





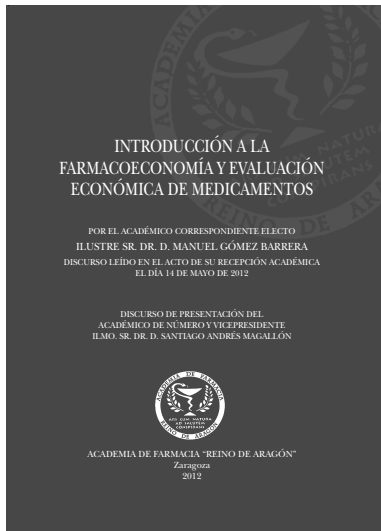
# INTRODUCCIÓN A LA FARMACOECONOMÍA Y EVALUACIÓN ECONÓMICA DE MEDICAMENTOS

POR EL ACADÉMICO CORRESPONDIENTE ELECTO  
ILUSTRE SR. DR. D. MANUEL GÓMEZ BARRERA  
DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN ACADÉMICA  
EL DÍA 14 DE MAYO DE 2012

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL  
ACADÉMICO DE NÚMERO Y VICEPRESIDENTE FUNDADOR  
ILMO. SR. DR. D. SANTIAGO ANDRÉS MAGALLÓN



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"  
Zaragoza  
2012



*Edita:*

Colegio oficial de Farmacéuticos de Zaragoza

*Distribuye:*

Academia de Farmacia "Reino de Aragón"

*Imprime:*

Cometa, S.A.  
Ctra. Castellón, Km. 3,400 — 50013 Zaragoza

*Depósito Legal:*

Z 1133-2012

# Sumario

<i>Discurso de Presentación</i>	
Ilmo. Sr. Dr. D. Santiago Andrés Magallón .....	9
<i>Discurso de recepción Académica</i>	
Ilustre Dr. D. Manuel Gómez Barrera .....	13
AGRADECIMIENTOS .....	15
INTRODUCCIÓN A LA FARMACOECONOMÍA Y EVALUACIÓN ECO- NÓMICA DE MEDICAMENTOS .....	19
Presentación .....	21
Introducción a la Farmacoeconomía .....	23
Evaluación económica de medicamentos.....	25
Estudios de impacto presupuestario .....	45
Análisis de la incertidumbre en las evaluaciones económicas de medi- camentos.....	53
Conclusión final .....	55
Referencias.....	57



*Discurso de Presentación*

Ilmo. Sr. Dr. D. Santiago Andrés Magallón





Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia «Reino de Aragón»

Excmas. e Ilmas. Autoridades Académicas, Colegiales y de la Administración

Señoras y Señores:

La invitación del Excmo. Sr. Presidente para tomar la palabra en el solemne acto de recepción académica del Dr. Gómez Barrera, supone para mí una doble satisfacción; por una parte la de presentar a un profesional que ha trabajado toda su vida de postgraduado, en el campo de Ciencias Farmacéuticas tan importantes, y más en estos tiempos, como son la Farmacoeconomía y la Atención Farmacéutica; y por otro lado, el hecho de ser la máxima autoridad académica de la llamémosle «Facultad de Farmacia de Aragón».

El Dr. Manuel Gómez es, actualmente, Profesor Titular de Estadística y Farmacoeconomía y Vicedecano del Grado en Farmacia de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad San Jorge. Universidad muy apreciada, cuyo Grado en Farmacia fue apoyado incondicionalmente, en su creación, por este Colegio de Farmacéuticos de Zaragoza que hoy nos acoge y por Académicos-Fundadores de la «Reino de Aragón», entre los que me encuentro.

Este Ilustre zaragozano —que hoy leerá el discurso «*Introducción a la Farmacoeconomía y Evaluación Económica de Medicamentos*»— presenta, en resumen, el siguiente perfil académico: Licenciado en Farmacia por la Universidad del País Vasco, Doctor en Farmacia por la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, Licenciado en Ciencias Económicas por la Universidad de Zaragoza, Diploma de

Estudios Avanzados (DEA) en «Evaluación e Investigación de medicamentos» por la Facultad de Farmacia del País Vasco, Certificado de docencia de Tercer Ciclo en «Salud Pública y Administración Sanitaria» por la Universidad de Zaragoza, Curso de Farmacoeconomía por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (Madrid), entre otros.

Su recorrido docente pasa cronológicamente: por Profesor Asociado de Bioestadística, Medicina Preventiva y Epidemiología en la Facultad de Medicina del Campus de Huesca de la Universidad de Zaragoza.

Miembro de grupos de investigación como: el Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Miguel Servet en Gestión y Evaluación Económica de alternativas sanitarias; proyecto OTRI de la Universidad de Zaragoza en cuatro estudios farmacológicos distintos; grupo de Investigación Medioambiental del Centro de Estudios Superiores, principalmente.

Autor de numerosas publicaciones en revistas nacionales e internacionales, entre las que se encuentra la prestigiosa *European Journal of Clinical Pharmacy*, con varios trabajos publicados como, a modo de ejemplo: «Diseño de un cuadro de mando integral en el servicio de farmacia de un hospital de 1.300 camas; implantación y resultados». La mayoría de sus publicaciones están relacionadas con su principal especialidad, la Farmacoeconomía. Por citar algunos títulos ilustrativos: «Análisis de impacto presupuestario de la implantación de medidas de ahorro de sangre en cirugía de urgencia», o «Estudio de coste efectividad de la utilización de epoetina alfa en cirugía ortopédica de cadera y rodilla».

Gran número de Comunicaciones y Ponencias en Congresos, completan la labor divulgativa del Dr. Gómez Barrera.

La Farmacoeconomía es y será más, fundamental, en cualquiera de las ramas de la Farmacia: Hospitalaria, Industria, Docencia e Investigación, Comunitaria, Distribución, etc. El Dr. Gómez, farmacéutico y economista, representa al gestor ideal que sabe discernir entre las diversas necesidades sanitarias y los escasos recursos económicos.

Ilustre Prof. Dr. Gómez Barrera, estimado Manuel, enhorabuena a ti, a tu familia y a la Universidad San Jorge. Bienvenido a la Academia de Farmacia «Reino de Aragón». Tú y tus compañeros profesores del Grado de Farmacia, estáis llamados a representar al componente mayoritario de los Académicos de nuestra joven y querida Academia.



*Discurso de recepción Académica*

Dr. D. Manuel Gómez Barrera

Vicedecano de Farmacia  
Universidad San Jorge  
Villanueva de Gállego (Zaragoza)



## AGRADECIMIENTOS

Excelentísimo Señor Presidente de la Academia de Farmacia del Reino de Aragón

Ilustrísimos Señores Académicos

Estimados asistentes

Créanme cuando les digo que para mí supone un insuperable honor encontrarme en este lugar del mundo, es por ello que quiero agradecer de todo corazón a todos los miembros de la Academia de Farmacia haberme aceptado en el seno de esta Institución. Créanme también cuando les digo que intentaré dar lo mejor de mí mismo para aportar mi grano de arena al prestigio de la Institución.

Pienso que es obligado comenzar agradeciendo a las personas que han impulsado mi carrera profesional, que básicamente son cuatro, tres mujeres y un varón. En primer lugar, mi madre, Licenciada Elisa Barrera Rodríguez, con 47 años de ejercicio profesional en farmacia comunitaria, de los cuales hemos compartido unos cuantos. En estos años me he sentido con libertad para tomar mis propias decisiones y ampliar mis horizontes como farmacéutico más allá de la farmacia comunitaria, campo en el que ya no ejerzo, y del que me siento muy orgulloso.

En segundo lugar, voy por orden cronológico, a Mercedes Mendaza Beltrán. Doña Mercedes, Jefa del Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, persona adelantada a su tiempo e impulsora del papel clínico que tiene la

farmacia, siempre al lado del paciente, y ejerciendo más en la planta que en su mesa de la farmacia. De ella he aprendido muchas cosas, ella sabe cuales, siempre las recordamos cuando nos vemos, pero sobre todo me he sentido libre para trabajar y con la confianza suficiente para fiarme de mis conocimientos más allá de las opiniones de otros.

En tercer lugar, mi directora de Tesis, Doctora María José Rabanaque. De ella aprendí la necesidad de evaluar, de ser escéptico, de no dar nada por sentado y de no asumir opiniones de terceros que no vengan acompañados de evidencia suficiente. Ella sabe que ha habido momentos muy duros en el camino hacia la Tesis y ella siempre logró que los pudiéramos moldear. Gracias siempre por todas las horas.

En cuarto lugar, el Doctor Miguel Ángel Casado, director y fundador de Pharmacoconomics and Outcomes Research Iberia y persona de referencia en la Economía de la Salud en España y Europa. A su lado he podido comprobar como con esfuerzo y sobre todo, apostando siempre por la calidad, por el trabajo bien hecho y siempre, siempre, siempre con el corazón en la mano, se puede hacer crecer una empresa que hoy es puntera en España. Siempre recuerdo que el día que me llamó para colaborar con él me sentí en la cima del mundo y, unos años más tarde aún no he descendido.

Obviamente cobran también importancia, y por ello debo agradecer también a mis compañeros de trabajo de la Farmacia Elisa Barrera y del Servicio de Farmacia del Servet, en ambos sitios he podido aprender mucho de los magníficos profesionales que allí he encontrado. Por supuesto a mi compañera de doctorado, Doctora Mónica Izuel Rami, con la que recientemente estoy recuperando la suerte de su cercanía. También a las personas del Departamento de Bioestadística y Medicina Preventiva de la Universidad de Zaragoza que me enseñaron tanto de Bioestadística, Epidemiología y Salud Pública; a Marta, Elena, Guillermo, Emilio, Tomás, Carlos, entre otros, y particularmente a mi primer compañero de asignatura, Doctor Enrique Sánchez, por su forma de facilitarme todo; y a mi compañero de docencia en Odontología, Doctor Juan Pablo Alonso, por enseñarme tantas cosas de Epidemiología, de Salud Pública y de máquinas color rojo.



Un recuerdo y agradecimiento a mis compañeros y amigos de la Universidad San Jorge y, dentro de ella, de la Facultad de Ciencias de la Salud; amigos de Enfermería, de Fisioterapia, de Ciencias de la Actividad Física y el Deporte, y por supuesto a todos los habitantes de la galaxia de Farmacia y Medio Ambiente. Me apropio de la frase de una de mis compañeras, que seguro que sabe quién es, daros a todos las gracias por hacer que todos los días tengan esos momentillos que nos hacen sonreír.

