.c = gof.c, gof.f = gof.f, gof.n = gof.n, gof.t = gof.t, gof.p  
  = gof.p)
```



```
}
```

#### #IDENTIFICACIÓN DE LA CÓPULA

```
res1<-data.frame(SANITARIOS,TarifaFinal) #Conjunto de datos para ajustar la cópula
```

```
set.seed(123)
```

```
myReps1 <- t(replicate(100, myAnalysis(res1))) #repetir 100 veces el algoritmo
```

```
round(apply(myReps1, 2, summary), 3) #resumen
```

#### #CÓPULA DE FRANK AJUSTADA A LOS DATOS

```
pseudo1<-sapply(res1, rank, ties.method = "random")/(nrow(res1) + 1)
```

```
fit.myResp1<-fitCopula(frankCopula(1), pseudo1, method = "itau")
```

```
fit.myResp1
```

```
frank.cop1 <- frankCopula(fit.myResp1@estimate) #Cópula de frank ajustada
```

```
frank.cop1
```

```
x1<-rCopula( length(res1[,1]), frank.cop1) #simular los valores con la cópula de frank
```

```
par(mfrow=c(1,2))
```

```
plot(x1, main="Adjusted Copula",xlab="Direct Cost",ylab="HRQoL")
```

```
plot(pseudo1, main="Empirical Copula",xlab="Direct Cost",ylab="HRQoL")
```

```
par(mfrow=c(1,1))
```

```
dCopula(x1, frank.cop1) #la cópula densidad
```

```
pCopula(x1, frank.cop1)
```

```
persp(frank.cop1, dCopula,xlab="Direct Cost",ylab="HRQoL",zlab="Z")
```

```
contour(frank.cop1, pCopula,xlab="Direct Cost",ylab="HRQoL") #gráfico de contorno
```

```
#Asociamos a la cópula generada su dato equivalente (inversa de F(x) empírica)
```

```
d<-res1[,2]
```

```
d <- d[!is.na(d)]
```

```
x1Original<-cbind(quantile(res1[,1],x1[,1]),quantile(d,x1[,2]))
```

```
#GRÁFICA COMPARATIVA DE LA EMPÍRICA CON LA AJUSTADA
```

```
par(mfrow=c(1,2))
```

```
plot(x1Original, main="Cópula ajustada",xlab="U",ylab="V")
```

```
plot(res1, main="Cópula empirica")
```

```
par(mfrow=c(1,1))
```

```
#COHORT GENERATION
```

```
#FUNCIÓN CÁLCULO DEL ICER
```

```
ICER <- function(data1,data2) {
```

```
  RazonCosteEfectividad<-(mean(data2[,1],na.rm=TRUE)-
  mean(data1[,1],na.rm=TRUE))/(mean(data2[,2],na.rm=TRUE)-mean(data1[,2],na.rm=TRUE))
```

```
  RazonCosteEfectividad
```

```
}
```

```
#FUNCIÓN CÁLCULO DEL INCREMENTO BENEFICION NETO MONETARIO
```

```
INB <- function(data1,data2,k) {
```

```
  BeneficioNeto<-(mean(data2[,2],na.rm=TRUE)-mean(data1[,2],na.rm=TRUE))*k-
  (mean(data2[,1],na.rm=TRUE)-mean(data1[,1],na.rm=TRUE))
```

```
  BeneficioNeto
```

```
}
```

#FUNCIÓN PARA CREAR LOS ESTUDIOS A PARTIR DE LOS DATOS GENERADOS

```
CutGen<-function(data1, data2){  
  Nrows<-dim(data1)[1]  
  cut1<-trunc(Nrows*runif(1,min=0,max=0.5))  
  if (cut1<3) cut1<-3  
  cut2<-trunc(Nrows*runif(1,min=0,max=0.5))  
  if (cut2<3) cut2<-3  
  while (cut1+cut2+3>Nrows){  
    cut2<-trunc(Nrows*runif(1,min=0,max=0.5))  
    if (cut2<3) cut2<-3  
  }  
  aux2<-cbind(c(rep(1,cut1),rep(2,cut2),rep(3,Nrows-cut1-cut2)))  
  return(data.frame(aux2,data1,data2))  
}
```

# ESCENARIO COSTE-EFECTIVO

```
mc1<-log(500)  
mc2<-log(1000)  
sc1<-0.75  
sc2<-0.75  
me1<-6.25  
me2<-2  
se1<-0.024  
se2<-0.05
```

