UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
Facultad de Economía, Empresa y Turismo

GRADO EN ECONOMÍA

Precio y valor social de los medicamentos hospitalarios en España para el año 2015.

Trabajo de Final de Grado realizado por:

Diego Antonio Hernández Ronquillo

Trabajo dirigido por:
Beatriz González López-Valcárcel

Firma: Diego Antonio Hernández Ronquillo

Las Palmas de Gran Canaria a 6 de Junio, de 2017.

Índice de Tablas 3
Índice de Gráficos 5
Índice de Siglas y Acrónimos 5
1. Introducción 7
1.1. Los métodos de evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias 9
1.2. El proyecto GENESIS 12
2. Objetivos 13
3. Material y Método 14
3.1 Base de datos 14
3.2 Descripción estadística de datos 16
3.2.1. Análisis univariante 16
3.2.2. Análisis bivariante 17
3.3 Modelos 17
3.3.1. Modelos para coste incremental: Modelo 1 17
3.3.2. Modelos para coste incremental: Modelo 2 18
3.3.3. Modelos par coste incremental: Modelo 3 19
3.3.4. Modelo de inclusión: Modelo 4 19
3.3.5. Análisis de robustez 20
4. Resultados 21
4.1. Descripción estadística 21
4.1.1. Análisis univariante 21
4.1.2. Análisis bivariante 24
4.1.3. Modelos para coste incremental y para Incluir 31
4.1.4. Modelo 1 y su reespecificación según resultados 31
4.1.5. Modelos para coste incremental: Modelo 2 33
4.1.5.1. Robustez del Modelo 2 35
4.1.5.2. Predicción del Modelo 2 37
4.1.6. Modelos para coste incremental: Modelo 3 38
4.1.6.1. Robustez del Modelo 3 41
4.1.6.2. Predicciones del Modelo 3 43
4.1.7. Modelo para inclusión: Modelo 4 44
5. Discusión y conclusiones 46
6. Bibliografía 48

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Coste de varios medicamentos oncológicos en $/AVAC

Tabla 2. Definición de las variables incluidas en la base de datos.

Tabla 3. Estadísticos descriptivos de las variables cuantitativas.

Tabla 4. Frecuencia y número de observaciones de las variables cualitativas.

Tabla 5. Media de coste incremental con y sin placebo.

Tabla 6. Coste Incremental medio por recomendación.

Tabla 7. Coste incremental medio por enfermedad.

Tabla 8. Eficacia de Atripla.

Tabla 9. Resultados en seguridad para Aubagio.

Tabla 10. Eficacia de Cayston para Fibrosis.

Tabla 11. Enbrel para Artritis Psoriásica.

Tabla 12. ANOVA de un factor entre coste incremental y líneas.

Tabla 13. Test chi2 entre Incluir y líneas del fármaco.

Tabla 14. ANOVA un factor entre placebo y coste incremental.

Tabla 15. Test chi2 entre incluir en la guía y placebo.

Tabla 16. Valores y estadístico t de los parámetros estimados. Modelo inicial (Modelo 1).

Tabla 17. Estimadores y estadístico t modelo 2.

Tabla 18. Contraste Breusch Pagan para el modelo 2.

Tabla 19. Outliers detectados: su error estudentizado y valor de las variables de interés. Modelo 2.

Tabla 20. Coste incremental medio de los medicamentos comparados con y sin placebo. Muestra que excluye los outliers.

Tabla 21. Coste incremental medio según decisión. Muestra que excluye los outliers detectado.

Tabla 22. Coste incremental medio, desviación típica, mínimo y máximo. Muestra que excluye los outliers.

Tabla 23. Predicciones con y sin placebo del coste incremental para VIH. Modelo 2.

Tabla 24. Valores reales y predichos del coste incremental medido en euros. Modelo 2.

Tabla 25. Distribución y frecuencia de la normal de DURACION.

Tabla 26. Distribución y frecuencia de la normal de DURACION^2

Tabla 27. Valor de los estimadores y sus estadísticos t. Modelo 3.

Tabla 28. Test de Breush-Paga. Modelo 3.

Tabla 29. Análisis de multicolinealidad. Modelo 3.

Tabla 30. Regla para el FIV

Tabla 31. Predicciones para el modelo 3.

Tabla 32. Valores predichos del coste incremental medido en euros y valores reales. Modelo 3.

Tabla 36. Valores odd ratios y estadísticos t para Incluir sin recomendaciones (=1) versus no incluir. Modelo 4.

Tabla 37. Valores odd ratios y estadísticos t para Incluir con recomendaciones (=2) versus no incluir. Modelo 4.

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. *Niveles de coste incremental según decisión tomada.*

Gráfico 2. *Proporción de enfermedades cuyos medicamentos son incluidos en la guía.*

Gráfico 3. *Proporción de medicamentos con costes altos, medios y bajos por enfermedad.*

Gráfico 4. *Distribución de frecuencias de la variable DURACION y su ajuste a una distribución Normal*

Gráfico 5. *Distribución de frecuencias de la variable DURACION^2 y su ajuste a una distribución Normal*

ÍNDICE DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

EVAC. Esperanza de Vida Ajustada por Calidad

FIV. Factor de Inflación de la Varianza

GENESIS. Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en la Selección de Medicamentos

ACE. Análisis Coste Efectividad

AG. Años Ganados

AVAC. Años de Vida Ajustados por Calidad

AVAD. Años de Vida Ajustados por Discapacidad

CCAA. Comunidades Autónomas

CDF. Cancer Drug Fund

CNMC. Comisión Nacional de los Mercados y la Competencia

EV. Esperanza de Vida

MSSSI. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

NHS. National Health System

NICE. National Institut for Health Care and Excellence

NNT. Número Necesitado de Tratamiento

OMS. Organización Mundial de la Salud

PIB. Producto Interior Bruto

RAR. Reducción Absoluta de Riesgo

RCEI. Ratio Coste Efectividad Incremental

SEFH. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

1. Introducción

La situación actual está claramente influenciada por los últimos coletazos de una de las mayores crisis económicas de la historia. Esto ha provocado que para solucionar el gran déficit público, producido por la disminución de la actividad económica, se haya tenido que recortar en muchos ámbitos del sector público, y uno de ellos es la sanidad.

Según el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) el gasto público en sanidad pasó de los 69.400 millones en 2010 a 61.947 millones en 2014[1], lo que representa un 6,4% y 5,9% del PIB respectivamente. En 2011 y 2012 se produjeron los mayores recortes con una reducción entorno a los 7.000 millones de €. El gasto per cápita también se ha visto afectado lógicamente, sufriendo unos recortes en torno al 20% desde 2009[2]. A esto hemos de añadir los recortes en el número de camas hospitalarias que pasaron de 157.978 en 2010 a 154.333 en 2014, es decir, una disminución del 2,31%. Este descenso es más agudo en las camas que son puestas finalmente en funcionamiento, esta disminución fue del 5,05%[3]. Podemos ver como los recortes son de una cuantía considerable.

Con estos datos vemos lo perentoria que se ha hecho la necesidad de racionalizar las decisiones del gasto público. Estas se han de realizar basándose en los análisis de evaluación económica que son obligatorios en España desde el Real Decreto-Ley 16/2012[4] el cual establece que se ha de usar el análisis de coste-efectividad (ACE) y la evaluación económica para la toma de decisiones sobre la financiación de medicamentos y tecnologías. Gracias a esto el ACE es ya una condición *sine qua non* se pueden tomar decisiones sobre la subvención, tanto de medicinas como de tecnologías relacionada con la salud. Se consigue con esto seguir la estela de países como Suecia, Holanda y el Reino Unido.

---

[1] Lillo Fernández de Cuevas, J. M., Rodríguez Blas, M. C. (2016) *Estadística de gasto sanitario público 2014: Principales resultados*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

[2] Pérez-García, F.; Cucarella-Tormo, V.,Hernández-La Higuera, L. (2015), *Servicios públicos, diferencias territoriales e igualdad de oportunidades*. Bilbao-Madrid: IVIE. Fundación BBVA.

[3] Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Indicadores Hospitalarios. Evolución 2010-2014. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016. https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estHospiInternado/inforAnual/documentos/IndicadoresHospitalarios2010_2014.pdf.

[4] Boletín Oficial del Estado. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. BOE núm. 98 de 24 de abril de 2012.

En relación al Real Decreto mencionado arriba hemos de hacer referencia a la Ley del Medicamento de 1990[5] que estableció que la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud se debía llevar a cabo a través de la financiación selectiva según los recursos disponibles. Esto daba pie a usar la evaluación económica para los medicamentos. Aún así no se usa como requisito indispensable para fijar precios y condiciones de reembolso. A raíz del crecimiento del gasto en medicamentos, tanto en términos absolutos como relativos, diversas Comunidades Autónomas (CCAA) han creado sus propias unidades de evaluación de medicamentos[6], desde los años ochenta hay agencias que evalúan las tecnologías sanitarias pero que siguen sin tener la potestad de tomar decisiones vinculantes para la financiación pública de nuevos medicamentos.

En la práctica los métodos de evaluación económica no se aplican en España. En 2015 la Comisión Nacional de los Mercado y la Competencia (CNMC) publicó un informe[7] acerca del proyecto de Real Decreto en el que se establece la regulación para la financiación y fijación de precios a medicamentos y productos sanitarios[8]. Según este real decreto su primer objetivo es "Establecer los criterios y procedimientos para la adecuada gestión y distribución del Fondo de Garantía Asistencial creado por el Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones". En su informe, la CNMC propone una serie de alternativas, entre ellas está "La generalización de la evaluación económica rigurosa en la toma de decisiones (tanto iniciales como su seguimiento y revisión). En particular debe desarrollarse el principio de coste-efectividad y valorarse la introducción del método de fijación de precios basado en el valor". Por otra parte, aconseja una mayor transparencia, limitando el margen de discrecionalidad de la Administración.

---

[5] Boletín Oficial del Estado. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE núm. 306, de 22 de diciembre de 1990.

[6] Pérez Cañellas, E. (2011) *Las agencias de Evaluación de tecnologías sanitarias en España. Análisis de actividad y situación actual*. Tesina Máster en Administración y Dirección de Servicios Sanitarios XX. Barcelona: Fundación Gaspar Casal y Universidad Pompeu Fabra.

[7] CNMC. Blog (2015) https://blog.cnmc.es/2015/12/01/recomendaciones-de-la-cnmc-para-la-regulacion-de-la-financiacion-y-fijacion-de-precios-de-medicamentos-y-productos-sanitarios/ (consulta 20-05-2017)

[8] Proyecto de Real Decreto, por el que se regula la gestión del Fondo de Garantía Asistencial y se modifica el Real Decreto 1207/2006, de 20 de octubre, por el que se regula la gestión del Fondo de cohesión sanitaria. Proyecto sometido a fase de consulta.