Otro recuerdo y agradecimiento a mis compañeros y amigos de Pharmacoconomics and Outcomes Research Iberia, María, Itziar, Celia, Araceli, Virginia, Covadonga, Elena, Silvia, Fernando y Eliazar. Ellos tienen la habilidad de hacer que la distancia entre Zaragoza y Madrid sea, en todos los sentidos, más reducida de lo que parece en realidad.

Me gustaría acabar agradeciendo a toda la familia, particularmente a mis padres, a mis hermanas, Beatriz y Elisa, a sus respectivos David y Manu y a sus respectivitos David, Pau y Dani.

Por último, por ser lo más importante, a mi mujer Paula, a mi hijo Manuel y a mi hija Nora. Para vosotros la luz. Para vosotros todo.



*Introducción a la  
farmacoeconomía y  
evaluación económica  
de medicamentos*

*A mis padres Elisa y Manolo; a mis hermanas Beatriz y Elisa;  
a mi mujer Paula, a mis hijos Manuel y Nora.*



## PRESENTACIÓN

En el presente discurso se va a intentar aportar información que ayude a comprender la relación actual existente entre Farmacia y Economía. Contrariamente a lo que se pueda pensar, en esta primavera del año 2012, esta relación no es producto de la tan manida crisis financiera, comprobarán ustedes que las referencias metodológicas son de los años 90. Los conceptos que se van a presentar son diferentes versiones de conceptos que han ido ligados siempre a la búsqueda del Santo Grial de la productividad y la eficiencia, más allá de situaciones puntuales de crisis o bonanza. Esta búsqueda ha estado presente en la historia de la Humanidad desde que el ser humano comprobó que era más eficiente cazar que sembrar que recolectar, y de eso hace ya un tiempo.

En este discurso se van a plantear situaciones tan habituales para una persona como conocer que toda acción o consumo tiene coste asociado, o más bien un consumo de recursos. Del mismo modo que en una reacción química se minora un reactivo para generar un producto, toda decisión que un ser humano toma, lleva asociado el componente de pérdida de todas las demás opciones que ha descartado.

Personalmente, me gusta una frase del mítico piloto tricampeón del mundo de Fórmula 1 Ayrton Senna que decía: «En Montreal hay dos formas de correr, rozando con los muros o haciendo malos tiempos». Es decir, si se busca conseguir algo, hacer un buen tiempo en la vuelta al circuito, debe ser a costa de pagar un peaje, los riesgos de chocar con un muro. Es decir, si se quiere tener medicamentos eficaces, debe ser a cuenta de acometer gastos en investigación y si se

quieren financiar medicamentos eficaces y seguros que mejoren la salud de la población, ello implica el no financiar otras medidas. En este discurso trataré de transmitir lo que nos puede ayudar a pensar si un medicamento es eficiente, y si la sociedad se lo puede permitir. Vamos a ello.

## INTRODUCCIÓN A LA FARMACOECONOMÍA

La Economía, como disciplina científica, estudia el fenómeno de la asignación de recursos. El fin último es buscar la asignación óptima de los recursos limitados, para satisfacer el máximo de necesidades, que se asumen como ilimitadas. Esta asignación debe ser analizada dado que la elección de una alternativa, excluye la posibilidad de elección de al menos otra.

Obviamente, estos dos aspectos, asignación y elección entre alternativas, se da con frecuencia en el campo del uso de medicamentos. En el momento de optar por una terapia, un médico prescriptor está utilizando unos recursos limitados de un sistema, eligiendo una alternativa, descartando otras que también podrían estar consideradas como eficaces.

Una de las definiciones más extendidas de Farmacoeconomía es: «la descripción y análisis de los costes del tratamiento con fármacos a los sistemas de salud y a la sociedad»<sup>1</sup>. En realidad, el término engloba todas las áreas que consideran aspectos económicos referidos a medicamentos y en todos los momentos de su ciclo vital. Desde el primer momento de diseño de la molécula, hasta los estudios de mercado post comercialización, todos los estadios del medicamento tienen un marcado componente económico. La parte de la Farmacoeconomía que engloba los aspectos relacionados con la elección de una terapia, entre un grupo de otras también válidas, es la llamada Evaluación Económica de Medicamentos que se define a continuación.





## EVALUACIÓN ECONÓMICA DE MEDICAMENTOS

La Evaluación Económica de Medicamentos se engloba dentro de una disciplina más amplia, la Evaluación Económica de Intervenciones Sanitarias. El fin último de estas evaluaciones es la selección de aquellas opciones que tengan un impacto sanitario más favorable<sup>2</sup>. Se deben analizar en profundidad los aspectos relacionados con las opciones, incidiendo en dos aspectos, los costes de la aplicación de las diferentes alternativas y los resultados que se esperaría obtener de cada una de ellas.

Ya que una evaluación se debe basar en una comparación, la Evaluación Económica de Medicamentos puede definirse como *la determinación de la eficiencia de un tratamiento farmacológico y su comparación con la de otras opciones, con el fin de seleccionar la alternativa más eficiente*. En el camino de establecer la relación de eficiencia se deben analizar los costes y resultados de cada alternativa y realizar un análisis en estas dos dimensiones<sup>3</sup>.

El concepto de eficiencia utilizado en la Evaluación Económica de Medicamentos va ligado siempre al de coste de oportunidad. Éste hace referencia al valor de lo descartado al elegir una alternativa y se define como el mejor valor al que se renuncia cuando se realiza una elección<sup>4</sup>. Se entiende que un proceso es eficiente cuando se opta por una alternativa que ofrece un valor superior a todas las analizadas<sup>5</sup>. Si me perdonan el simplismo, el coste de oportunidad de elegir un plato en un restaurante, es el de cada uno de los demás platos que no se han elegido.

Dos elementos caracterizan las evaluaciones económicas, más allá de los campos en los que se puede emplear<sup>3</sup>.

- Primero, analiza las alternativas, incidiendo en los costes de recursos de una determinada actuación y en los resultados que de ésta se espera obtener. Existe un razonamiento intuitivo para explicar la necesidad de estas dos dimensiones. Del mismo modo que pocas personas pagarían algo por un paquete cerrado sin conocer su contenido, igualmente poca gente aceptaría un paquete, incluso de contenido conocido y deseado, sin conocer el precio que se debería pagar.
- Segundo, el análisis económico se explica a sí mismo a través de elecciones entre alternativas. La ya comentada escasez de recursos y la limitada capacidad de producir el total de resultados esperados, incluso en terapias eficientes, necesita analizar las elecciones en el escenario de las actividades humanas. En este escenario, las decisiones se realizan en base a diferentes criterios, a veces explícitos, otra vez, implícitos. La evaluación económica intenta hacer explícitos un buen número de estos criterios, que pueden ser útiles para decidir sobre diferentes usos de los recursos escasos<sup>6</sup>.

Por ello, la evaluación económica se puede definir como el análisis de modos de actuar alternativos, considerando siempre sus costes y resultados. Más allá, las tareas básicas de la evaluación económica son identificar, medir, valorar y comparar los costes y resultados de las alternativas que están siendo consideradas<sup>7</sup>.

De hecho, la presencia de la comparación de estos dos elementos, costes y resultados, se manifiesta en los diferentes tipos de evaluación que habitualmente se encuentran en el campo de la salud. En la tabla 1 se presentan los elementos que caracterizan las diferentes actuaciones al evaluar medicamentos o cualquier tipo de intervención sanitaria. Estas actuaciones deben responder a dos cuestiones. La primera es ¿se comparan dos o más alternativas?, la segunda ¿se evalúan costes y resultados?, la tabla ofrece un algoritmo de seis casillas en el que se presentan diferentes tipos de evaluaciones.

Tabla 1. Clasificación de las evaluaciones<sup>3</sup>

	No se examinan costes y resultados		Sí se examinan
	Examinan sólo consecuencias	Examinan sólo coste	
No se comparan al menos dos alternativas	1A	1B	2
Sí se comparan	3A	3B	4

En las casillas 1A, 1B y 2 no se comparan alternativas. Sólo se describe una actuación y no se considera, propiamente, una evaluación, ya que ésta siempre contempla una elección entre, al menos, dos alternativas. La celda 1A sólo analiza resultados, es lo que conoce como una descripción de resultados; la 1B sólo examina costes, es por tanto una mera descripción de costes. La casilla 2 define costes y resultados de un determinado programa o actuación sanitaria, es lo que se conoce como descripción de costes y resultados o análisis coste-beneficio.

En las casillas 3A y 3B se presentan aquellas situaciones en las que se comparan dos o más alternativas, pero sólo se analizan simultáneamente costes o resultados. En la casilla 3A se ubican los llamados estudios de eficacia o efectividad. En ella estarían incluidos la mayoría de los ensayos clínicos que se realizan en la actualidad. En la casilla 3B sólo se analizan los costes de las alternativas, son los llamados análisis de costes.

Ninguno de los métodos comentados, hasta aquí, realizan simultáneamente estudios de costes y resultados, es por ello que se llaman evaluaciones parciales. Esta etiqueta no implica que la información que de estos estudios se pueda obtener sea desdeñable, ya que pueden ser un punto intermedio válido en el análisis de costes y consecuencias de las evaluaciones sanitarias. Lo que sí explica esta etiqueta de evaluaciones parciales, es que no pueden dar información sobre cuestiones de eficiencia. Esta información, solo la ofrecen las evaluaciones económicas completas, cuyas diferentes técnicas empleadas se exponen más adelante.

Se debe insistir, antes de continuar, en que en las evaluaciones económicas completas se comparan varias alternativas. Es decir, si sólo existe una alternativa de tratamiento para el paciente, la evalua-

ción económica no es necesaria. Se pueden describir costes y resultados pero no se puede hacer evaluación económica. Ejemplos de este tipo de situaciones son terapias, como algunos tratamientos oncológicos, en los que el paciente está perfectamente diagnosticado y la terapia es tan individualizada que pocas veces existe alternativa de elección.

Como es obvio, la evaluación económica presenta sus limitaciones. El primero de los aspectos que se puede comentar, es que aunque proporciona una importante información, a la hora de seleccionar una alternativa entre varias, no es la única dimensión que se debe considerar en dicha selección<sup>3</sup>. Resulta del todo evidente que, a la hora de seleccionar un medicamento entre varias opciones, se consideran varios aspectos, algunos de ellos propios del medicamento, otros propios del paciente. En esta decisión la información que aportan los estudios de evaluación económica deben ser considerados como un factor más a considerar, no como un criterio único y excluyente.