```
# ESCENARIO DOMINANTE
```

```
mc1<-log(1000)
```

```
mc2<-log(500)
```

```
sc1<-0.75
```

```
sc2<-0.75
```

```
me1<-6.25
```

```
me2<-2
```

```
se1<-0.024
```

```
se2<-0.05
```

```
# ESCENARIO no COSTE-EFECTIVO
```

```
mc1<-log(500)
```

```
mc2<-log(1000)
```

```
sc1<-0.75
```

```
sc2<-0.75
```

```
me1<-6.25
```

```
me2<-4.5
```

```
se1<-0.024
```

```
se2<-0.03
```

```
# GENERACIÓN Y APLICACIÓN DEL MÉTODO COMER
```

```
myRepsCopulas<-array(dim=c(50*500,15))
```

```
#fijamos el valor global del ICER e INB
```

```
c1<-exp(mc1 + 1/2*sc1^2)
```

```
c2<-exp(mc2 + 1/2*sc2^2)
```

```
e1<-0.9-me1*se1
```

```
e2<-0.9-me2*se2
```

```
ICERAll<-(c2-c1)/(e2-e1)
```

```
k<-30000
```

```
INBAIAll<-k*(e2-e1)-(c2-c1)
```

```
i<-1
```

```
set.seed(123)
```

```
for(veces in seq(15,500,10)){
```

```
  for(j in 1:500){
```

```
    Base<-rCopula(veces, frank.cop1)
```

```
    #Grupo CONTROL
```

```
    Generacion1<-cbind(qlnorm(Base[,1],meanlog=mc1, sdlog=sc1),0.9-  
qgamma(Base[,2],shape=me1, scale=se1))
```

```
    cMean1<-mean(Generacion1[,1])
```

```
    uMean1<-mean(Generacion1[,2])
```

```
    #Tau de Kendall
```

```
    TauGen1<-cor(Generacion1, method="kendall", use="pairwise")[1,2]
```

```
    #Grupo Activo
```

```
    Generacion2<-cbind(qlnorm(Base[,1],meanlog=mc2, sdlog=sc2),0.9-  
qgamma(Base[,2],shape=me2, scale=se2))
```

```
    cMean2<-mean(Generacion2[,1])
```

```
    uMean2<-mean(Generacion2[,2])
```

```

#Tamaño muestra grupo
myRepsCopulas[i,1]<-veces

#Réplica de 1 a 50
myRepsCopulas[i,2]<-j
myRepsCopulas[i,3]<-cMean1
myRepsCopulas[i,4]<-cMean2
myRepsCopulas[i,5]<-uMean1
myRepsCopulas[i,6]<-uMean2

#Ratio coste-efectividad incremental y si está entre la tolerancia
AuxICER<-ICER(Generacion1,Generacion2)
myRepsCopulas[i,7]<- AuxICER
myRepsCopulas[i,8]<-(AuxICER >= ICERAll-2000 & AuxICER <= ICERAll+2000)*1

#Beneficio Neto incremental y si está entre la tolerancia
AuxINB<-INB(Generacion1,Generacion2,k)
myRepsCopulas[i,9]<-AuxINB
myRepsCopulas[i,10]<-(AuxINB >= INBAll-500 & AuxINB <= INBAll+500)*1

#Tau de Kendall grupo Control, el Activo se hace antes
myRepsCopulas[i,11]<-TauGen1
myRepsCopulas[i,12]<-cor(Generacion2, method="kendall", use="pairwise")[1,2]

aa<-COMER(CutGen(Generacion1,Generacion2),3,k)

myRepsCopulas[i,13]<-aa[4,"INB"]
myRepsCopulas[i,14]<-aa[4,"vINB"]
myRepsCopulas[i,15]<-aa[4,"p0INB"]

i<-i+1

```

```
}
```

```
}
```

```
write.table(myRepsCopulas, "c:/temp/myRepsCopulas.txt", sep="\t")
```

```
#Tablas ICER
```

```
aggregate(myRepsCopulas[,8],by=list(myRepsCopulas[,1]),mean)
```

```
r1<-aggregate(myRepsCopulas[,7],by=list(myRepsCopulas[,1]),min)
```

```
r2<-aggregate(myRepsCopulas[,7],by=list(myRepsCopulas[,1]),mean)
```

```
r3<-aggregate(myRepsCopulas[,7],by=list(myRepsCopulas[,1]),median)
```

```
r4<-aggregate(myRepsCopulas[,7],by=list(myRepsCopulas[,1]),max)
```

```
cbind(r1,r2$x,r3$x,r4$x)
```

```
#Tabla INB de cada simulación
```

```
aggregate(myRepsCopulas[,10],by=list(myRepsCopulas[,1]),mean)
```

```
r1<-aggregate(myRepsCopulas[,9],by=list(myRepsCopulas[,1]),min)
```

```
r2<-aggregate(myRepsCopulas[,9],by=list(myRepsCopulas[,1]),mean)
```

```
r3<-aggregate(myRepsCopulas[,9],by=list(myRepsCopulas[,1]),median)
```

```
r4<-aggregate(myRepsCopulas[,9],by=list(myRepsCopulas[,1]),max)
```

```
cbind(r1,r2$x,r3$x,r4$x)
```

```
boxplot(myRepsCopulas[,9]~factor(myRepsCopulas[,1]),xlabel="size", ylabel="INB")
```

```
#Tabla tINB
```

---

```
r1<-aggregate(myRepsCopulas[,13],by=list(myRepsCopulas[,1]),min)
r2<-aggregate(myRepsCopulas[,13],by=list(myRepsCopulas[,1]),mean)
r3<-aggregate(myRepsCopulas[,13],by=list(myRepsCopulas[,1]),median)
r4<-aggregate(myRepsCopulas[,13],by=list(myRepsCopulas[,1]),max)

cbind(r1,r2$x,r3$x,r4$x)

boxplot(myRepsCopulas[,13]~factor(myRepsCopulas[,1]),xlabel="size", ylabel="TINB")

#Tabl % TINB>0

aggregate(myRepsCopulas[,15],by=list(myRepsCopulas[,1]),mean)
```