La CNMC no está sola en la lucha por un sistema más eficiente, transparente y justo en cuanto a la toma de decisiones para la financiación de medicamentos y tecnologías sanitarias, también tenemos al Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en la Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria[9]. Este grupo de trabajo, basado en la colaboración voluntaria entre hospitales, analiza con metodología común los precios de los medicamentos hospitalarios en términos de su eficiencia o coste-efectividad, y comparte esa información a través de la la red. Este trabajo de TFG utiliza la base de datos de GENESIS como fuente principal.

1.1. Los métodos de evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias

Los resultados de los estudios de coste-efectividad se presentan en términos del coste incremental por unidad de efectividad en salud ganada de un medicamento o tecnología frente a otro, este último se denomina su comparador. La efectividad se expresa en años de vida ganados (AG), años de vida ajustados por calidad o por discapacidad (AVAC/AVAD), esperanza de vida (EV), esperanza de vida ajustada por calidad (EVAC), muertes evitadas, etc.

El uso de un comparador u otro ha de justificarse de manera pormenorizada[10]; es por ello que debe incluirse en el análisis el o los comparadores de los ensayos clínicos publicados y las alternativas usadas en la práctica en el momento del análisis para esa enfermedad. Entre las alternativas puede estar el "no hacer nada".

La forma en la que se expresan estos resultados ha de hacer posible el uso de los mismos en la práctica clínica habitual, permitiendo a los profesionales sanitarios entender los resultados del análisis, ya que son estos los destinatarios del mismo.

La Ratio de Coste-Efectividad Incremental (RCEI) establece una relación entre el coste incremental y la ganancia clínica incremental. Se usa para comparar los costes por unidad de beneficio que consigue la introducción de un nuevo tratamiento contra el

[9] http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/

[10] Ortega A, Marín R, Fraga MD, López-Briz E, Puigventós F (GENESIS-SEFH) (2016) *Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v 4.0.* Madrid: SEFH (ed.).

tratamiento actual. Para poder compararlos se han de usar las mismas unidades de efectividad. La nueva opción se compara con el método más usado hasta la fecha. A veces, puede ser de ayuda añadir un análisis paralelo con la alternativa de menor coste[11].

La fórmula de la RCEI es la siguiente:

$$Coste\ del\ tratamiento\ actual = C_0$$

$$Coste\ del\ nuevo\ tratamiento = C_1$$

$$Efectividad\ del\ tratamiento\ actual = Ef_0$$

$$Efectividad\ del\ nuevo\ tratamiento = Ef_1$$

$$RCEI = \frac{C_1 - C_0}{Ef_1 - Ef_0} = \frac{Coste\ incremental}{Aumento\ de\ la\ efectividad}$$

Para tomar decisiones hay que establecer un umbral, expresado en €/AVAC o de forma más general en € por unidad de efectividad, de RCEI. Si se sobrepasa dicho umbral, el nuevo tratamiento se considera no coste-efectivo y debería rechazarse. Según la OMS hay tres niveles para ver si un medicamento es coste-efectivo: muy coste-efectivo cuando €/AVAC<PIB per cápita, coste-efectivo cuando PIB<€/AVAC<3*PIB per cápita, y no coste-efectiva cuando 3*PIB<€/AVAC[12] per cápita.

Aunque no hay umbral de RCEI oficial para España se suele emplear el límite de 30.000€/AVAC, pero un estudio reciente llevado a cabo por Laura Vallejo[13] para el MSSSI estableció que se debería emplear un intervalo de 20.000-25.000 euros/AVAC.

---

[11] Puig-Junoy J., Oliva-Moreno J., Trapero-Bertrán M., Abellán-Perpiñán J.M., Brosa-Riestra M. y Servei Català de la Salut (CatSalut) (2014) *Guía y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario de medicamentos en el ámbito del CatSalut. Generalitat de Catalunya.* Barcelona: Departament de Salut. Servei Català de la Salut.

[12] Organización Mundial de la Salud. *Choosing Interventions that are Cost Effective*. http://www.who.int/choice/cn/

[13] Vallejo-Torres L., García-Lorenzo B., Castilla I., Valcárcel Nazco, C., García-Pérez, L., Linertová, R., Serrano Aguilar, P. (2015) *Valor Monetario de un Año deVida Ajustado por Calidad: Estimación empírica del coste de oportunidad en el Sistema Nacional de Salud*. Santa Cruz de Tenerife: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Vemos que esta cifra es la mitad de los 45mil€/AVAC que se han llegado a sugerir[14] y muchísimo menos que los umbrales usados habitualmente[15]. Algunos oncólogos sugieren aumentar el umbral hasta los 100.000 euros/AVAC[16]. En la siguiente tabla vemos como los medicamentos oncológicos pueden estar dentro del rango dado por Laura Vallejo, como es el caso del Lloprost, pero también vemos medicamentos que multiplican por 10 o más ese umbral.

Tabla 1. Coste de varios medicamentos oncológicos en $/AVAC[17].

Medicamento	Coste $/AVAC
Avastin	206.000
Algasidase beta	203.009
Laronidase	334.880
Miglustat	116.800
Lloprost	23.324

Fuente: Dra. Olga Delgado, Publicación de Octubre 2012.

El Reino Unido creó 1999 el Instituto Nacional para la Excelencia Clínica (NICE por sus siglas en inglés) cuyo objetivo era establecer unos criterios sobre la adopción de nuevas tecnologías sanitarias, y aplicarlos mediante recomendaciones normativas de obligado cumplimiento, empleando la efectividad clínica y el ACE. El National Health System (NHS) emplea un umbral de disposición a pagar de 30.000 libras/AVAC. En este dato vemos una de las mayores diferencias con España, el NICE sí emplea un valor oficial para el umbral mientras que España no. El NICE no maneja una única cifra, sino intervalos, e incorpora otros valores además del coste-efectividad[18]. Si la RCEI está por debajo de 20.000 libras se acepta la nueva tecnología; entre 20.000 y 50.000 libras,

[14] De Cock, E., Miravitlles, M., González, 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* 2007;4 (3):97-107.

[15] Oyagüez I., C.Frías, M. Á. Seguí, M. Gómez-Barrera. (2013) Eficiencia de tratamientos oncológicos para tumores sólidos en España. *Farmacia Hospitalaria*.vol.37 no.3; may./jun. 2013.

[16] Redacción Médica: https://www.redaccionmedica.com/noticia/los-oncologos-ven-coste-efectivo-hasta-100-000-euros-por-avac-1905 . 17 de Julio de 2014. [Consulta: 22-02-2017)

[17] Delgado, O. (2012) ¿Es compatible utilizar el modelo Madre para la evaluación de medicamentos huérfanos? Octubre 2012, Bilbao. Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

[18] National Institute for Health and Clinical Excellence. Appraising life-extending, end of life treatments. July 2009. https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag387/resources/appraising-life-extending-end-of-life-treatments-paper2.

conlleva un análisis más exhaustivo (con excepciones), y por último las ratios por encima de 50.000 libras/AVAC implican rechazo de la tecnología en evaluación.

Hemos de mencionar dos problemas relacionados con el uso de los ACE por parte de las empresas farmacéuticas: la publicación de datos para la construcción del umbral de disposición a pagar y las patentes.

Hay un debate en el seno de la comunidad científica dedicada a la economía de salud sobre si es idóneo hacer público el umbral de disposición a pagar por un medicamento por parte del gobierno. El argumento en contra se basa en que las farmacéuticas ofertarán sus medicamentos a precios muy cercanos al umbral de disposición declarado por el gobierno. Con esto consiguen maximizar beneficios, y generan un gasto público ya que en un escenario de incertidumbre, debido a la asimetría en la información sobre los medicamentos, las farmacéuticas pondrían precios menores.

El segundo problema radica en la posición de monopolio que consiguen las empresas tras obtener la patente de un nuevo medicamento. Las patentes son un arma de doble filo ya que por un lado, promueven la investigación y la innovación pero, por otro lado, otorgan a la empresa poseedora de la patente la posibilidad de fijar precios por encima del socialmente deseable, es decir, por encima del umbral de disposición a pagar. Se pueden estudiar alternativas[19] como promover el gasto público en I+D+i para los medicamentos, tasas impositivas más favorables para las farmacéuticas, reducción de la duración de la patente, etc. Pero sería desviarnos del tema principal de este trabajo.

1.2. El proyecto GENESIS

El grupo de trabajo GENESIS[20] se creó dentro de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y en él participan desde el 2006 los coordinadores de los servicios de farmacia de algunos hospitales en España. Para responder a la necesidad de una mayor coordinación interhospitalaria, esta necesidad viene a raíz de la mayor complejidad en la selección de nuevos medicamentos ya que hay que decidir el posicionamiento terapéutico y garantizar su empleo en la indicación clínica y

[19] Gonzalez Lopez-Valcarcel, B. (2016): ¿Qué, para qué y retos de la farmaeconomía en el mundo [y España]?. Programa Experto en Política Sanitaria y Economía de la Salud junio 2016, Mallorca.
[20] http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/index.php?option=com_content&view=article&id=1&Itemid2. Consulta: 12-01-2017)

condiciones apropiadas. Se incorporan los criterios de economía de la salud puesto que estos están estrechamente relacionados con el uso eficiente de los recursos disponibles.

Los objetivos de este grupo son el desarrollo de herramientas y llevar a cabo evaluaciones económicas de calidad y que estas estén disponibles a tiempo. A través de la colaboración inter-hospitalaria pretenden la eficiencia, la calidad, la rapidez y la independencia en la toma de decisiones de nuevos medicamentos.

El grupo GENESIS divide sus objetivos en dos áreas: nivel hospital e instituciones y agentes.

En el primero, quieren sobre todo desarrollar una metodología específica para facilitar la realización de informes de evaluación mediante la aplicación de procesos normalizados y, con el uso continuado de esta metodología, quiere validar su uso comprobando que cubre las necesidades de los diferentes tipos de fármacos, que es reproducible y aplicable.

En el segundo, proponen a la dirección del SEFH medidas y gestiones que ésta pueda realizar en nombre de la sociedad a los profesionales e instituciones que participan en la toma de decisión[21] de la incorporación de un nuevo medicamento.

Su mayor aportación ha sido por una parte la "Guía para la elaboración de la evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos mediante el programa MADRE 4.0"[22] y por otra los más de 900 informes específicos de evaluación de medicamentos disponibles en su web.

2. Objetivos

Tras contextualizar el escenario del trabajo, el objetivo principal es caracterizar las innovaciones médicas hospitalarias en España para determinadas enfermedades(artritis reumatoide y psoriásica, fibrosis quística, enfermedad de Fabry, candidiasis, enfermedad de Crohn, hipercolesterolemia, esclerosis múltiple, hepatitis B y C, VIH,

[21] Los hospitales deciden si comprar o no nuevos medicamentos. El ministerio fija precio y condiciones de financiacion para los de prescripcion ambulatoria, no para los hospitalarios.

[22] Ortega, A., Marín, R., Fraga, M. D., López-Briz, E., Puigventós, F. (GENESIS-SEFH) (2016) *Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v 4.0*. Madrid: SEFH (ed.).

hipertensión pulmonar, poliquistosis renal dominante y síndrome coronario agudo) en términos de su coste incremental, su eficacia o efectividad incremental y su RCEI.