Otra de sus limitaciones, que se ha ido subsanando, es el problema de la estandarización de la metodología<sup>10</sup>. La Evaluación Económica de Medicamentos es una disciplina, relativamente reciente, que tiene como objetivo permitir la comparación de diferentes opciones para orientar la elección de la más favorable<sup>12</sup>. Ello ha provocado que se haya debido hacer un esfuerzo importante para lograr una metodología estandarizada, que facilite el modo de llegar a los resultados propios de una evaluación y a la comparación de éstos con los de otros evaluadores. Actualmente en España se asume que una alternativa económica es eficiente si es capaz de aportar un año de vida adicional frente a otra y el coste incremental que este año adicional supone no supera los 30.000 €<sup>13</sup>.

Otra dificultad que se presenta, en la Evaluación Económica de Medicamentos, es el problema de la generalización de sus conclusiones. Aunque puede parecer tentador, no se deben extrapolar las conclusiones de un estudio económico de forma general<sup>15</sup>. Para realizar el estudio de costes y resultados, que toda evaluación supone, se realizan una serie de suposiciones que intentan simplificar la realidad de la práctica clínica, creando lo que se llama un modelo. Esta

asunción de suposiciones hace que los modelos no sean habitualmente extrapolables de un lugar a otro lo que dificulta la adopción universal de las conclusiones. No obstante, esta limitación no debe desanimar a la hora de realizar evaluaciones económicas ya que es inherente a la Ciencia Económica en sí misma. Políticas económicas que han sido útiles en algunos países, no lo han sido en otros, incluso el empecinamiento de las autoridades económicas internacionales en ellas, puede haber llevado a situaciones no deseadas en ciertas áreas del mundo<sup>16</sup>.

Estas suposiciones, que se realizan al hacer evaluaciones económicas, dificultan su adopción general, como se ha comentado. Para solucionar este escollo, es necesario apoyarse en la metodología estandarizada que, aparte de facilitar el trabajo, hace que, si bien las conclusiones no pueden ser generalizables, los modelos sí lo sean y se puedan aplicar en diferentes situaciones. Para ello los modelos deben tener una validez interna, que se la aporta, un punto que toda evaluación económica debe llevar incorporado, el análisis de sensibilidad.

El análisis de sensibilidad surge por un aspecto de capital importancia en estudios económicos como es la incertidumbre<sup>18</sup>. A la hora de realizar los estudios es fácil apoyarse en los datos disponibles, o accesibles, en el momento de realizar el estudio. La obtención de los datos siempre está sometida a ciertos errores, éstos pueden proceder de la aleatoriedad de los datos, de las asunciones del modelo o de los errores no aleatorios o sesgos que toda recogida de datos puede llevar asociada<sup>19,20</sup>. El razonamiento básico de los análisis de sensibilidad consiste en someter los resultados del modelo básico, con el que se ha trabajado, a ciertas variaciones y ver si las conclusiones iniciales obtenidas, a partir de los primeros resultados, se mantienen. El análisis de sensibilidad es de capital importancia, también, para hacer análisis en grupos de población concretos e intentar extrapolar conclusiones de un grupo de población a otro. Un análisis algo más detallado del tratamiento de la incertidumbre se realiza más adelante.

Ya se ha comentado que las evaluaciones económicas incorporan análisis de costes y resultados. El análisis de los costes es común a

todos los tipos de evaluaciones económicas, es por ello que debe ser analizado en primer lugar, además la mayoría de los aspectos explicados en este punto son aplicables a todos los tipos de evaluaciones<sup>21</sup>.

El primer aspecto que se debe comentar es la importancia del punto de vista o perspectiva del estudio. No todos los agentes del proceso sanitario evaluado se ven afectados por los mismos costes. Así el coste del desplazamiento a un centro sanitario sería imputable desde el punto de vista del paciente o de la sociedad en general, pero no desde la perspectiva del centro hospitalario, o del Ministerio de Sanidad. Los posibles puntos de vista a emplear son el de la sociedad, el Ministerio de Sanidad, el gobierno, el centro hospitalario, la institución financiadora o el paciente. Siempre que sea posible se debe aplicar el punto de vista de la sociedad, ya que es el más amplio y siempre es relevante<sup>22</sup>. Por otro lado la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ya recomendaba en el año 1997 utilizar varios puntos de vista, siempre que sea posible<sup>23</sup>.

Habitualmente se considera el coste de un recurso como el producto de dos factores. Por un lado la cantidad de recurso consumido y por otro el valor dinerario de la unidad de dicho recurso. Aunque esta definición es sencilla, se plantean ciertas dificultades a la hora de determinar los costes de una intervención. Estas hacen referencia a la identificación, cuantificación y valoración de los costes<sup>25</sup>.

Para realizar una evaluación económica es necesario identificar los costes más relevantes de las opciones que se están considerando. Se puede establecer una clasificación de costes, en función de su imputación (directos e indirectos) y de su ámbito de ocurrencia (sanitario y no sanitario)<sup>27</sup>.

Los costes directos generan transacciones económicas o monetarias. Dentro de ellos existen directos sanitarios (cuidados hospitalarios, tratamiento farmacológico) y los directos no sanitarios (desplazamiento del paciente, cuidados en casa). Los indirectos son los costes producidos por la morbilidad o la mortalidad prematura asociadas a una enfermedad. Los costes indirectos sanitarios suelen estar relacionados con el consumo adicional de servicios sanitarios a consecuencia de enfermedades que aparecen debido a la inter-

vención evaluada. Por otro lado, los costes indirectos no sanitarios hacen referencia a la pérdida de productividad del paciente debido al tratamiento, es decir, su merma en la capacidad de generar ingresos<sup>29</sup>.

Esta clasificación de costes no es cerrada. Existen otras clasificaciones de costes como costes sanitarios (del sistema sanitario) y costes del paciente y sus familiares, según los costes se manifiesten en el ámbito del paciente o de sus familiares<sup>4</sup>.

Existen también los costes clasificados como fijos o variables. Los fijos son independientes de la cantidad de recurso consumido, y se incurre en ellos aunque no se utilice ninguna alternativa. Algunos ejemplos serían gastos como los de equipamiento hospitalarios, sueldos y salarios. Los variables, en cambio, sí que dependen de la cantidad de recursos utilizados o de pacientes tratados y entrarían aquí los medicamentos, suministros o pagos por servicio<sup>16</sup>.

Otros costes que no se han comentado, todavía, son los intangibles. Son los costes derivados de la ansiedad, dolor y demás síntomas que el tratamiento genera en el paciente. La tendencia es no incluir estos aspectos como costes y sí como medida de resultado, cuando son relevantes<sup>31</sup>.

En cuanto a los costes que se debe incluir, al hacer una evaluación económica, la norma debe ser incluir los relevantes y los diferenciales. Es decir, se puede no incluir costes cuyo tamaño sea reducido, en comparación con otros, por no aportar excesiva información a la evaluación y suponer una pérdida de tiempo y recursos en la investigación. Se deben considerar los costes que son diferentes en las alternativas comparadas, ya que los fenómenos que se manifiesten en todas las alternativas no aportan discriminación entre ellas, por lo que podrían no ser incluidos en el análisis<sup>13</sup>.

La cuantificación del coste de un recurso requiere de dos elementos, su precio y la cantidad consumida. El problema que surge es que muchos de los recursos empleados en el ámbito sanitario no tienen precio de mercado. Si éste existe, como en el caso de los medicamentos, debe ser el precio a utilizar<sup>32</sup>, aún cuando no sea un mercado libre y los precios no los fija la oferta y la demanda sino

el sector público. En caso de que no exista precio de mercado se debe recurrir a otras alternativas de valoración. Una de ellas son los llamados precios sombra, como el salario mínimo o salario medio, o los precios fijados por la administración para pagar ciertos servicios. Siempre que se utilicen estos métodos de valoración debe estar completamente justificada y razonada su inclusión y su cuantificación<sup>22</sup>.

Si el análisis de costes se realiza de forma individual para cada paciente, se debe recurrir a la estadística descriptiva para cuantificar los valores de tendencia central, media, mediana o moda y dispersión, desviación estándar, de los pacientes del grupo, para realizar posteriormente la comparación de las alternativas.

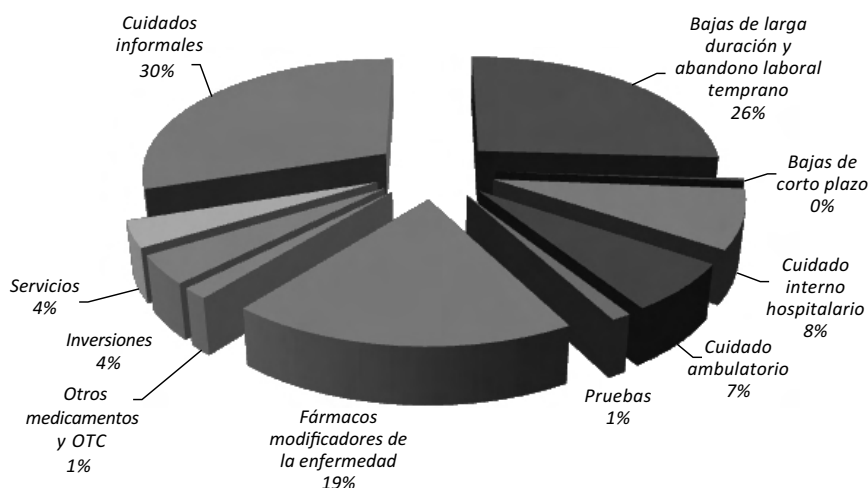
Idealmente, deberían utilizarse siempre costes estandarizados para facilitar comparaciones. En este sentido, algunos países como el Reino Unido disponen de bases de datos oficiales de costes unitarios, lo que facilita el cálculo y la comparación (<http://www.cipfa.org.uk/>). En España existen tarifas oficiales, que fijan los gobiernos de las comunidades autónomas para abonar a las aseguradoras concertadas los servicios sanitarios derivados a éstas y que aparecen publicadas en los boletines oficiales correspondientes. Estos datos son muy útiles para valorar costes de servicios sanitarios que no están sujetos a mercado libre y, sobre todo, facilitan las comparaciones y la elaboración de modelos económicos a partir de estudios epidemiológicos como ensayos clínicos o estudios de cohortes<sup>24, 25</sup>. En cualquier caso, sea cual sea la fuente de información empleada para cuantificar, ésta debe quedar claramente definida en el informe de la evaluación<sup>19</sup>.

Un tipo de estudios que si bien no es evaluación económica es una fuente de información muy importante ligada a los costes son los estudios de coste de la enfermedad y en los que me quiero detener para explicar mejor los tipos de costes. En el año 2006 se publicaba una descripción del coste de la esclerosis múltiple en España que presentaba todos estos tipos de costes<sup>26</sup>. En este estudio se estimaba el coste medio anual por paciente en 33.456 € del año 2005, equivalentes a 39.789 € del año 2012, actualizados según información del Instituto Nacional de Estadística. Las diferentes partidas de este coste se presentan en la figura 1. En esta figura se comprueba que los fármacos modificadores de la enfermedad



suponen un 19% del coste total siendo las partidas más pesadas los cuidados informales y los derivados de la pérdida de productividad con un 30% y un 26% respectivamente. Permítanme lanzarles una pregunta, ¿creen ustedes que este coste por paciente sería mayor o menor en caso de no existir las efectivas terapias contra la esclerosis múltiple? Dicho de otra manera, ¿debería considerarse el montante de los fármacos modificadores de la enfermedad como un gasto o como una inversión? Como está escrito: «Quien quiera entender, que entienda»<sup>27</sup>.

Figura 1. Aportación de las diferentes partidas al coste por paciente de esclerosis múltiple<sup>26</sup>



En este punto es oportuno comentar los efectos del paso del tiempo en los estudios económicos. Los programas sanitarios o la administración de un medicamento suponen una duración de varios años, con lo que el coste de éstos se prolonga en el tiempo. Debido a la pérdida de capacidad adquisitiva del dinero con el paso del tiempo, se hace la valoración siempre a una fecha determinada. La merma de la capacidad adquisitiva viene dada por dos factores, la tasa de inflación, que hace que el dinero se devalúe porque los precios suben, y el coste de capital que hace que el dinero que se está invirtiendo en un programa de salud no se esté invirtiendo en otro sitio y esté perdiendo una rentabilidad<sup>28</sup>.

Para ajustar los importes a una fecha determinada se recurre a una expresión matemática en la que el valor actual de una inversión es igual a la suma de valores futuros actualizados. Para actualizar un valor se divide ese valor futuro por  $(1+r)^n$  siendo  $r$  el resultado de considerar la tasa de inflación y el tipo de interés y  $n$  el número de años de diferencia entre el valor actual y el futuro.

$$\text{Valor actual} = \sum_{i=1} \text{Valor futuro}_i / (1+r)^i$$

Donde  $(1+r) = (1+i) \times (1+\pi)$ . Con  $r$  como tasa de descuento,  $i$  tipo de interés y  $\pi$  como tasa de inflación, expresados en tanto por uno<sup>29</sup>.

Ya se ha comentado que la característica principal de los estudios de evaluación económica es que combinan costes y resultados de intervenciones sanitarias. Los costes son un aspecto meramente económico y siempre se valoran en unidades económicas, pero el análisis de los resultados no es tan sencillo, tampoco complicado, no se me asusten.

De las diferentes formas de cuantificar los resultados en evaluación económica surgen los diferentes tipos de técnicas de evaluación económica, que se exponen a continuación y se desarrollan más adelante<sup>30</sup>.

- *Estudios de minimización de costes.* Suponen que las alternativas evaluadas son iguales en cuanto a resultados, es decir no existe un diferencial de resultados entre ellas. Es por lo que no calculan resultados y se realiza la evaluación únicamente atendiendo a los costes. Obviamente la opción preferida será la menos costosa.
- *Estudios de coste efectividad.* Los resultados de las alternativas se miden en unidades clínicas. Se utilizan unidades del tipo años de vida ganados (AVG) o proporción de pacientes curados, siempre se trata de unidades físicas. Si bien se tiende a utilizar en la medida que sea posible los AVG que se estiman a partir de los resultados esperados de supervivencia de los pacientes.
- *Estudios de coste utilidad.* Los resultados se miden con una variable subjetiva que son los años de vida ajustados por calidad (AVAC o QALYs). Hacen referencia a los años de vida que le quedan al

paciente, tras una intervención sanitaria, pero sujetos a una determinada calidad de vida. En estos estudios se ponderan los AVG con un coeficiente de utilidad comprendida entre cero y uno de tal modo que el valor uno es la salud perfecta es uno y la muerte es cero. Es decir, si con un tratamiento se estima que se ganan 10 AVG pero la calidad de vida es del 50% detectado mediante cuestionarios, el valor de los AVAC será de 5 AVAC ( $10 \times 0,5$ ). Siguiendo con el ejemplo anterior de esclerosis múltiple, los pacientes con niveles bajos de discapacidad presentaban coeficientes de utilidad cercanos a 0,9 y los de mayor grado de discapacidad no llegaban a 0,1<sup>26</sup>. En este momento es oportuno señalar que en países como el Reino Unido existe un organismo llamado National Institute for Health and Clinical Excellence responsable de la autorización y financiación de nuevos medicamentos que establece un umbral de 30.000 £/AVAC para autorizar o financiar por el sistema público un medicamento. Es decir, los medicamentos deben demostrar que son eficaces, seguros, de calidad y eficientes.

- *Estudios de coste beneficio.* Los resultados se miden en unidades monetarias, son los más rigurosos desde un punto de vista económico, pero los que menos gustan a los profesionales sanitarios. Una de las magnitudes empleada en los resultados es la disponibilidad a pagar (DAP o WTP), la cual hace referencia a lo que estaría dispuesto a pagar un paciente por un tratamiento. Obviamente si el coste es menor que la DAP la terapia se adoptaría.

Por tratarse del análisis más empleado y por admitir mayor variabilidad se analiza con más detalle el análisis de coste efectividad. Éstos son evaluaciones económicas completas, ya que analizan de forma simultánea costes y resultados de las alternativas sanitarias. La característica principal es que la expresión de los resultados se realiza en las mismas unidades que pueden utilizarse en la práctica clínica habitual<sup>31, 32</sup>.

Las medidas de resultados se pueden obtener a través de dos tipos de datos. Los primeros son los datos obtenidos de ensayos clínicos. En estos ensayos los resultados de los fármacos se analizan en condiciones ideales, con pacientes seleccionados sin comorbilidades

diferentes a la analizada. No son las condiciones reales de aplicación, por lo que se habla entonces de análisis de eficacia del fármaco. Por el contrario, cuando los datos se extraen de la práctica clínica habitual, pueden incluirse pacientes polimedicados y con diferentes comorbilidades asociadas, es decir, en las condiciones reales del fármaco, se habla de datos de efectividad<sup>4</sup>.

Existe una cierta tendencia a considerar los niveles de evidencia de los estudios epidemiológicos aplicables a los estudios económicos. En la tabla 2 se exponen estos niveles de evidencia y el grado de recomendación de la utilización de estos estudios<sup>16</sup>.

Tabla 2. Relación entre estudios, niveles de eficiencia y grado de recomendación

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Grado de recomendación
I	Ensayo aleatorizado de gran tamaño con resultados claramente definidos	A
II	Ensayo aleatorizado de pequeño tamaño sin resultados claramente definidos	B
III	Estudio no aleatorizado prospectivo	C
IV	Estudio no aleatorizado retrospectivo	D
V	Serie de casos, sin controles	E

Si bien estos niveles de evidencia están muy aceptados, para establecer diferencias en efectividad de los tratamientos, pueden no estarlo tanto para aplicarlos a los estudios de evaluación económica. Los ensayos clínicos proporcionan información que se considera del nivel máximo de evidencia en Epidemiología, pero no son los más utilizados en evaluación económica. El problema que se considera es que, como ha sido comentado, se valora eficacia de los tratamientos, no efectividad. Por otro lado, efectos secundarios de baja frecuencia pueden aparecer, ser más notorios, cuando el tratamiento se generaliza a la población real. Es por ello que los estudios observacionales pueden ser una fuente de información económica preferida a los ensayos clínicos<sup>16</sup>.

Otra de las limitaciones que se encuentran en los estudios de coste efectividad es la presencia de variables resultado intermedias

y finales. A menudo los resultados de actividad de un medicamento se presentan en forma de alteración de niveles analíticos, p. ej. niveles de colesterolemia, lo cual puede ser válido para analizar la eficacia del medicamento, pero tal vez no para realizar una evaluación económica. Para realizar una evaluación económica adecuada es necesario o bien, utilizar variables de resultado finales, o bien establecer una relación clara entre variables intermedias y finales<sup>33</sup>. Como ejemplo de variables finales se pueden mencionar las siguientes: años de vida ganados, pacientes sanados, muertes evitadas, es decir variables que representan un hecho concreto y mensurable<sup>16</sup>.

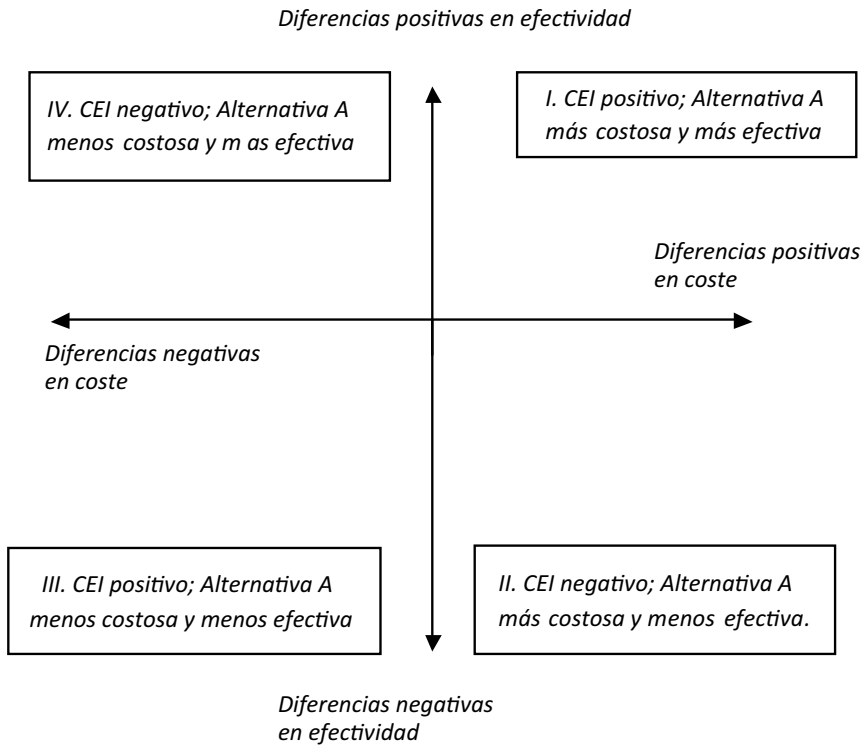
Una vez establecidas las alternativas a evaluar, siempre deben ser al menos dos, medidos la efectividad y los costes de las alternativas, según se explicó con anterioridad, se procede a la comparación. Para cada alternativa se puede calcular el Coste Efectividad Medio (CEM) definido como el cociente entre el coste y la efectividad de cada alternativa, obviamente serán deseables alternativas con un menor valor de CEM. De todos modos, el resultado clave en evaluación económica es otro, que expresa los valores comentados anteriormente de 30.000 € por AVG en España o 30.000 £/AVAC en Reino Unido. Para comparar alternativas se debe utilizar siempre el ratio de coste efectividad incremental (RCEI) que se define de la siguiente manera<sup>34</sup>:

$$\text{RCEI} = (C_a - C_b) / (E_a - E_b)$$

Donde  $C_a$  y  $C_b$  son el coste y  $E_a$  y  $E_b$  los resultados de las opciones A y B respectivamente. El RCEI informa del coste adicional que supone una unidad adicional de beneficio. Es decir, en España, se considera una alternativa más efectiva (o eficaz) si es capaz de aportar un AVG adicional frente a otra alternativa menos efectiva con un incremento en el coste inferior a 30.000 €.