3. Material y método

3.1. Base de datos

Los datos empleados provienen de la página web del grupo GENESIS, al que se ha hecho mención previamente en la introducción. Se han bajado todos los informes publicados y de carácter público relacionados con las enfermedades del estudio: artritis reumatoide, hepatitis C y B, VIH, artritis psoriásica, enfermedad de Fabry, fibrosis quística, candidiasis, hipertensión pulmonar, síndrome coronario agudo, poliquistosis renal dominante, enfermedad de Crohn, esclerósis múltiple e hipercolesterolemia. La elección de esas enfermedades se basó en la necesidad de omitir el cáncer puesto que fue un tema tratado en un TFG del curso pasado. El trabajo en cuestión tenía unas consideraciones especiales pues los fármacos oncológicos reciben un tratamiento especial en el NHS (National Health System) del Reino Unido al tener un fondo adicional separado. El Fondo para Medicamentos contra el Cáncer[23] (CDF por sus siglas en inglés) entró en vigor en 2011. Se creó como fuente de financiación adicional a los aproximadamente 1.600 millones de euros que el NHS gasta anualmente en la provisión de fármacos oncológicos. El objetivo del Fondo era sumar 261 millones de euros anuales a esa cantidad hasta el año 2014 para que los pacientes pudieran acceder a unos medicamentos que de otra manera no podrían tener a su disposición en el sistema público. El grupo GENESIS elabora los informes con una metodología estándar y utilizando el programa Madre 4.0, lo cual nos permite hacer una comparación rigurosa entre fármacos.

Se han seleccionado 57 informes publicados entre 2008 y 2017. Contienen información sobre eficacia de los medicamentos y sus evaluaciones económicas, incluyendo el coste incremental y el coste anual.

De cada informe se extrajeron 21 variables, detalladas en la tabla 2. Algunos informes no incluían todas las variables, por ejemplo el número de camas o el área del hospital ya que el informe lo realizó un grupo de investigadores independientes y no pertenecientes a un hospital en concreto.

[23] https://www.england.nhs.uk/cancer/cdf/ (Consulta: 15-02-2017)

Los datos se metieron en una hoja Excel y posteriormente se leyeron en el software STATA para tratarlos e interpretarlos.

Los datos de eficacia obtenidos no pueden ser comparados debido a la gran variedad de medidas de eficacia recogidas en los informes. Las medidas no eran iguales entre enfermedades, imposibilitando la comparación entre RCEI.

Tabla 2. Definición de las variables incluidas en la base de datos.

Variable	**Descripción**
COMP_MED	Principio activo del medicamento que se evalúa(grupo de tratamiento). Cualitativa
COMP_COMP	Principio activo en el que se basa el medicamento del grupo de control(comparador). Cualitativa
CLASIF_ENF	Las distintas enfermedades del estudio. Variable categórica. Artritis Reumatoide(AR)=1, VIH=2, Hepatitis B=3, Hepatitis C=4, Enfermedad de Crohn=5, Hipertensión pulmonar=6, Esclerosis múltiple=7, Poliquistosis Renal Dominante=8, Síndrome Coronario Agudo=9, Fibrosis Quísticas=10, Hipercolesterolemia=11, Artritis Psoriásica=12, Enfermedad de Fabry=13, Candidiasis=14
LINEAS	Variable dicotómica que vale 0 cuando el medicamento se administra en primera línea y 1 en el resto de los casos.
PLACEBO	Variable dicotómica. Toma valor 1 cuando el comparador es placebo y 0 en caso contrario.
PRECIO	Precio unitario del medicamento (PVL+IVA). Variable cuantitativa. Euros
COST_INCR	Coste incremental anual del nuevo medicamento frente a su comparador. Variable cuantitativa. Euros
COSTE/DIA	Coste diario del nuevo medicamento. Variable cuantitativa. Euros
COSTE/AÑO	Coste anual del Nuevo tratamiento. Variable cuantitativa. Euros
CEI	Coste Eficacia Incremental, se calcula como el coste incremental multiplicado por el NNT.
NNT	Número Necesario a Tratar. Variable cuantitativa que se calcula como 1/RAR, donde RAR es la Reducción Absoluta de Riesgo. El NNT expresa el número de personas que hay que tratar con el medicamento en evaluación para conseguir un éxito terapéutico

	adicional respecto a los que producirían con el comparador.
DURACION	Duración del ensayo clínico. Variable cuantitativa, expresada en días.
POBLACION_HOSP	Población a tratar en el hospital para le enfermedad en cuestión. Variable cuantitativa.
COSTE_HOSP	Coste en el que incurre el hospital por el Nuevo tratamiento. Variable cuantitativa. Coste de total de tratar a todos los pacientes para la enfermedad en cuestión con el medicamento evaluado.
POB_ESP	Población Española que sufre la enfermedad susceptible de ser tratada con el nuevo medicamento. Variable cuantitativa.
NUM_CAMAS	Número de camas instaladas en el hospital. Variable cuantitativa.
INCLUIR	Decisión tomada por el grupo evaluador. 1 si deciden incluir el medicamento, 2 si se incluye con recomendaciones específicas, 3 si no se incluye. Variable categórica.
Medidas de eficacia	Variable categórica que expresa las diferentes medidas de eficacia usadas para evaluar el nuevo tratamiento
Eficacia	Eficacia incremental del Nuevo medicamento. Medida en las unidades descritas en la variable anterior. Variable cuantitativa.
POB_AREA_HOSP	Población que corresponde al hospital. Variable cuantitativa.
TIEMPOPATENTE	Tiempo transcurrido en días desde que se aprobó el medicamento por parte del gobierno hasta que se realizó el informe. Cuantitativa.

3.2. Descripción estadística de datos.

Se ha llevado a cabo un análisis descriptivo de las diferentes variables que componen la base de datos elaborada para este TFG. Se estudiaron las medias, desviaciones típicas, valores máximos y mínimos además de emplear tablas cruzadas y realizar test de independencia entre variables.

3.2.1. Análisis univariante

En este punto haremos un análisis univariante de las variables más importantes de nuestros modelos.

3.2.2.Análisis bivariante

En este apartado realizaremos gráficos comparativos y tablas que representen los tests de chi cuadrado para estudiar la independencia entre variables categóricas y ANOVAs de un factor.

3.3. Modelos

Siguiendo el objetivo de este TFG se estimaron tres modelos con la muestra de las 79 observaciones que contenían toda la información. Se pretende explicar el comportamiento del **coste incremental** de los diferentes tratamientos considerados en este estudio. Aunque en principio habíamos considerado la posibilidad de tomar como variable endógena la eficacia o RCEI, no fue posible ya que había demasiadas medidas distintas de eficacia y por lo tanto los ratios de coste-eficacia incremental de distintos tratamientos no podían compararse entre sí. Asimismo, se estima un modelo de regresión logística multinomial para la decisión de inclusión (variable INCLUIR).

3.3.1. Modelos para Coste Incremental: Modelo 1.

La ecuación 1 estimada es la siguiente:

$$
\begin{aligned}
&COSTE\ INCREMENTAL \\
&\quad = \beta_0 + \beta_1 * LINEAS + \beta_2 * PLACEBO + \beta_3 * PRECIO + \beta_4 * COSTE_{DIA} \\
&\quad + \beta_5 * COSTE_{AÑO} + \beta_6 * DURACION + \beta_7 * POB_{ESP} + \beta_8 \\
&\quad * TIEMPOPATENTE + \beta_9 * VIH + \beta_{10} * HEPATITIS_B + \beta_{13} * HEPATITIS_C \\
&\quad + \beta_{14} * CROHN + \beta_{15} * HIPERTENSIÓN_{PULMONAR} + \beta_{16} \\
&\quad * ESCLEROSIS_{MULTIPLE} + \beta_{17} * POLIQUISTOSIS + \beta_{18} \\
&\quad * S.CORONARIO_{AGUDO} + \beta_{19} * FIBROSIS_{QUISTICA} + \beta_{20} \\
&\quad * HIPERCOLESTEROLEMIA + \beta_{21} * PSORIÁSICA + \beta_{22} * FABRY + \beta_{23} \\
&\quad * CANDIDIASIS
\end{aligned}
$$

Regresión lineal que tiene como variable dependiente el coste incremental anual y como explicativas tenemos tanto variables cuantitativas como dicotómicas todas ellas potencialmente significativas. En primer lugar tenemos la variable LINEAS que indica

si el medicamento es para primera línea (LINEAS=0) o para segunda línea en adelante (LINEAS=1), el uso o no de placebo(PLACEBO), las variables económicas, PRECIOS, COSTE_DIA y COSTE_AÑO, la variable DURACION que expresa en días la duracion del ensayo clínico, la variable POB_ESP que nos indica la población a tratar en España para la enfermedad en cuestión y TIEMPOPATENTE que nos indica el número de días transcurridos desde que se aprobó el medicamento y se realizó el informe. Por otra parte, tenemos una categórica CLASIF_ENF que toma valor 1 para cada enfermedad, artritis reumatoide se omite en el modelo por lo que su efecto está dentro de la constante. Se espera que las variables económicas tengan signo positivo sobre el coste incremental al igual que el placebo ya que al usarlo como comparador significa que no hay otro fármaco disponible. La variable de población a tratar puede tener signo positivo indicando que cuanto mayor sea la población objetivo más caro será el nuevo tratamiento pero se espera que sea negativo lo que significaría que las enfermedades raras son más caras. Un signo positivo en TIEMPOPATENTE indicaría que cuanto más se demore el informe más caro será el nuevo medicamento y éste es el signo que se espera. SI la variable DURACION tuviese signo positivo indicaría que el coste incremental anual aumentaría a medida que aumentan los días empelados para el ensayo clínico.