La interpretación del resultado que ofrece el CEI se puede concretar con la figura 2<sup>35</sup>, como si fuera un eje de coordenadas con origen en el (0,0).

Figura 2. Plano de coste efectividad.



Esta figura es conocida como el plano de coste efectividad. En dicha figura el eje horizontal representa la diferencia de costes resultados entre las dos alternativas a comparar y el eje vertical la diferencia en costes. El cuadrante I representa que la diferencia en costes entre A y B es positiva, así como la diferencia en efectividades; es decir A es más costosa que B pero más efectiva. El cuadrante II representa una diferencia de costes positiva y una diferencia en efectividad negativa, es decir A es más costosa que B y menos efectiva, la opción B es preferida a A. EL cuadrante III representa CEI positivo con diferencia en costes y efectividades negativas, es decir B es más costosa y más efectiva que A. En el cuadrante IV el CEI es negativo, la diferencia en costes es negativa y la diferencia en efectividades positiva, A es menos costosa y más efectiva. Obviamente en el cuadrante II se optaría por la alternativa B, en el IV por la A y en los I y III aparece la incertidumbre.

En la práctica, la mayoría de los análisis de coste efectividad están en la zona delimitada por el cuadrante I. Las alternativas nuevas suponen, habitualmente, más efectividad, si bien ofrecen ésta a un coste superior. Para tomar una decisión entre una u otra algunos autores indican que se debe fijar un límite para el coste por unidad de resultado, por ejemplo coste por AVG, o coste por AVAC y valores de CEI superiores indicarían que es una alternativa no asumible, tal y como se ha comentado con anterioridad<sup>36</sup>.

Otra forma de intentar solucionar el problema de la decisión es incluir en el análisis la limitación, o escasez, de recursos. Habitualmente esta limitación de recursos viene dada por los presupuestos, que son fijos o limitados. Surgen de este modo los estudios de impacto presupuestario, en los que se incluye, como resultado, el número de casos esperados a tratar y la cantidad de recursos que se deberían emplear para tratar a todos los pacientes con cada una de las alternativas evaluadas. El objeto es valorar si el sistema, o la institución financiadora, pueden hacer frente a los costes del programa. Estos estudios se presentan más adelante<sup>37</sup>.

Se puede utilizar un análisis gráfico de decisión entre varias opciones<sup>35</sup>. Para ello se elabora un gráfico en el que el eje de abscisas es la variable de efectividad analizada, suponiendo que son los años de vida ganados, y en ordenadas el coste de cada alternativa. Se conforma con ella una nube de puntos como podría ser la que se presenta en la figura 3.

Cada punto representa una opción de las evaluadas, el coste y la efectividad de la misma. En el origen estaría la alternativa de coste cero y efectividad cero; el punto (7;12.000) representaría la opción de mayor coste y mayor efectividad. Para representar el RCEI se utilizaría la pendiente de la recta que une dos puntos. Si se une con el punto origen, la pendiente representa el CEM de cada alternativa, que corresponde con el RCEI respecto de la opción coste y efectividad cero; si se unen dos puntos cualquiera la pendiente representa el RCEI de una alternativa respecto a otra. En la figura 4 se analizan varios tipos de pendientes.

Figura 3. Representación hipotética del coste y efectividad de diversas terapias<sup>35</sup>

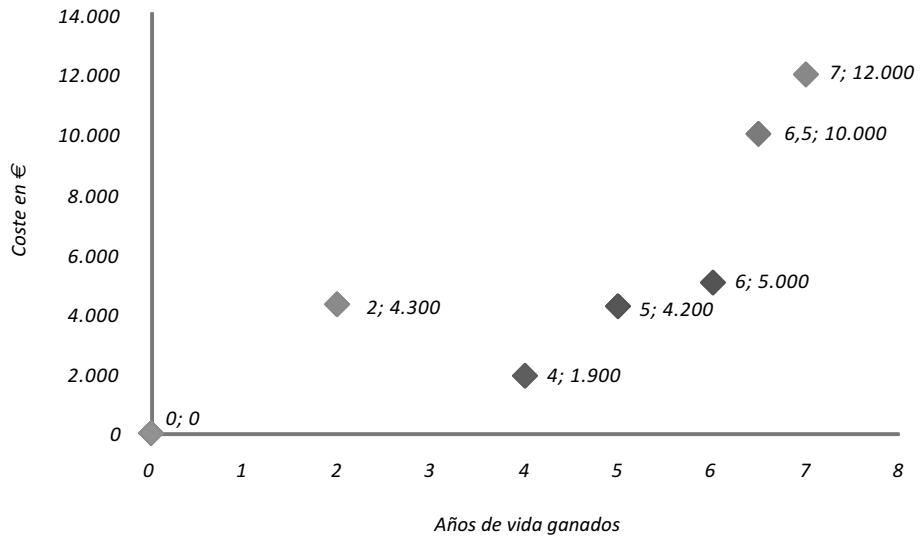
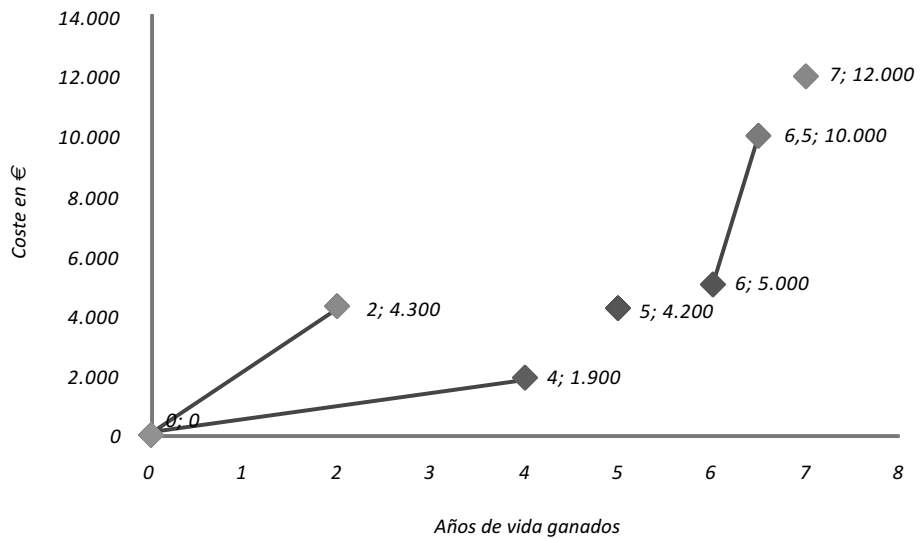


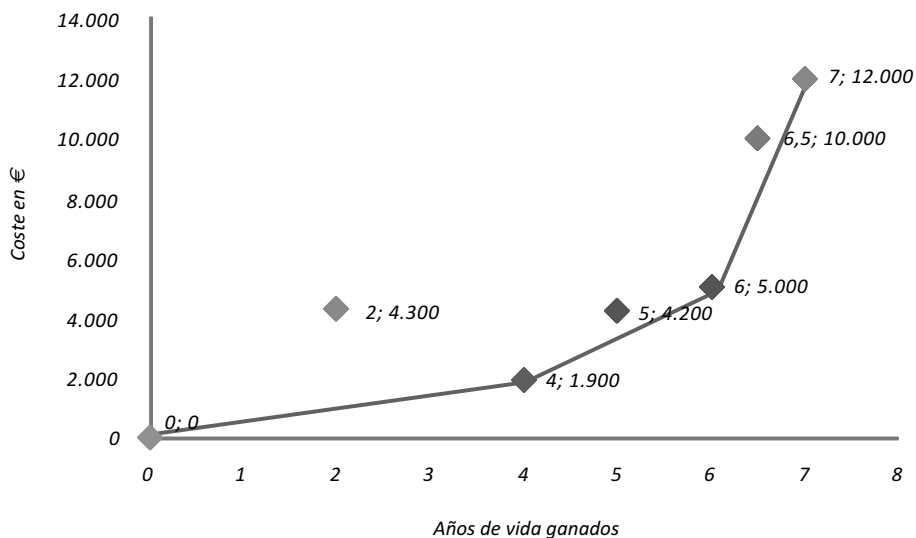
Figura 4. Representación gráfica del coste efectividad incremental<sup>35</sup>





La pendiente de la recta que discurre desde el origen hasta el punto (2;4.300) es mayor que la de la recta que llega al punto (4;1.900). Ello quiere decir que el RCEI será mayor para llegar hasta la alternativa de coste 4.300 que hasta la de coste 1.900. Del mismo modo la pendiente de la recta que une los puntos de coste 5.000 y 10.000 es la que tiene una mayor pendiente, es decir, es el mayor CEI de los analizados. Si se traza una línea que une todos los puntos situados más hacia abajo y la derecha del gráfico, se estará seleccionado el recorrido de menor pendiente entre los puntos-alternativa. En la figura 5 se representa esta línea, conocida como frontera eficiente (FE).

Figura 5. Frontera eficiente<sup>35</sup>

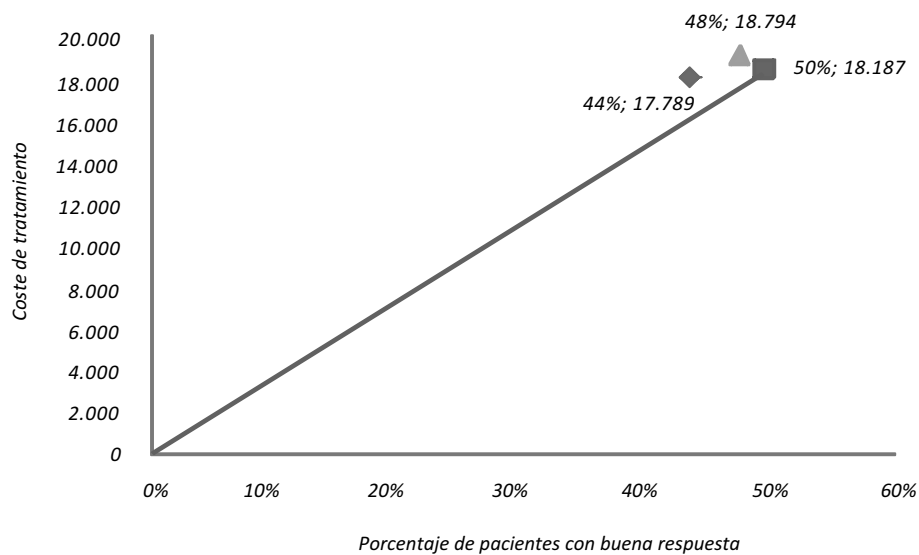


La FE viene determinada por la recta que une los puntos de efectividad 0, 4, 6 y 7. La interpretación que se debe realizar es que los puntos en la frontera son más eficientes que los que están al otro lado de la misma. Es decir las alternativas estas alternativas presentan unos costes incrementales menores respecto al resto de las alternativas que se considerarían dominadas frente a las restantes, que serían las dominantes o preferidas. Sin embargo, el CEI no permite establecer cuál es la alternativa que domina a todas las demás. A la hora

de tomar esta decisión se deben valorar aspectos, como la capacidad que tiene el sistema para permitirse una alternativa u otra, es decir la capacidad adquisitiva de un sistema, que puede venir determinada por el presupuesto y por el máximo que puede pagar.

Un ejemplo de esta metodología fue presentado en el Congreso de la Asociación de Economía de la Salud del año 2008<sup>38</sup>. En él se comparaban tres tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, infliximab, adalimumab y etanercept en pacientes de artritis reumatoide a partir de datos obtenidos de un estudio observacional. La figura que expresaba los valores de CE de los tres fármacos considerando como variable de efectividad los pacientes con buena respuesta fue la que se puede ver en la figura 6. En este caso la elección era sencilla, la pendiente marcada en la figura era la menor de todas, correspondiendo a etanercept, que presentó, bajo los supuestos específicos del estudio, un menor CEI.

Figura 6. Valores de coste efectividad de fármacos en artritis reumatoide<sup>38</sup>



Como razonamiento final a este análisis, se puede afirmar que da información muy válida pero no absoluta. La decisión final se debe tomar analizando los datos de CEI, la disposición de fondos del programa y otras variables clínicas, sanitarias o sociales que un análisis

económico no puede incluir. La información económica buscaría presentar una alternativa como eficiente en términos económicos, es decir, que ofreciera unos resultados de efectividad determinados a un coste adecuado. En términos de coste de oportunidad, se diría que no se pudieran emplear los recursos destinados a una alternativa, en otra que diera un mejor resultado.



## ESTUDIOS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

La eficiencia, entendida como un resultado favorable entendido en una evaluación económica, para analizar el coste efectividad de un medicamento es un paso importante para la salida al mercado de un nuevo medicamento<sup>39</sup>. Aparte de la seguridad, eficacia y calidad se convierte en un requisito imprescindible en ciertos países. Esta política empezó a aplicarse en Australia<sup>40</sup> y en ciertas zonas de Canadá<sup>41</sup> a lo largo de los 90 y a finales de la década, países europeos como Reino Unido<sup>42</sup>, Países Bajos<sup>43</sup>, Portugal<sup>44</sup>, Finlandia<sup>45</sup> y Noruega<sup>46</sup> habían introducido planteamientos similares en sus guías. Los estudios de coste efectividad no se limitan al uso de medicamentos, sino que se están incorporando a la toma de decisiones en áreas tan diversas como tratamientos quirúrgicos, programas de detección precoz y en general a cualquier tipo de intervenciones en salud.

No se puede olvidar, no obstante, que un buen resultado, en términos clínicos y económicos, de una determinada intervención en salud puede no bastar para su aplicación<sup>47</sup>. Este hecho es debido, en parte a la rigidez presupuestaria a la que se enfrentan las instituciones sanitarias<sup>48</sup>.

Un ejemplo se puede ver en el estudio acerca de la provisión de inhibidores de la HMG-CoA reductasa o «estatinas» en el Reino Unido<sup>49</sup>, en el que se recomendaba priorizar el uso de estatinas en aquellos individuos que presentaran un alto riesgo de desarrollar enfermedades cardíacas y coronarias, así como en los que hubieran sufrido un episodio previo de infarto. Se estimó que las personas que cumplían estos criterios podrían representar el 8,2% de la población

entre 35 y 69 años. Estudios posteriores demostraron que la aplicación de dicha guía supondría a las autoridades sanitarias del Reino Unido el 20% de su presupuesto anual para medicamentos<sup>50</sup>.

Como se ha comentado, el resultado de los estudios coste efectividad se expresa siempre en términos incrementales<sup>34</sup>. Se interpreta como el precio que hay que pagar por curar a una persona más de las que se curarían con la terapia más barata. La pregunta siguiente sería ¿el sistema puede pagar esa cantidad?. La respuesta depende de varios factores, tal vez el más relevante sería el número de casos a tratar. Así por ejemplo, una alternativa barata para tratar una enfermedad con una prevalencia elevada puede ser menos asumible, en términos de coste, que un tratamiento caro de una enfermedad rara, poco frecuente. Partiendo del principio de no negar a nadie un tratamiento, es evidente que no se puede aplicar siempre la alternativa más costosa, ya que a largo plazo sería imposible cumplir otras necesidades de tratamiento, por no disponer de presupuesto o no poder movilizar partidas<sup>51</sup>.

Los estudios de impacto presupuestario tratan de ayudar en esta toma de decisiones. Suponen un paso adelante con respecto a los estudios de coste efectividad. Tratan de establecer un modelo en el cual se estima la población prevalente, o susceptible de tratar, y se intenta analizar el coste y la efectividad esperada, si se generalizan las alternativas a la población. Como todos los modelos económicos son visiones limitadas de la realidad, se apoyan en un número de suposiciones que deben estar especificadas y deben contar con un análisis de sensibilidad en los que las variables clave se alteran para configurar los diferentes escenarios de incertidumbre; el más favorable, o de mejor resultado esperado, y el más desfavorable, o de peor resultado esperado.

Si bien no se dispone de una metodología exacta que deba seguirse para realizar a pies juntillas, existen diferentes recomendaciones sobre los elementos que deben cumplir este tipo de estudios. En este punto debemos caer en la cuenta que es difícil elaborar una Guía exacta que refleje una metodología unificada en un tipo de estudios que por lo general no son extrapolables. En este caso, estas recomendaciones deben tomarse como unos procedimientos nor-

malizados de trabajo que garanticen que se ha llegado al final por un camino correctamente empedrado de losas amarillas.

Ya en el año 2001, Trueman comentaba los requisitos básicos que este tipo de estudios deben seguir<sup>39</sup>. Posteriormente organismos de referencia como la International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes u autores particulares han publicado Guías de Referencia Internacionales o Nacionales<sup>52, 53, 54</sup>. Los puntos que deben cumplir estos estudios se pueden resumir en los siguientes:

- **Transparencia.** Estos estudios deben ser transparentes y permitir un entendimiento diáfano de las asunciones realizadas. Deben estar especificados con claridad los recursos analizados, las relaciones entre variables y los resultados. A pesar de la gran incertidumbre que existe en los modelos económicos, existe una fuerte posibilidad de ofrecer resultados predictivos en estos estudios. Es precisamente, debido a la incertidumbre existente, que la claridad en la metodología del estudio debe ser un requisito imprescindible.
- **Claridad de la perspectiva.** La perspectiva, es decir, el punto de vista desde el cual se realiza el estudio, debe estar claramente definido. Consecuentemente con ello, los datos de costes y resultados empleados en el estudio deben ceñirse a esta perspectiva. No se deben incluir costes o resultados que se sitúen fuera de la órbita del estudio, ya que pueden dar lugar a interpretaciones erróneas e incluso tendenciosas.
- **Fuentes de datos fiables.** Las fuentes de datos deben estar claramente definidas, además de las asunciones que se hayan realizado para manejarlas. Los datos externos tales como costes o datos epidemiológicos utilizados deben estar sujetos a variaciones, para analizar la incertidumbre que suele rodear a estas decisiones.
- **Relación entre resultados intermedios y finales.** A menudo los resultados de la investigación clínica se expresan en variables intermedias, como los niveles de colesterolemia comentados con anterioridad. Si bien, para un estudio de impacto presupuestario, encaminado a ofrecer información a un financiador de alternativas sanitarias, esta información se puede quedar limitada y es

más apropiada la que generan variables finales como los infartos evitados, por ejemplo.

- Grado de adopción de nuevas terapias. Dos factores son claves para predecir el grado de adopción de una terapia: la presencia de tratamiento sustitutivo y la demanda inducida. La existencia de un tratamiento sustitutivo hará que el grado de adopción sea menor y la demanda inducida, o creada por la industria, puede incrementar su uso. Es conveniente recordar que en la Unión Europea no se permite hacer publicidad directamente a los pacientes, pero en Estados Unidos sí. Esta circunstancia, unida al auge de los medios de comunicación, propicia un aumento de la demanda inducida que incrementaría el grado de solicitud por parte de los pacientes de los nuevos tratamientos.
- Impacto de la intervención por subgrupos de población. Los estudios de impacto presupuestario deben posibilitar el análisis en subgrupos. La razón es que el financiador puede discriminar unos grupos de pacientes en beneficio de otros para los que sea más necesario el tratamiento. Ya se ha comentado, la necesidad de asignar unos recursos limitados para unas necesidades infinitas. Es por ello, que se debe contemplar esta posibilidad de estudio en grupos y focalizar las terapias allí donde sean más necesarias o eficaces.
- Informe de resultados. Es importante presentar los resultados de impacto presupuestario en unidades monetarias y naturales. Puede ser conveniente referir el resultado en incrementos de coste económicos y, por ejemplo, de consultas de especialista.
- Probabilidad de reemplazar recursos. Ésta es una de las principales críticas que se pueden hacer a este tipo de estudios. De nada puede servir un estudio favorable a una intervención si no se puede reemplazar la existente. O bien no siempre se puede asumir que una reducción de trabajo en un área sanitaria debido a un nuevo tratamiento muy eficaz, se refleje en una utilización de ese trabajo en otra área de la actividad asistencial.
- Horizonte temporal. Al igual que en los estudios de coste efectividad, existen intervenciones que distribuyen costes o beneficios



a lo largo del tiempo. Es por ello que se deben analizar siempre referidos a un mismo instante, utilizando una tasa de descuento apropiada.