3.3.2. Modelo para coste incremental: Modelo 2

Estimamos la siguiente ecuación 2:

$$\begin{aligned} LOG_{COST_{INCR}} = {} & \beta_0 + \beta_1 * PLACEBO + \beta_2 * COSTE_{DIA} + \beta_3 * LOG_{DURACION} + \beta_4 * VIH \\ & + \beta_5 * HEPATITIS_B + \beta_6 * HEPATITIS_C + \beta_7 * CROHN + \beta_8 \\ & * HIPERTENSIÓN_{PULMONAR} + \beta_9 * ESCLEROSIS_{MULTIPLE} + \beta_{10} \\ & * POLIQUISTOSIS + \beta_{11} * S.CORONARIO_{AGUDO} + \beta_{12} \\ & * FIBROSIS_{QUISTICA} + \beta_{13} * HIPERCOLESTEROLEMIA + \beta_{14} \\ & * PSORIÁSICA + \beta_{15} * FABRY + \beta_{16} * CANDIDIASIS \end{aligned}$$

La interpretación de los parámetros de éste modelo es análoga al caso del anterior, con la salvedad de que la endógena y una de las explicativas están en forma logarítmica. Tan solo hemos quitado las variables que no eran significativas y alterado la forma funcional para conseguir así que lo sean cuando fue preciso. La interpretación de la explicativa logarítmica sería:

$$\%\Delta COSTINCR = (100 * \beta_3) * COSTEDIA$$

3.3.3. Modelo para coste incremental: Modelo 3

Estimamos una tercera ecuación (ecuación 3):

$$LOG_{COST_{INCR}} = \beta_0 + \beta_1 * PLACEBO + \beta_2 * LOGCOSTE_{DIA} + \beta_3 * DURACION + \beta_4 * DURACION\text{^}2 + \beta_5 * VIH + \beta_6 * HEPATITIS_B + \beta_7 * HEPATITIS_C + \beta_8 * CROHN + \beta_9 * HIPERTENSIÓN_{PULMONAR} + \beta_{10} * ESCLEROSIS_{MULTIPLE} + \beta_{11} * POLIQUISTOSIS + \beta_{12} * S.CORONARIO_{AGUDO} + \beta_{13} * FIBROSIS_{QUISTICA} + \beta_{14} * HIPERCOLESTEROLEMIA + \beta_{15} * PSORIÁSICA + \beta_{16} * FABRY + \beta_{17} * CANDIDIASIS$$

En éste modelo hemos añadido la variable duración dos veces pero una de ellas en forma cuadrática para ver los posibles efectos decrecientes que tiene la duración del ensayo clínico sobre el coste incremental de los medicamentos.

3.3.4. Modelo de inclusión: Modelo 4

Éste es el último modelo estimado, es un modelo logístico multinomial cuya variable endógena es Incluir en la guía, es decir, indicar si los autores del informe recomiendan que ese tratamiento se incluya entre los dispensados en el hospital para la indicación o enfermedad estudiada. Tiene tres categorías: Incluir, incluir con recomendaciones específicas o no incluir:

$$Incluir\ \text{sin}\ recomendaciones : Ln\left(\frac{P_1}{P_3}\right) = Z_1 = \beta_{01} + \beta_{11} * PLACEBO + \beta_{21} * LOG_{PRECIO}$$

$$Incluir\ \text{con}\ recomendaciones : Ln\left(\frac{P_1}{P_3}\right) = Z_2 = \beta_{02} + \beta_{21} * PLACEBO + \beta_{22} * LOG_{PRECIO}$$

En nuestro modelo usamos como base el no incluir el medicamento en la guía.

Los modelos de regresión logística son modelos estadísticos en los que se quiere conocer la relación entre una variable dependiente cualitativa, dicotómica (regresión

logística binomial) o con más de dos categorías (regresión logística multinomial) y variables explicativas independientes, que pueden ser tanto cualitativas como cuantitativas. Si la endógena tuviera más de dos posibles resultados, se realiza una transformación para poderla incluir en el modelo. Ésta transformación consiste en crear varias variables cualitativas dicotómicas, de forma que una de las categorías se tomaría como referencia y cada una de las variables creadas entraría en el modelo de forma individual. En general, si la endógena posee n categorías, tendremos n−1 ecuaciones a estimar.

Denotamos como C el número de categorías de nuestra variable a estimar y {π1,…, πC} las probabilidades de distintas respuestas que cumplen $\sum_c \pi_c = 1$.

En nuestro modelo interpretaremos los odd ratio y ésto se hace usando una de las categorías como base. Supongamos un modelo con 3 posibles resultados: a, b y c. Nuestra categoría base es la respuesta c y por tanto estimamos dos ecuaciones en base a esa categoría:

$$\log\left(\frac{\pi_A}{\pi_C}\right) = \alpha_A + \beta_A * x$$

3.3.5. Análisis de robustez

En este apartado se valora la bondad del ajuste y el posible incumplimiento de las hipótesis clásicas. Para los modelos lineales (1 a 3) veremos si la perturbación tiene varianza constante o por el contrario tiene varianzas distintas. En el segundo caso nuestros estimadores seguirían siendo insesgados pero perderían precisión, es por ello que estudiaremos la posible heterocedasticidad para comprobar que nuestros estimadores poseen varianza mínima. Haremos uso del test de Breusch Pagan.

Además estudiaremos la existencia de posibles *outliers*, los identificaremos e interpretaremos. Para su identificación usaremos los errores estudentizados y usaremos como umbral de observación atípica los valores superiores a dos en valor absoluto.

4. Resultados

4.1. Descripción estadística

4.1.1.Análisis univariante

En las tablas 3 y 4 vemos las estadísticas descriptivas de las variables cuantitativas y cualitativas. Podemos comprobar el número de observaciones por variable, su media y su desviación típica, además del valor mínimo y máximo.

Tabla 3. Estadísticos descriptivos de las variables cuantitativas.

Variable	N	Media	Desviación típica	Máx.	Mín.
COST_INCR	106	24.685,39	103.377,1	747.117	-8.347
COSTE_DIA	106	102,20	160,54	630,14	0,68
COSTE_AÑO	107	38.082,34	151.293,6	1.111.029	208
DURACION	94	288,25	167,15	742	15
POB_ESP	107	170.132,8	328.881,7	1.880.000	200
TIEMPOPATENTE	92	934,65	1.022,67	5.811	20
POB_AREA	44	364.753,1	123.520,1	800.000	39.060
NUM_CAMAS	44	867,68	387,34	1.671	121

El coste incremental medio es de 24.685€ lo que entra en el rango dado por Laura Vallejo *et alii*[24] pero recordemos que ella estableció un intervalo CEI y en nuestro caso no hemos incluido la eficacia. Por lo tanto no se puede comparar.

Las variables Número de Camas y Población del Área tienen un tamaño muestral menor debido a que ciertos informes fueron realizados por asociaciones y no por hospitales en particular.

[24] Vallejo-Torres, L., García-Lorenzo, B., Castilla, I., Valcárcel Nazco, C., García-Pérez, L., Linertová, R., Serrano-Aguilar, P. (2015) *Valor Monetario de un Año de Vida Ajustado por Calidad: Estimación empírica del coste de oportunidad en el Sistema Nacional de Salud*. Santa Cruz de Tenerife: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Tabla 4. Frecuencia y número de observaciones de las variables cualitativas

Variable	N	%
PLACEBO		
Sin placebo	56	52,34
Con placebo	51	47,66
LINEAS		
1a línea	24	22,43
2a en adelante	83	77,57
INCLUIR		
Incluir	37	36,63
Incluir con reco.	46	45,54
No incluir	18	17,82
CLASIF_ENF		
Artritis Reumatoide	14	13,08
VIH	18	16,82
Hepatitis B	3	2,8
Hepatitis C	6	5,61
Enfermedad de Crohn	8	7,48
Hipertensión Pulmonar	3	2,8
Esclerosis múltiple	20	18,69
Poliquistosis Renal Dom.	4	3,74
Síndrome Coronario Agudo	3	2,8
Fibrosis Quística	4	3,74
Hipercolesterolemia	7	6,54
Artritis Psoriásica	12	11,21
Enfermedad de Fabry	1	0,93
Candidiasis	4	3,74

Las enfermedades más repetidas en nuestra muestra son VIH y esclerosis múltiple.

Fijándonos en los comparadores usados para contrastar la eficacia en los ensayos clínicos y el coste incremental, vemos en la *tabla 4* que el 48% de la muestra fue comparada con placebo. En la *tabla 5* vemos que la media del coste incremental frente

a un comparador que no sea placebo es mayor que frente a placebo y esto es ilógico puesto que lo coherente sería que hubiese un mayor coste frente a placebo ya que puede interpretarse de dos maneras: estableciendo una relación con la innovación y el plus que eso puede suponer en el coste incremental. La segunda interpretación puede estar relacionada con la fiabilidad y seguridad de ese medicamento, hemos de tener en cuenta que el placebo no está compuesto por ningún principio activo, es por ello que será más probable que el incremento de la eficacia sea mayor. En nuestro modelo no hemos podido incluir la eficacia ya que, como explicamos anteriormente, tenemos muchas formas de medirla y ninguna común entre todos los fármacos por lo que los RCEI no se pueden comparar.

La *tabla 5* contiene los costes incrementales promedio de los medicamentos evaluados contra placebo y contra otro tratamiento estándar respectivamente. La *tabla 6* compara los costes incrementales medios de los medicamentos que se recomienda incluir en la guía, los que se recomienda no incluir y los sujetos a condiciones.

Tabla 5. Media de coste incremental con y sin placebo.

	MEDIA EN EUROS	
	SIN PLACEBO	**CON PLACEBO**
COST_INCR	30.788,93€	18.103,14€

Tabla 6. Coste Incremental medio por recomendación

RECOMENDACIÓN	**COSTE INCREMENTAL MEDIO (€)**
INCLUIR	8.941,28
INCLUIR CON RECOMENDACIONES	42.604,26
NO INCLUIR	16.935,02

En la línea de lo esperado vemos que el coste incremental medio es mayor si no se incluye que si se incluye pero el valor obtenido en el apartado de recomendaciones difiere de lo esperado pues es el más alto. Esto se puede deber a que a pesar de tener unos costes muy

altos también conllevan una eficacia muy alta y por eso se decidió incluirlo, al igual que en la tabla 5 veremos más adelante la posible existencia de *outliers* que hagan que la media del coste incremental suba.

Tabla 7. Coste incremental medio por enfermedad.

ENFERMEDADES	COSTE INCREMENTAL (€)
AR	10.143,3
VIH	4.255,0
HEPATITIS B	2.856,0
HEPATITIS C	14.288,0
CROHN	12.820,9
HIPERTENSIÓN PULMONAR	22.773,7
ESCLERÓSIS MÚLTIPLE	9.149,5
POLIQUISTOSIS	384.278,4
SÍNDROME CORONARIO AGUDO	191,1
FIBROSIS	67.742,5
HIPERCOLESTEROLEMIA	3.273,2
ARTRITIS PSORIÁSICA	9.202,2
FABRY	-8,0
CANDIDIASIS	2.790,7

En la tabla 7 apreciamos el coste incremental medio por enfermedad. Podemos ver como la Poliquistosis Renal Dominante es la enfermedad más cara con diferencia mientras que la enfermedad de Fabry tiene un coste incremental negativo por lo que el medicamento evaluado es más barato que su comparador (tan solo tenemos una entrada para esa enfermedad).

4.1.2. Análisis bivariante

En las siguientes tablas y gráficos se realizarán asociaciones bivariantes, tablas de contingencia y cruzadas además de test chi cuadrado y análisis de la varianza para determinar la independencia o relación entre variables.

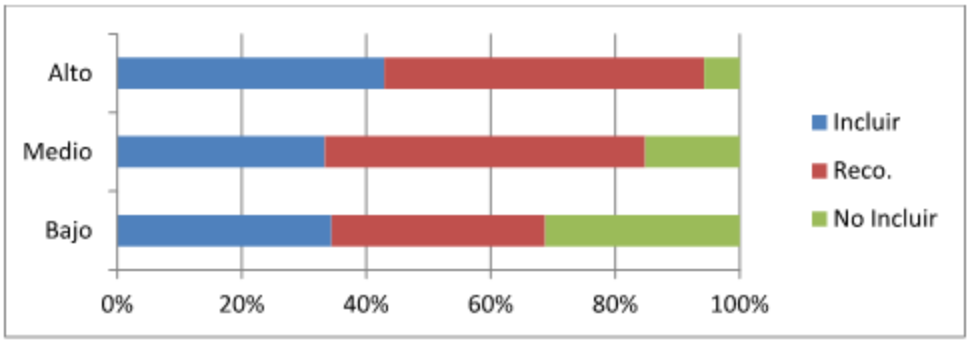
En el gráfico 1 vemos el porcentaje de medicamentos incluidos, incluidos con recomendaciones específicas o que no se incluyen en base a su nivel de coste incremental. Hemos creado una nueva variable categórica que divide la muestra en tres partes: coste incremental bajo, medio y alto. El baremo ha sido:

-Bajo: hasta percentil 33

-Medio: entre percentil 33 y 66

-Alto: percentil 66 a 100

Gráfico 1. Niveles de coste incremental según decisión tomada.



Los resultados obtenidos en Incluir e Incluir con recomendaciones son relevantes pues tanto en coste medio como bajo fueron incluidos el 35% de los medicamentos, pero si nos fijamos en los medicamentos de coste alto la proporción de incluidos es aún mayor y puede tener su razón de ser en la eficacia de los medicamentos en cuestión que, a pesar de tener un coste económico mayor, aportan una mayor eficacia.

El grupo de medicamentos con menor rechazo es el de costes altos, si nos fijamos en el grupo de costes bajos el rechazo es del 35%, la decisión tomada en estos casos pudo deberse a una baja eficacia o fallos en seguridad debido a los efectos adversos del medicamento. Como es el caso del medicamento Atripla usado para trata el VIH, el porcentaje de individuos que obtuvo mejora fue menor que los del tratamiento original. Podemos comprobarlo en la tabla 8 a continuación.

Tabla 8. Eficacia de Atripla.

Resultados			
	EFV/FTC/TDF (Atripla®) N= 203	Permanecieron regimen tratamiento original N=97	Diferencia entre Atripla® y regimen convencional IC 95%
Resultado principal: % de pacientes CV < 200 copias/ml en la semana 48			
Por ITT	200/203 (98,1%)	96/97(98,9%)	-0,5% (-3,2% a 2,2%)
Por protocolo	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (2,4% a 4,2%)

Fuente: Informe GENESIS referido al ensayo clínico de Atripla

En la tabla 9 vemos un ejemplo de un medicamento de coste bajo pero que fue rechazado debido a sus fallos en seguridad. Aubagio es un fármaco empleado para combatir la esclerosis múltiple, sus resultados en eficacia favorecen la decisión de incluirlo en la guía, pero tenía unos problemas en seguridad graves como podemos apreciar en el porcentaje de interrupción por efecto adverso en comparación al placebo.

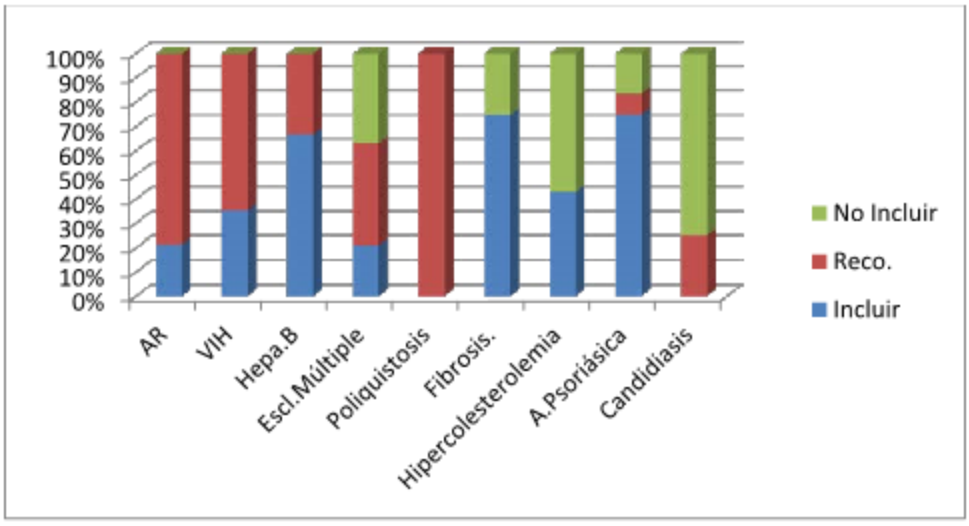
Tabla 9. Resultados en seguridad para Aubagio.

Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Teriflunomida 14mg N (371)	Placebo N(365)	RAR (IC 95%)	P	NNH o NND (IC 95%)
% pacientes con algún efecto adverso	86%	83%		>0,05	
% pacientes con efecto adverso grave	12%	12%		>0,05	
% interrupción por efecto adverso	16%	6%	-10 (-14,42 a -5,58)	<0,05	-10 (-18 a -7)
Muerte	1%	1%		>0,05	

Fuente: Informe GENESIS referido al ensayo clínico de Aubagio.

En el gráfico 2 vemos la proporción de enfermedades cuyos medicamentos son incluidos en la guía con o sin recomendaciones, además de aquellos que no fueron incluidos. Hemos seleccionado las enfermedades con más de tres entradas en nuestra base de datos.

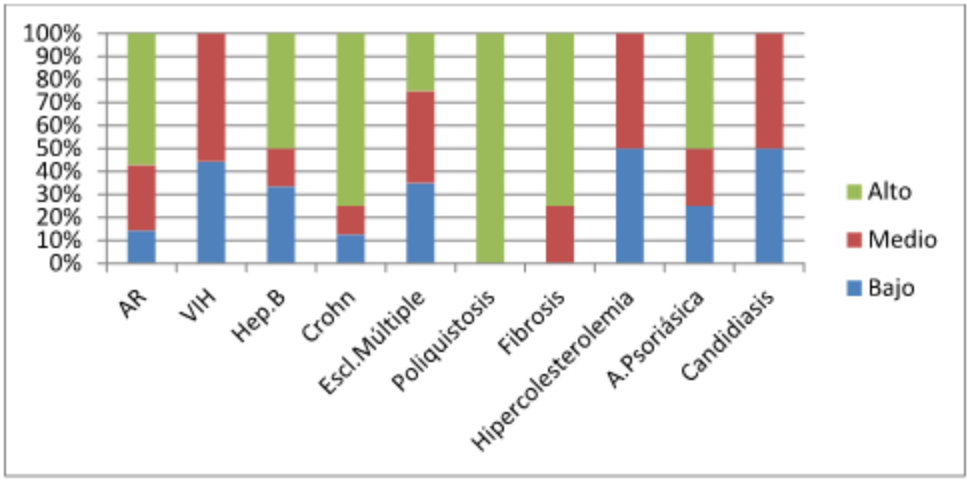
Gráfico 2. Proporción de enfermedades cuyos medicamentos son incluidos en la guía.



Si nos fijamos en las tres enfermedades con mayor presencia en nuestra muestra: VIH, AR y Esclerosis Múltiple, vemos que el porcentaje de inclusión varía entre el 20%(AR) y el 35%(VIH). Las enfermedades con mayor proporción de presencia e inclusión son la Artritis Psoriásica y Fibrosis Quística, que tienen una inclusión del 75% de sus fármacos.

En el gráfico 3 veremos la proporción de medicamentos con costes incrementales bajos, medios y altos según enfermedad.

Gráfico 3. Proporción de medicamentos con costes altos, medios y bajos por enfermedad



Podemos relacionar este gráfico con el 2 ya que vimos cómo el 20% de los medicamentos para AR fueron incluidos y aquí vemos que el 15% tienen costes incrementales bajos lo cual refuerza la decisión tomada en el informe. Si nos fijamos en

ambos gráficos, éste y el anterior, vemos como Poliquistosis Renal Dominante tiene sus cuatro medicamentos incluidos pero con recomendaciones específicas lo cual puede deberse a sus altos costes ya que todos sus medicamentos están en el rango alto de costes incrementales. Dos casos a destacar son los de Fibrosis Quística y Artristis Psoriásica, tienen incluidos el 75% de sus medicamentos pero sólo tienen costes bajos, el 0% y el 25% respectivamente. Los fármacos con costes altos de Fibrosis representan el 75% y en Artritis Psoriásica el 50% pero aún así son las dos enfermedades cuyos medicamentos tienen mayor presencia en el apartado de incluidos y se debe a su alta eficacia, como se ve en las tablas siguientes (tablas 10 y 11), extraídas de los respectivos ensayos clínicos.

Tabla 10. Eficacia de Cayston para Fibrosis.

Variable	Aztreonam N=136	Tobramicina N=132	Diferencia	p
- Número de hospitalizaciones por causa respiratoria	40	58	31%	0.044
- Número de exacerbaciones que requieren antibióticos inhal. o IV	84	121	30.5%	0,044

Fuente: Informe GENESIS sobre la eficacia de Cayston.

Vemos como Aztreonam(nombre comercial Cayston) tiene un 30,5% menos de exacerbaciones que requieren antibióticos, los pacientes de este ensayo clínico fueron tratados previamente con Tobramicina. La N significa el tamaño muestral para cada grupo.

Tabla 11. Eficacia de Enbrel para Artritis Psoriásica

Variable evaluada en el estudio	Etanercept N (104)	Placebo N (101)	RAR (IC95%) Diferencia riesgo absoluto	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal					
-ACR50 semana 12	*38%*	*4%*	*34% (23.9 a 44.1)*	*<0.001*	*3 (2.3 a 4.2)*
-ACR50 semana 24	*37%*	*4%*	*33% (22.9 a 43.0)*	*<0.001*	*3 (2.3 a 4.3)*
Resultados secundarios de interes					
-ACR20 semana 12	*59%*	*15%*	*44% (32.3 a 55.7)*	*<0.001*	*2 (1.8 a 3.1)*
-ACR20 semana 24	*50%*	*13%*	*37% (25.4 a 48.6)*	*<0.001*	*3 (2.1 a 3.9)*

Fuente: Informe GENESIS sobre la eficacia de Enbrel.

En este caso vemos el fármaco Enbrel, empleado para el tratamiento de Artritis Psoriásica. Su eficacia es muy alta como podemos comprobar puesto que tan sólo se necesita tratar a 2-3 pacientes para conseguir un éxito terapéutico adicional frente a placebo.

Las siguientes tablas representan los test de chi cuadrado y ANOVA para estudiar la posible relación entre las variables potencialmente explicativas y el coste incremental y la categórica "Incluir", que son las endógenas de los modelos. El objetivo es ver qué variables son potenciales candidatas a formar parte de nuestros modelos.

Recordemos la hipótesis nula al realizar un test de chi cuadrado:

$$H_0 = Independencia\ entre\ las\ variables$$

El análisis de la varianza permite contrastar la hipótesis nula de que las medias de K poblaciones (K >=2) son iguales, frente a la hipótesis alternativa de que por lo menos una de las poblaciones difiere de las demás en cuanto a su valor esperado.