- **Análisis de sensibilidad.** Todos los estudios económicos están sujetos a un grado de incertidumbre. Esta incertidumbre debe ser considerada e incluida en el modelo como análisis de sensibilidad, o modelo probabilístico, lo cual se detalla más adelante.
- **Accesibilidad del modelo.** Los modelos de los estudios de impacto presupuestario deben ser accesibles para los organismos decisores o financiadores. En base a ellos pueden éstos introducir sus propios datos y analizar el resultado del modelo. Si bien esta situación puede perjudicar a la persona, o industria, que lanza un nuevo medicamento, a la larga se crea un ambiente de claridad y transparencia en la información, que es favorable para todos los agentes sociales.

Los estudios de impacto presupuestario aportan información muy válida en el sentido que van a permitir establecer el número de casos a tratar y el coste de tratamiento de los mismos. Un ejemplo de impacto presupuestario en un programa de ahorro de sangre implantado en cirugía de urgencia de cadera publicado por Izuel *et al* en 2007 presentaba los siguientes resultados<sup>55</sup> (tabla 3). El objetivo de este trabajo fue estudiar el impacto presupuestario que supone para un hospital el establecimiento de un programa de ahorro de sangre alogénica en pacientes ancianos intervenidos quirúrgicamente de fractura de cadera pertrocantérea. Para ello se observaron dos grupos de pacientes, sin tratamiento farmacológico de la anemia perioperatoria o que recibieron únicamente hierro oral y grupo de pacientes incluidos en un programa de ahorro de sangre con criterios transfusionales restrictivos y tratamiento con hierro sacarato intravenoso y epoetina alfa. Los costes de tratamiento se calcularon usando el precio de venta a farmacia de los fármacos y los costes de unidades de sangre transfundidas y cruzadas en el año 2003 según tarifas oficiales.

El impacto presupuestario fue de 239.148 euros (IC 95%, 202.312-311.980 euros) en el grupo 1 y 311.980 euros (IC95%, 275.288-

348.672 euros) en el programa de ahorro de sangre. La generalización del ahorro de sangre a toda la población prevalente en 2003 (400 pacientes) supondría un aumento medio de costes para el hospital de 72.832 euros, se evitaría transfusiones a 92 pacientes y se ahorraría 328 concentrados de hematíes y 70 infecciones hospitalarias.

Tabla 3. Impacto presupuestario para cada alternativa y diferencia entre alternativas terapéuticas en pacientes con fracturas trocantéreas (para una población esperada de 400 pacientes)<sup>55</sup>

	Grupo 1: sin ferropenia o hierro oral	Grupo 2: Protocolo	Diferencias entre grupos		
			Escenario basal	Máxima efectividad	Mínima efectividad
<b>Pacientes transfundidos</b>	249 (209-292)	158 (109-207)	92	85	98
<b>Unidades transfundidas</b>	680 (528-836)	352 (212-496)	328	316	340
<b>Pacientes con infección</b>	107 (72-141)	37 (0-72)	70	72	69
<b>Días de estancia</b>	5.404 (4.192-5.972)	5.208 (4.192-6.224)	196	648	-252
<b>Coste, €</b>	239.148 (202.312-311-980)	311.980 (275.288-348-672)	72.832	78.976	72.688

Las conclusiones generales del análisis de impacto presupuestario serían que la aplicación de este protocolo no supone un incremento de coste excesivamente gravoso para la tesorería del hospital, entre 72.000 y 78.000 €. Este incremento en el coste reduce el número de pacientes transfundidos, el consumo de bolsas de sangre y las infecciones hospitalarias.

Otro ejemplo de estudio de impacto presupuestario sería el publicado por Oyagüez *et al* en el año 2009 referido al impacto presupuestario de una combinación a dosis fija de efavirenz-emtricitabina-tenofovir para tratamiento de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 bajo la perspectiva para el Sistema Nacional de Salud en España. Este estudio incluía los costes farmacológicos de las alternativas terapéuticas actualmente disponibles en 5 posibles escenarios en los que se asumen diferentes posibilidades de sustitución de las distintas asociaciones terapéuticas por la combinación efavirenz + emtricitabina + tenofovir. Los resultados de este

estudio demostraron que la inversión por paciente en el ámbito nacional supone un coste de 7.989 € (en el escenario que no consideraba la combinación efavirenz-emtricitabina-tenofovir) y de 7.997, 8.424, 7.830, 8.375 y 8.527 € para los escenarios 1 (sustitución de pautas con efavirenz, emtricitabina, tenofovir o efavirenz, lamivudina, tenofovir), 2 (sustitución de pautas con efavirenz), 3 (sustitución de pautas con tenofovir), 4 (sustitución de pautas con tenofovir o zidovudina) y 5 (sustitución total), respectivamente, lo que se traduce en incrementos respecto al escenario base del 0,11, 5,45, -1,99, 4,83 y 6,73% para los escenarios 1, 2, 3, 4 y 5, respectivamente. La conclusión de los autores fue que la utilización de la combinación fija de efavirenz-emtricitabina-tenofovir en el tratamiento de pacientes adultos infectados por el VIH-1 conllevaría ligeros incrementos o incluso ahorros presupuestarios, con disminución del número de tomas diarias, lo que podría mejorar la calidad de vida de los pacientes, el cumplimiento y la adherencia al tratamiento.

Los estudios de impacto presupuestario cobran importancia cuando se habla de introducir nuevos medicamentos en el mercado y solicitar precio y reembolso al Ministerio de Sanidad. Mediante este caso particular se estima el impacto presupuestario del escenario que no incluye el nuevo medicamento y del escenario que incluye el nuevo medicamento en función de su penetración estimada en el mercado. Si el impacto presupuestario de la introducción al precio solicitado por el medicamento no es muy elevado con respecto al escenario sin nuevo medicamento jugará a favor de la introducción del medicamento al precio solicitado, por el contrario si el impacto es elevado la introducción del nuevo medicamento al precio solicitado será más cuestionada.



## **ANÁLISIS DE LA INCERTIDUMBRE EN LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS DE MEDICAMENTOS**

En todo tipo de estudios económicos se emplean presunciones para realizar estimaciones. En los estudios de evaluación económica se suelen emplear datos procedentes de literatura médica, epidemiológicos, o de fuentes ajenas a la perspectiva del estudio, que pueden estar sujetos a controversia.

El análisis de la incertidumbre es la técnica empleada para analizar la respuesta del modelo a las variaciones de las variables incluidas en las estimaciones. Debe estar presente en todas las evaluaciones económicas y puede realizarse mediante análisis de sensibilidad cualitativos y análisis estadísticos de la incertidumbre<sup>13</sup>.

Los análisis cualitativos, o análisis de sensibilidad (AS), consisten en la modificación, dentro de unos límites razonables, de las variables principales o las estimaciones efectuadas. Pueden ser de varios tipos<sup>13</sup>:

- AS univariante. Las variables se modifican individualmente, una a una. Este método tiene ciertas limitaciones. A veces la incertidumbre depende de varias circunstancias, los cambios pueden dar lugar a nuevas incertidumbres y la variación de diferentes parámetros puede estar sujeta a sinergias que den como resultado una variación conjunta superior a las variaciones individuales.
- AS multivariante. Muestra los efectos al modificar más de una variable. Se puede pensar que las variables no se modifican una o una sino que lo hacen conjuntamente. Ofrece mayor tratamiento

de la incertidumbre que los univariantes y puede presentar un número excesivo de resultados, que a veces pueden dar lugar a interpretaciones más subjetivas.

- AS de extremos. Se estudia el valor en el escenario más favorable o menos favorable para la intervención sanitaria analizada. Es difícil asimilar que todos los resultados del modelo se producen bien en el punto de vista más optimista, o bien en el más pesimista.
- AS umbral. Identifica el valor crítico o punto de corte de un parámetro, por encima o por debajo del cual los resultados del modelo se invierten.

Los análisis estadísticos de incertidumbre se basan en distribuciones de probabilidad de los datos de coste y resultados. Los métodos que se consideran son los siguientes:

- Definir intervalos de confianza del coste efectividad incremental. Para ello la técnica utilizada del muestreo repetitivo, o bootstrap, puede ser válida. Este método realiza un remuestreo creando un número muy elevado de muestras al azar, partiendo de la muestra en la que se han calculado los resultados. Calcula para cada muestra un coste incremental y llega a definir un intervalo de confianza del mismo, a partir de los parámetros estadísticos obtenidos del remuestreo<sup>56</sup>
- Análisis probabilísticos. Se basan en probabilidades de ocurrencia del suceso curación que deben estimarse, es el método de cadenas de Markov. Posteriormente se recurre a la simulación de Monte Carlo para generar un número elevado de muestras del modelo teórico generado a través del método de Markov y obtener resultados de resultados de coste efectividad con una determinada probabilidad.

En cuanto a qué método debe ser el utilizado, existe en la actualidad una tendencia a incluir métodos probabilísticos, frente al análisis de sensibilidad determinista tradicional<sup>57</sup>. Si bien, en lo que existe consenso absoluto es en la necesidad de efectuar un análisis de la incertidumbre en todo estudio de evaluación económica, supuesto que no siempre ha estado tan aceptado<sup>58</sup>.

## CONCLUSIÓN FINAL

Como punto final a este discurso podemos pensar que los estudios de evaluación económica e impacto presupuestario debería ser un paso obligado para los nuevos medicamentos que se introducen en el mercado y deberían realizarse para los medicamentos existentes toda vez que el entorno de precios es cambiante y la efectividad de las terapias puede ser diferente de la eficacia de los ensayos clínicos.