Empezaremos con el ANOVA para estudiar la relación entre coste incremental y líneas (tabla 12):

Tabla 12. ANOVA de un factor entre coste incremental y líneas.

F	Probabilidad
0,52	0,4731

Vemos que aceptamos Ho al 5%, por lo tanto las distintas líneas del fármaco evaluado no difieren en su coste incremental.

Realizaremos el test de chi cuadrado para Incluir y LINEAS para así ver si líneas, a pesar de no ser candidata para nuestros modelos lineales, puede ser candidata para el modelo multinomial logístico (tabla 13).

Tabla 13. Test chi2 entre Incluir y líneas del fármaco.

Pearson chi2(2)	Probabilidad
4,907	0,086

Líneas no es una candidata potencial para ninguno de nuestros modelos.

A continuación, en la tabla 14 veremos si comparar el medicamento frente a placebo está relacionado con el coste incremental.

Tabla 14. ANOVA un factor entre placebo y coste incremental.

F	Probabilidad
0,40	0,5304

A pesar de que el test muestra que no hay diferencia significativa en el coste incremental medio de los tratamientos comparados con placebo y los comparados con otro medicamento, para nuestros modelos lineales, placebo es una candidata potencial. Lo más probable es que la incluyamos finalmente en el modelo ya que la eficacia es una variable clave a la hora de la toma de decisiones y el aumento de la misma es generalmente mayor cuando se compara frente a placebo que frente a un medicamento.

Por último, en la tabla 15, realizaremos el test de chi cuadrado entre incluir en la guía y el placebo ya que nuestro último modelo tiene como endógena el incluir, incluir con recomendaciones o no incluir en la guía:

Tabla 15. Test chi2 entre incluir en la guía y placebo.

Pearson chi2(2)	Probabilidad
6,0629	0,048

Rechazamos la hipótesis nula de independencia entre variables. Los aumentos en eficacia presentados en los informes son mayores si se compara frente a placebo que si se compara frente a un medicamento y esto puede llevar a incluir PLACEBO dentro de nuestro modelo multinomial logístico ya que los informes realizan un Análisis Coste Eficacia (ACE) y los aumentos de eficacia suelen ser mayores cuando se compara frente a placebo.

4.1.3. Modelos para coste incremental y para Incluir

Como mencionamos anteriormente en el apartado 3 sobre metodología, estimaremos tres modelos. Los dos primeros serán para estudiar el coste incremental y el tercero será un modelo multinomial logístico para explicar los tres tipos de decisiones que se toman en los informes.

4.1.4. Modelo 1 y su reespecificación según resultados

Los valores de los estimadores de la ecuación 1 están en la tabla 16. Vemos que todas nuestras variables son significativas, dos de ellas al 10% pero observamos un R cuadrado del 99% por lo que sospechamos que debe haber problemas de multicolinealidad, es por ello que pasamos a estudiar la correlación entre las variables. Obtenemos una correlación del 98% entre coste incremental y coste anual, por lo que eliminamos coste anual.

Realizamos una vez más la regresión pero sin COSTEAÑO y obtenemos que solo placebo es significativa pero negativa lo cual no tiene sentido ya que el coste incremental debería ser mayor al comparar un fármaco frente a placebo puesto que no suele haber otro comparador. Vemos que la variable LINEAS tiene una probabilidad muy alta y pasamos a eliminarla.

Estimamos nuestra regresión una vez más y ahora PLACEBO y POB_ESP son las únicas significativas al 5 y 10 por ciento respectivamente. Tanto TIEMPOPATENTE como PRECIO tienen probabilidades muy altas pero nos decantamos por eliminar TIEMPOPATENTE ya que PRECIO es una variable económica y creemos que puede ser relevante.

Tras esto volvemos a estimar y definitivamente quitamos la variable PRECIO y ésta vez cambiamos la forma funcional de duración y de la endógena ya que salvo esta variable el resto son significativas. Con esto conseguimos que el logaritmo de DURACION sea significativo y finalmente nos queda la variable POB_ESP como única no significativa y cambiamos su forma funcional también a logaritmo pero sigue sin ser significativa por lo que finalmente la eliminaremos del modelo.

Tabla 16. Valores y estadístico t de los parámetros estimados. Modelo inicial (Modelo 1)

Endógena	**COST_INCR**
Exógenas	**Coeficientes** **(t-statistic)**
LINEAS	-1.487,093 (-1,57)
PLACEBO	10.577,89 (12,05)
PRECIO	-1,2136 (-3,21)
COSTEDIA	-16,9322 (-3,83)
COSTEAÑO	0,67733 (256,65)
POB_ESP	-0,06397 (-5,26)
DURACION	6,728 (1,67)
TIEMPOPATENTE	1,8468 (4,96)
VIH	-7.017,667 (-3,64)
HEPATITIS B	115.203 (5,58)
HEPATITIS C	24.575,92 (3,23)
CROHN	-4.184,97 (-2,07)
HIPERTENSIÓN PULMONAR	5.269,644 (1,14)
ESCLERÓSIS MÚLTIPLE	7.969,54 (-3,80)
POLIQUISTOSIS	-5.616,126 (-1,81)
SINDROME CORONARIO AGUDO	-1.870,69

	(-0,55)
FIBROSIS	-3.264,166 (-1,64)
HIPERCOLESTEROLEMIA	4.127,64 (2,11)
ARTRITIS PSORIÁSICA	-7.098,981 (-3,86)
FABRY	
CANDIDIASIS	
CONSTANTE	4.685,246 (1,94)
R2	0,99
N	79

En la línea de lo esperado el placebo es significativo y positivo por lo que comparar frente a placebo conlleva un coste incremental superior. Por otro lado, el estimador de la poliquistosis es negativo pero si volvemos a la tabla 7 veríamos que el coste incremental medio de esta enfermedad es el más alto. Hemos de recordar que este modelo es el inicial y por lo tanto los valores aquí dados no son los definitivos.

4.1.5. Modelo para coste incremental: Modelo 2

En el modelo 2 hemos suprimido las variables no significativas del modelo 1 y cambiado la forma funcional de la endógena y de una explicativa para así conseguir que fuesen significativas tanto la constante como la variable explicativa que luego fue transformada.

En la tabla 17 tenemos los valores de los estimadores y sus estadísticos t de la ecuación 2. En este caso tenemos todos nuestros parámetros significativos pero solo tres enfermedades son significativas. Por otro lado, la bondad del ajuste ha disminuido hasta el 53% debido a la corrección en multicolinealidad que teníamos en el modelo 1.

En el modelo 2 vemos que de media, los fármacos comparados frente a placebo tienen de media un coste incremental anual 5 veces mayor que los fármacos que son

comparados frente a un tratamiento estándar a igualdad del resto de explicativas.

$$\text{Coste placebo/coste no placebo} = \exp(1{,}65) = 5{,}2$$

Por cada aumento del coste diario de un € el coste incremental aumentaría un 0,28%, en el caso de la duración del ensayo clínico un aumento del 1% de la duración del ensayo provocaría un aumento del coste incremental del 0,85%.

Ahora fijémonos en el caso de la poliquistosis, su estimador es igual a 2,487 y por lo tanto es la enfermedad más cara lo que reafirma lo obtenido en la tabla 7.

Tabla 17. Valores y estadístico t de los parámetros estimados. Modelo 2.

Endógena	**LOG_COST_INCR**
Exógenas	**Coeficientes (estadísticos t)**
PLACEBO	1,6585 (5,52)
COSTEDIA	0,00284 (2,16)
LOG_DURACION	0,8553 (3,13)
VIH	-1,306 (-2,85)
HEPATITIS B	0,2611 (0,30)
HEPATITIS C	-0,4218 (-0,56)
CROHN	0,7714 (1,27)
HIPERTENSIÓN PULMONAR	0,3891 (0,31)
ESCLERÓSIS MÚLTIPLE	-0,2437 (-0,52)
POLIQUISTOSIS RENAL DOMINANTE	2,4878 (3,61)
SÍNDROME CORONARIO AGUDO	-3,77

	(-3,19)
FIBROSIS QUÍSTICA	0,3888 (0,57)
HIPERCOLESTEROLEMIA	-0,032 (-0,05)
ARTRITIS PSORIÁSICA	0,2567 (0,54)
CANDIDIASIS	1,407 (1,32)
CONSTANTE	3,063 (1,98)
N	87
R2	0,536

4.1.5.1. Robustez del modelo 2

En este apartado evaluaremos la validez del modelo obtenido. Como dijimos en el apartado de metodología evaluaremos la heterocedasticidad del modelo y buscaremos la existencia de *outliers* que pudiesen modificar los resultados obtenidos.

Empezaremos recordando las hipótesis del test de Breusch-Pagan de heterocedasticidad que el que utilizaremos a continuación:

$$H_o = Varianza\ constante$$

$$H_1 = Varianzas\ distintas$$

En nuestro caso sigue una chi cuadrado con un grado de libertad. Vemos el resultado en la tabla 18 a continuación.

Tabla 18. Contraste Breusch Pagan para el modelo 2.

Estadístico Chi cuadrado(1)	0,32
Probabilidad	0,5729

Como podemos apreciar nuestro modelo cumple la hipótesis nula de varianzas de los errores constantes también llamada hipótesis de homocedasticidad y por lo tanto no tenemos que realizar cambios.

Aún así estudiaremos la existencia de *outliers* puesto que los resultados obtenidos en las tablas 5 y 6 no son consecuentes con lo esperado. Como dijimos en el apartado de metodología la regla de exclusión serán aquellas observaciones con residuos estudentizados mayores que dos en valor absoluto y luego realizaremos una vez más el análisis estadístico llevado a cabo en las tablas 5 y 6. Vemos esto recogido en la tabla 19 a continuación.

Tabla 19. Outliers detectados: su error estudentizado y valor de las variables de interés. Modelo 2.

MEDICAMENTO	ENFERMEDAD	PLACEBO	COSTE_INCR	INCLUIR	ERROR
Atripla	VIH	0	40	2	-3,14
Jinarc	Poliquistosis	0	747.117	2	2,71
Jinarc	Poliquistosis	0	747.117	2	2,71
Atripla	VIH	0	40	2	-3,14

A pesar de no ser las dos entradas con mayor error, destacamos los dos ensayos del medicamento llamado Jinarc, que están destinados a tratar la poliquistosis puesto que tienen un coste incremental muy alto y no están comparados frente a placebo. Recordemos una vez más lo obtenido en las tablas 5 y 6, y volvemos a calcular en las tablas 20 y 21 excluyendo los *outliers* detectados.

Tabla 20. Coste incremental medio medido en € de los medicamentos comparados con y sin placebo. Muestra que excluye los outliers.

CON PLACEBO	SIN PLACEBO
18.103,14	3.757,68

Ahora sí vemos como el coste incremental medio para los medicamentos comparados frente a placebo es mayor y se debe a que, como dijimos anteriormente, el placebo no tiene un principio activo y además si se usa es porque no hay posibilidad de usar otro

fármaco. Por otro lado, la diferencia que hay entre estos dos valores se considera una prima a la innovación.

Tabla 21. Coste incremental medio según decisión. Muestra que excluye los outliers

	COSTE INCREMENTAL
INCLUIR	8.941,28
INCLUIR CON RECOMENDACIONES	10.580,95
NO INCLUIR	16 .935,02

Como ya pasó con la tabla 20 ahora tenemos un resultado más coherente ya que el coste incremental medio sube a medida que se cambia a recomendaciones y todavía más si se pasa a no incluir el medicamento. Este cambio se debe a que los dos medicamentos excluídos tenían como decisión el incluir con recomendaciones.

Ahora pasaremos a calcular el coste incremental medio total de la muestra tras eliminar los *outliers*, que se ha visto modificado considerablemente (tabla 22).

Tabla 22. Coste incremental medio, desviación típica, mínimo y máximo en €. Muestra que excluye los outliers.

Media	**Desv.Típica**	**Mínimo**	**Máximo**
10.792,47	23.776,76	-8.347	230.000

Vemos como el coste incremental medio ahora es menos de la mitad que el que obtuvimos en la tabla 3.

4.1.5.2. Predicción del modelo 2

En este apartado realizaremos varias predicciones para el logaritmo del coste incremental. Pondremos distintas condiciones en el placebo y cogeremos el VIH ya que es significativa, tras esto veremos cómo varía el coste incremental cuando usamos placebo frente a no usarlo y además compararemos las estimaciones con los datos reales.

Tabla 23. Predicciones con y sin placebo del coste incremental para VIH. Modelo 2.

	Predicción del coste incremental en €	
ENFERMEDAD	**PLACEBO=0**	**PLACEBO=1**
VIH	898,79	4.577,49

Como explicamos anteriormente, vemos como el coste incremental anual medido en euros es mayor cuando se usa el placebo como comparador.

Ahora veremos como de fieles son nuestras predicciones en comparación con la realidad. Hemos seleccionado tres de las predicciones hechas frente a placebo con VIH como enfermedad.

Tabla 24. Valores reales y predichos del coste incremental medido en euros. Modelo 2.

Medicamento	Valor real	Valor predicho
Intelence	5.431,66	4.605,16
Intelence	4.817,45	4.577,49
Intelence	4.865,87	4.582,51

4.1.6. Modelo para coste incremental: Modelo 3

Para la siguiente regresión hemos cambiado la forma funcional de la variable DURACION y hemos añadido además ésta misma variable en forma cuadrática para ver si hay rendimientos decrecientes.

En el modelo añadimos duración al cuadrado pero tuvimos que cambiar la forma funcional de la variable COSTEDIA a logarítmica para que fuese significativa.

Al igual que para el modelo 2, la variable PLACEBO es positiva indicando que los medicamentos comparados frente a placebo tienen un coste incremental mayor. El estimador en este caso es de 1,788 mientras que antes era de 1,658.

$$\text{Coste placebo/coste no placebo} = \exp(1{,}788) = 5{,}98$$

La variable de coste día es positiva y significativa con un estimador igual a 0,718 lo que indica que un aumento de un 1% en el coste diario del tratamiento provoca un aumento del 0,718% en el coste incremental anual.

Ahora la variable DURACION está en forma lineal y un día más de ensayo clínico conlleva un aumento 0,9% del coste incremental. Lo interesante viene con la forma cuadrática de la variable DURACION ya que si nos fijamos vemos que el parámetro es negativo y significativo indicando que los aumentos en el coste incremental, debido a aumentos en la duración de los ensayos clínicos, son cada vez menores. Si observamos las distribuciones de DURACION y DURACION^2 (gráficos 4 y 5) vemos que ambas tienen colas de izquierda. En el caso de DURACION^2 es más acentuado puesto que hemos elevado al cuadrado los valores y la mayoría se agrupan entre 0 y 200.000 de ahí que luego haya incrementos cada vez menores a partir de los 400 días en el coste incremental.

Gráfico 4. Distribución de frecuencias de la variable DURACION y su ajuste a una distribución normal.

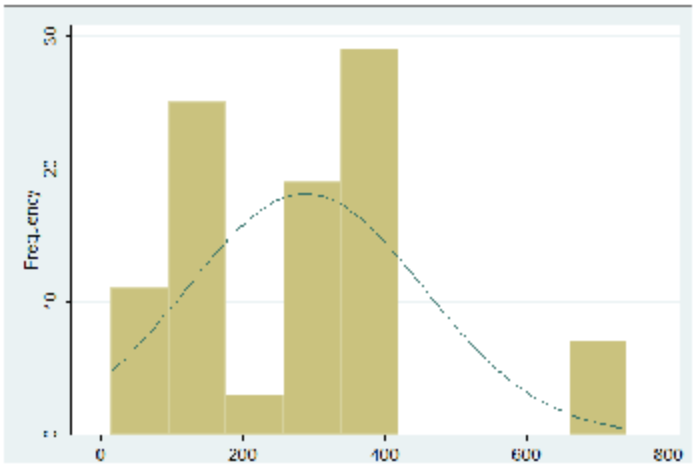
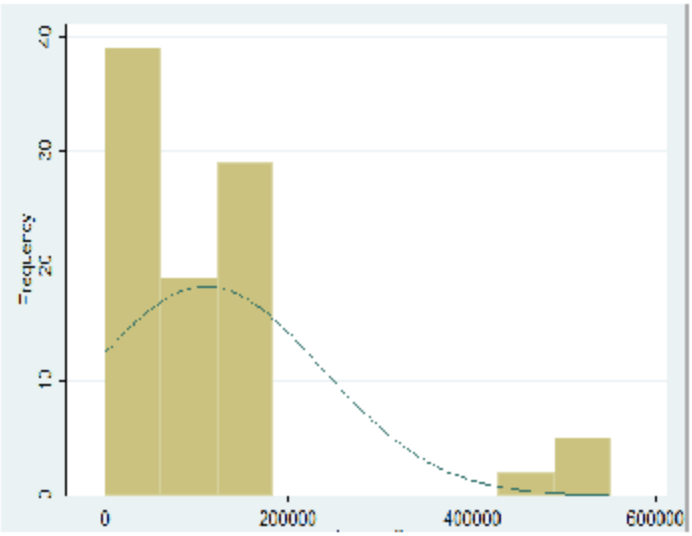


Gráfico 5. Distribución de frecuencias de la variable DURACION^2 y su ajuste a una distribución Normal.



En la tabla 25 podemos ver los valores de los estimadores y sus estadísticos t para la ecuación número 3.

Tabla 25. Valores y estadístico t de los parámetros estimados. Modelo 3.

Endógena	**LOG_COST_INCR**
Exógenas	**Coeficientes (estadístico t)**
PLACEBO	1,788956 (6,12)
LOG_COSTE_DIA	0,7188157 (3,38)
DURACION	0,0085991 (2,95)
DURACIÓN^2	-7,84E-06 (-2,28)
VIH	-1,0238 (-2,18)
HEPATITIS B	0,8446

	(0,96)
HEPATITIS C	-0,9501 (-1,31)
CROHN	-0,0484 (-0,08)
HIPERTENSIÓN PULMONAR	0,1214 (0,09)
ESCLERÓSIS MÚLTIPLE	-0,2795 (-0,58)
POLIQUISTOSIS RENAL DOMINANTE	1,8303 (2,6)
SÍNDROME CORONARIO AGUDO	-1,1023 (-0,78)
FIBROSIS QUÍSTICA	0,2181 (0,34)
HIPERCOLESTEROLEMIA	0,7368 (1,05)
ARTRITIS PSORIÁSICA	0,1616 (0,35)
FABRY	--
CANDIDIASIS	-0,109 (-0,12)
N	87
R2	0,573

4.1.6.1. Robustez del modelo 3

Al igual que para el modelo 2 realizaremos un análisis de robustez. Primero haremos el test de Breush-Pagan (tabla 26) para ver si nuestro modelo es homocedástico, tras eso pondremos en la tabla 26 el análisis de multicolinealidad mediante el factor de inflación de la varianza (FIV).

En la tabla 26 vemos los resultados del test de Breush-Pagan.

Tabla 26. Test de Breush-Pagan. Modelo 3.

Estadístico chi cuadrado	0,62
Probabilidad	0,4318

Vemos como nuestro modelo cumple el supuesto de homocedasticidad por lo tanto las varianzas de los errores son constantes.

Tras realizar este test veremos si hay multicolinealidad entre las variables mediante el FIV (tabla 27).

Tabla 27. Análisis de multicolinealidad. Modelo 3.

Variables	**Factor de Inflación de la Varianza (FIV)**
PLACEBO	1,63
LOG_COSTE_DIA	4,6
DURACION	18,79
DURACION^2	15,28
VIH	2,44
HEPATITS B	1,35
HEPATITIS C	2,19
CROHN	2,09
HIPERTENSIÓN PULMONAR	1,51
ESCLERÓSIS MÚLTIPLE	3,03
POLIQUISTOSIS RENAL DOMINANTE	1,68
SÍNDROME CORONARIO AGUDO	1,76
FIBROSIS QUÍSTICA	1,41
HIPERCOLESTELOREMIA	1,67
ARTRITIS PSORIÁSICA	1,67
CANDIDIASIS	2,31
MEDIA TOTAL	3,96

En la tabla 28 veremos la regla de análisis de la multicolinealidad para el FIV.

Tabla 28. Regla para el FIV

	Coeficientes
FIV=1	No hay correlación
1<FIV<5	Hay cierta correlación
FIV>10	Alta correlación

Este análisis mide cuanto ha sido inflada la varianza de los coeficientes de regresión, en comparación con un contexto en el que las variables que predicen no están linealmente relacionadas.

Siguiendo la regla de la tabla 33 vemos en la tabla 32 que las variables DURACION y DURACION2 tienen una alta correlación pero esto es normal puesto que ambas son la misma variable solo que una en forma cuadrática. Por otro lado, podemos apreciar como la variable COSTEDIA en forma logarítmica tiene cierta correlación con las demás explicativas. En cuanto a las enfermedades, en general el valor del FIV para todas ellas no es muy alto siendo el mayor el de esclerosis múltiple (3,03) el resto está por debajo de 2,5.

4.1.6.2. Predicciones del modelo 3

Al igual que para el modelo 2, realizaremos varias predicciones (tabla 29). Miraremos los valores obtenidos con y sin placebo para VIH y compararemos con los valores reales obtenidos. Hemos mantenido el VIH como enfermedad de referencia puesto que es significativa en ambos modelos.

Tabla 29. Predicciones para el modelo 3.

	COSTE INCREMENTAL EN EUROS	
ENFERMEDAD	**SIN PLACEBO**	**CON PLACEBO**
VIH	1.274,11	6.310,69

Al igual que para la predicción del modelo 2 vemos con el coste incremental de los medicamentos comparados frente a placebo es mayor que aquellos que se comparan frente a otro fármaco.

Tabla 30. Valores predichos del coste incremental medido en euros y valores reales. Modelo 3.