A modo de reflexión final, y desde una perspectiva personal, con sus probabilidades de error asociadas, me gustaría pensar que en un mundo globalizado en el que las decisiones de un país influyen en todo el mundo, podría ser acertado utilizar o hasta impulsar una perspectiva mundial. En ese caso, ¿no sería más coste efectivo realizar intervenciones básicas de Salud Pública como garantizar el suministro de agua y vacunas en países en vías de desarrollo, que invertir en fármacos de reducido impacto en morbilidad o mortalidad menos necesarios para esta aldea global?. Vuelvo a insistir en lo que está escrito: «Quien quiera entender que entienda».

Muchas gracias de nuevo por su atención y por su paciencia.

Quedo a su disposición.

Dr. Manuel Gómez Barrera





## REFERENCIAS

1. Townsend JR. Postmarketing drug research and development. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 134-6.
2. Sacristán JA. Farmacoeconomía y evaluación económica de medicamentos. Sacristán JA, Badía X, Rovira J. Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos. Cáp 1. Editores Médicos SA. Madrid 1995.
3. Drummond M, Sculper M, Torrance G, O'Brien B, Stoddart G. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Chap 2. III Edición. Oxford University Press. Oxford 2005.
4. Drummond MF, McGuire A. Economic Evaluation in health care. Merging theory with practice. New York: Oxford University Press, 2001.
5. Sacristán JA, Ortún V, Rovira J, Prieto L, García-Alonso F, por el grupo ECOMED. Evaluación Económica en Medicina. *Med Clin (Barc)* 2004; 122 (10): 379-82.
6. Ortún-Rubio V, Pinto-Prades JL, Puig Punoy J. La economía de la salud y su aplicación a la evaluación. *Aten Primaria* 2001; 27: 62-4.
7. Robinson R. Economic Evaluation and health care: what does it mean?. *BMJ* 1993; 307: 670-3.
8. Antoñanzas F. Evaluación económica aplicada a los medicamentos: características y metodología. Sacristán JA, Badía X, Rovira J. Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos. Cáp 2. Editores Médicos SA. Madrid 1995.
9. Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med* 1977; 296: 716-21.

10. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit* 2002; 16(4): 334-43.
11. Mason J, The generalisability of pharmacoeconomic studies. *Pharmacoeconomics* 1997 Jun; 11 (6): 503-14).
12. Stiglitz J. *El malestar en la globalización*. Santillana Ediciones Generales SL, Madrid 2002.
13. Rubio-Terrés C, Cobo E, Sacristán JA, Prieto L, del Llano J y Badía X por el grupo ECOMED. *Med Clin (Barc)* 2004; 122(17): 668-74.
14. Briggs AH, Gray AM. Handling uncertainty when performing economic evaluations of healthcare interventions. *Health Technol Assess* 1999; 3: 1-34.
15. Manning WG, Fryback DG, Weinstein MC. Reflecting uncertainty in cost-effectiveness analysis. En: Gold MR, Siegel JE, Rusell LB, Weinstein MC, editors. *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press, 1966; p. 247-75.
16. Drummond M, Sculper M, Torrance G, O'Brien B, Stoddart G. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Chap 4. III Edición. Oxford University Press. Oxford 2005.
17. Eisenberg JM. Clinical economics. A guide to economic analysis of clinical practices. *JAMA* 1989; 1989; 262: 2879-86.
18. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. *Guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals: Canada* 2<sup>nd</sup> ed. Ottawa Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 1997.
19. Prieto L, Sacristán J, Pinto JL, Badía X, Antoñanzas F. del Llano J, por el grupo ECOMED. Análisis de costes y resultados en la evaluación económica de tecnologías sanitarias. *Med Clin (Barc.)* 2004; 122(11): 423-9.
20. Johnston K, Buxton MJ, Jones DR, Fitzpatrick R. Assessing the costs of healthcare technologies in clinical trials. *Health Technol Assess* 1999; 3: 1-76
21. Grover SA, Ho V, Lavoie F, Coupal L, Zowall H, Pilote L. The importance of indirect costs in primary cardiovascular disease prevention. *Arch Intern Med* 2003; 163: 333-9.

22. OSTEBA. Servicio de evaluación de tecnologías sanitarias. Departamento de sanidad del gobierno vasco. Guía de evaluación económica en el sector sanitario. Vitoria-Gasteiz: Gobierno Vasco. Departamento de Sanidad. Dirección de planificación y evaluación sanitaria, 1999.
23. Raftery J, Palmer S. Opportunity cost . BMJ 1999; 318: 1551-2.
24. Buxton MJ, Drummond M, Van Hout BA, Prince RL, Sheldon TA, Szucs T, et al. Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life. Health economics 1997; 6: 217-27.
25. Cook J, Drummond M, Heyse JF. Economic endpoints in clinical trials. Statistical methods in medical research. 2004; 13: 157-176.
26. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Izquierdo G, Sánchez-Soliño O, Pérez-Miranda J, Casado MA; Asociación Española de Esclerosis Múltiple. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. Eur J Health Econ. 2006 Sep; 7 Suppl 2: S65-74.
27. Mateo 19. 10-12.
28. Torgerson DJ, Raftery J. Discounting. BMJ 1999; 319: 914-15.
29. Antoñanzas F, Rovira J, Juárez C. El problema de la actualización en la evaluación económica de proyectos sanitarios. Hacienda Pública 1999; 148: 3-25.
30. Drummond M, Sculper M, Torrance G, O'Brien B, Stoddart G. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Cap 5. III Edición. Oxford University Press. Oxford 2005.
31. Pinto-Prades JL, Ortún Rubio V, Puig-Junoy J, El análisis coste efectividad en sanidad. Aten Primaria 2001; 27: 275-8.
32. Robinson R. Economic evaluation and health care: cost-effectiveness analysis? BMJ 1993; 307: 793-5.
33. Schwartz JS. Necessity of using intermediate outcome to proxy long term effects: the example of thrombolytics. Pharmacoeconomics 1995; 7: 7-13.
34. Rovira J, Antoñanzas F. Economic Analysis of Health Technologies and Programmes. A Spanish Proposal for Methodological Standardisation. Pharmacoeconomics 1998; 8(3): 245-252.
35. Prieto L, Sacristán J, Antoñanzas F, Rubio-Terrés C, Pinto JL, Rovira J, por el grupo ECOMED. Análisis coste efectividad en la evalua-

- ción económica de tecnologías sanitarias. *Med Clin (Barc.)* 2004; 122(13): 505-10.
36. Lopez-Casasnovas G, Ortún-Rubio V. *Economía de la salud fundamentos y políticas*. Madrid: Ediciones Encuentro, 1998.
  37. Trueman P, Drummond M, Hutton J. Developing guidance for budget impact analysis. *Pharmacoeconomics* 2001; 19(6): 609-621.
  38. Arenere Mendoza M, Gómez Barrera M, Pecondón Español A, Navarro Aznárez H, Manero Ruiz FJ, Rabanaque MJ. Análisis del coste y la efectividad del tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa en el tratamiento de artritis reumatoide. XXVIII Jornadas de la Asociación de Economía de la Salud. Salamanca. 28-30 mayo 2008.
  39. Trueman P, Drummond M, Hutton J. Developing guidance for budget impact analysis. *Pharmacoeconomics* 2001; 19(6): 609-621.
  40. Commonwealth Department of Human Services and Health. *Guidelines for the pharmaceutical industry on the preparation of submissions to the pharmaceutical benefits advisory committee*. Canberra: Commonwealth Department of Human Services and Health, 1995.
  41. Ontario Ministry of Health. *Ontario guidelines for economic analysis of pharmaceutical products*. Ontario: Ministry of Health, 1994.
  42. NHS Executive *Faster acces to modern treatment. How NICE appraisal will work: a discussion paper*. Leeds: NHS Executice, 1999.
  43. Zieckenfondsraad. *Dutch guidelines for pharmacoeconomic research*. Amsterdam. Zieckenfondsraad, 1999.
  44. Infarmed. *Methodological guidelines for economic evaluation studies of medications*. Lisbon, Portugal: Infarmed, 1999.
  45. Ministry of Social Affairs and Health. *Guidelines for the preparation of an account of health economic aspects [unofficial translation]*. Helsinki: Ministry of Social Affairs and Health, 1999.
  46. Norwegian Medicines Control Authority, Department of Economics. *Norwegian guidelines for pharmacoeconomic analysis in connection with application for reimbursement*. Oslo: Department of Pharmacoeconomics, Norwegian Medicines Control Authority, 1999.
  47. Mason J, Drummond M. Cost effective league tables and priority setting. In: Drummond M, Maynard A, editors. *Purchasing and pro-*

- viding cost effective health care. Edinburg: Churchill Livingstone, 1993: 109-25.
48. Eddy DM, Oregon's methods: did cost-effectiveness analysis fail? JAMA 1991; 266(15): 2135-41.
  49. Standing Medical Advisory Committee. The use of statins. London: Department of Health, 1997.
  50. Freemantle N, Barbour R, Johnson R, et al. The use of statines: a case of misleading priorities? BMJ 1997; 315: 826-8.
  51. Duthie T, Trueman P, McCann C et al. Research into the use of health economics in decision-making in the United Kingdom-phase II: is health economics for good or evil. Health Policy 1999; 46: 143-57.
  52. Brosa M, Gisbert R, Rodríguez JM, Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. Pharmacoconomics – Spanish Research Articles 2005; 2: 64-78.
  53. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins D, Nuijten M, Orlewska E, Trueman P, Watkins J. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices – Budget Impact Analysis. Value Health 2006; 10(5). Disponible en: [http://www.ispor.org/workpaper/budget\\_impact.asp](http://www.ispor.org/workpaper/budget_impact.asp)
  54. Orlewska E, Mierzejewski P. Proposal of Polish guidelines for conducting financial analysis and their comparison to existing guidance on budget impact in other countries. Value in Health 2004; 7: 1-10.
  55. Izuel M, Gómez-Barrera M, Villar I, García-Erce JA, Cuenca J, Rabanaque MJ. Análisis de impacto presupuestario de la implantación de medidas de ahorro de sangre en cirugía de urgencia. Med Clin (Barc). 2007; 128(1): 7-11.
  56. Briggs AH . Handling uncertainty in economic evaluation and presenting the results. En: Drummond M, McGuire A editors. Economic evaluation in health care. Merging theory with practice. New York Oxford University press, 2001; p. 172-213.
  57. Darbá J. La utilización de métodos probabilísticos para la evaluación económica de tecnologías sanitarias. Gac Sanit 2006; 20(1): 74-9.
  58. Briggs AH, Sculper M. Sensivity analysis in economic evaluation: a review of Publisher studies. Health Economics, 1995; 4: 355-371.