Medicamento	Valor real	Valor predicho
Edurant	2.751,77	2.582,91
Intelence	4.817,45	4.310,78

4.1.7. Modelo para inclusión: Modelo 4

El último modelo es el que explica la decisión de incluir o no, y en el primer caso con o restricciones (categorías 1 y 2 respectivamente), el medicamento en la lista de los que se dispensan en el hospital. La categoría de referencia (3) es no incluir. Recordemos que es un modelo de regresión logística multinomial:

$$Incluir\ \text{sin}\ recomendaciones\text{: } Ln(\frac{p_1}{p_3}) = Z_1 = \beta_{01} + \beta_{11} * PLACEBO + \beta_{21} * LOG_{PRECIO}$$

$$Incluir\ \text{con}\ recomendaciones\text{: } Ln(\frac{P_2}{p_3}) = Z_2 = \beta_{02} + \beta_{12} * PLACEBO + \beta_{22} * LOG_{PRECIO}$$

Para llegar a este modelo partimos de uno inicial que además de las variables explicativas PLACEBO y LOG(PRECIO) contiene LINEAS, DURACION, COSTE INCREMENTAL, COSTE DIA Y POBLACION ESPAÑOLA.

Lo primero que hicimos fue eliminar la variable LINEAS ya que su estadístico t era muy cercano a 0 y en la tabla 13 habíamos visto que aceptamos la hipótesis nula de independencia entre variables.

Realizamos el test de independencia a través de un ANOVA de un factor para DURACION e Incluir y aceptamos la hipótesis nula de independencia por lo que eliminamos la variable DURACION.

Análogamente para POB_ESP e Incluir, pasamos a eliminar POB_ESP.

COSTEDIA y COSTE_INCR son eliminadas debido a que no son significativas.

Al final tenemos PLACEBO y PRECIO pero al no ser significativa la constante pasamos a cambiar la forma logarítmica de PRECIO y así conseguimos el modelo final y que todas las variables sean significativas al 5%.

Los valores de los *odd ratio* y los estadísticos t se recogen en las tablas 31 y 32.

Tabla 31. Valores odd ratios y estadísticos t para Incluir sin recomendaciones (=1) versus no incluir. Modelo 4.

Endógena	**Incluir sin recomendaciones**
Exógenas	**Coeficientes (estadístico t)**
PLACEBO	9,52 (2,78)
LOG_PRECIO	1,85 (2,99)
CONSTANTE	0,042 (-2,66)
N	98
Pseudo R2	0,09

Tabla 32. Valores odd ratios y estadísticos t para Incluir con recomendaciones (=2) versus no incluir. Modelo 4.

Endógena	**Incluir con recomendaciones**
Exógenas	**Coeficientes (estadísticos t)**
PLACEBO	9,49 (2,85)
LOG_PRECIO	1,71 (2,71)
CONSTANTE	0,08 (-2,25)

N	98
Pseudo R2	0,09

Viendo los resultados obtenidos en las tablas anteriores podemos afirmar que el uso del placebo como comparador aumenta mucho la probabilidad de incluir el medicamento, tanto con excepciones como sin excepciones. El uso de placebo provoca que la probabilidad de incluir el fármaco sea 9,52 veces mayor frente a no incluirlo.

Ahora para calcular el efecto del logaritmo del precio en incluir e incluir con recomendaciones usaremos el *Partial Effect on the Average* (PEA) que expresa el cambio en la probabilidad de incluir en las guías si el precio aumenta un 1%. Ese cambio varía entre observaciones, y se ha calculado para el tratamiento promedio en las demás exógenas (en este caso, placebo). El resultado obtenido para Incluir es de 0,04 pero no es un efecto significativo al tener una probabilidad de 18,7%.

Para el efecto del PLACEBO también calculamos el PEA y obtenemos 0,09 para incluir sin recomendaciones y 0,11 para incluir con recomendaciones indicando que el uso de placebo aumenta más la probabilidad de incluir el fármaco con recomendaciones que sin recomendaciones, ambos efectos no son significativos, pero lo extraño es que el valor del PEA para incluir sin recomendaciones es menor que para incluir con recomendaciones y esto choca con lo obtenido anteriormente en la regresión. Hemos de recordar que el PEA en una dicotómica es la diferencia en la probabilidad para cuando esa variable, en este caso placebo, vale 0 y cuando vale 1.

5. Discusión y conclusiones

Uno de los problemas del sistema sanitario español radica en su falta de implementación de un análisis coste-efectividad como se realiza en Reino Unido y en otros países. Si bien es verdad que España ha ido poco a poco acercándose al uso del mismo aún nos queda camino para poder compararnos con Reino Unido o Canadá.

En estos países el ACE (análisis coste efectividad) es algo intrínseco a sus sistemas sanitarios puesto que sus sociedades aceptaron la evidencia de que se necesitaba una transición hacia sistemas que maximizacen la eficiencia de los recursos disponibles. En España se ha ido dando prioridad a la evaluación de tecnologías sanitarias para apoyar las decisiones clínicas, pero esto no se ha aplicado completamente lo que nos lleva a

decisiones que no son costo-efectivas. Estas decisiones han sido aún más importantes estos últimos años debido a los efectos devastadores de la crisis que empezó en 2008 y lo vemos reflejado en los recortes que ha sufrido el sistema sanitario.

Este TFG ha querido caracterizar las tecnologías sanitarias usando un ratio coste efectividad incremental (RCEI) pero debido a la gran variedad de métodos de eficacia no se han podido comparar los RCEI entre sí. Sin embargo, sí hemos podido estudiar las decisiones adoptadas en los informes y ver que estaban claramente influenciadas por la eficacia del nuevo fármaco o por sus problemas en seguridad. Esto quiere decir que no había un patrón fijo en la toma de decisiones puesto que fármacos con costes incrementales altos podían ser incluidos y fármacos con costes incrementales bajos podían ser excluidos. Todos estos elementos: eficacia, toxicidad y paliación de los síntomas, se pueden combinar en una puntuación denominada beneficio neto en salud (BNS o NHB por sus siglas en inglés) según la Sociedad Americana de Oncología Clínica[25]. El peso de cada elemento puede ser modificado por los pacientes dependiendo de sus preferencias personales y además se le muestran los costes en los que se incurren con el uso de la nueva tecnología para así conseguir que sea consciente del impacto financiero.

Por último, si se quiere acabar con las pérdidas de eficiencia en el sistema sanitario español se debe establecer un umbral de referencia y usarlo. Debe estar adaptado a las características propias de España y dejar claro las excepciones que se permiten para aceptar medicamentos caros ya sea por ser una enfermedad rara o un tratamiento paliativo. El análisis económico de los medicamentos hospitalarios debería girar en torno a ese umbral en pos de unas mejoras en eficiencia que, en otro caso, no serían posibles.

[25] Lowell E. Schnipper, Nancy E. Davidson, Dana S.Wollins, DouglasW. Blayney, Adam P. Dicker, Patricia A. Ganz, ... and Richard L. Schilsky (2016) Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. *Journal of Clinical Oncology*. Vol. 34, nº 24, agosto.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Boletín Oficial del Estado. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE núm. 306, de 22 de diciembre de 1990.
- Boletín Oficial del Estado. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. BOE núm. 98 de 24 de abril de 2012
- De Cock, E., Miravitlles, M., González, 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* 2007;4(3): 97-107.
- Delgado, Olga (2012) ¿Es compatible utilizar el modelo Madre para la evaluación de medicamentos huérfanos? Bilbao: Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia hospitalaria, octubre 2012.
- GENESIS: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/
- González López-Valcárcel, B. (2016) ¿Qué, para qué y retos de la farmaeconomía en el mundo [y España]? Junio 2016. Programa Experto en Política Sanitaria y Economía de la Salud. Mallorca (no publicado).
- http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/index.php?option=com_content&view=article&id=1&Itemid2
- NHS England Cancer Drugs Fund Team. Appraisal and Funding of Cancer Drugs from July 2016 (including the new Cancer Drugs Fund) - A new deal for patients, taxpayers and industry. July 2016. https://www.england.nhs.uk/cancer/cdf/
- https://www.redaccionmedica.com/noticia/los-oncologos-ven-coste-efectivo-hasta-100-000-euros-por-avac-1905
- Lillo Fernández de Cuevas, J. M., Rodríguez Blas, M. C. (2016) *Estadística de gasto sanitario público 2014: Principales resultados*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Appraising life-extending, end of life treatments. July 2009. https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag387/resources/appraising-life-extending-end-of-life-treatments-paper2
- Organización Mundial de la Salud. Choosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE). http://www.who.int/coice/en
- Ortega, A., Marín, R., Fraga, M.D., López-Briz, E., Puigventós, F. (2016) *(GENESIS-SEFH). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v 4.0.* Madrid: SEFH (ed.)
- Oyagüez, I., Frías, C., Seguí, M. A., Gómez-Barrera, M. (2913) Eficiencia de tratamientos oncológicos para tumores sólidos en España. *Farmacia Hospitalaria.* vol.37 nº3; may./jun.

- Pérez Cañellas, E. (2011) *Las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias en España*. Análisis de actividad y situación actual (Tesina Máster en Administración y Dirección de Servicios Sanitarios XX Edición) Barcelona: Fundación Gaspar Casal-Universidad Pompeu Fabra.

- Pérez-García, F., Cucarella-Tormo, V., y Hernández-La Higuera, L. (2015), *Servicios públicos, diferencias territoriales e igualdad de oportunidades*, Bilbao-Madrid: IVIE Fundación BBVA.

- Proyecto de Real Decreto 2015, por el que se regula la gestión del Fondo de Garantía Asistencial y se modifica el Real Decreto 1207/2006, de 20 de octubre, por el que se regula la gestión del Fondo de cohesión sanitaria.

- Puig-Junoy, J., Oliva-Moreno, J., Trapero-Bertrán, M., Abellán-Perpiñán, J.M., Brosa-Riestra, M. y Servei Català de la Salut (CatSalut). (2014) *Guía y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario de medicamentos en el ámbito del CatSalut*. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Servei Català de la Salut.

- Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación Indicadores Hospitalarios. Evolución 2010-2014. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016. https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estHospiInternado/inforAnual/documentos/IndicadoresHospitalarios2010_2014.pdf.

- Lowell E. Schnipper, Nancy E. Davidson, Dana S.Wollins, DouglasW. Blayney, Adam P. Dicker, Patricia A. Ganz, ... and Richard L. Schilsky (2016) Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. *Journal of Clinical Oncology*. Vol. 34, nº 24, agosto.

- Vallejo-Torres, L., García-Lorenzo, B., Castilla, I., Valcárcel Nazco, C., García-Pérez, L., Linertová, R., Serrano-Aguilar, P. (2015) *Valor Monetario de un Año deVida Ajustado por Calidad: Estimación empírica del coste de oportunidad en el Sistema Nacional de Salud*. Santa Cruz de Tenerife: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

- https://blog.cnmc.es/2015/12/01/recomendaciones-de-la-cnmc-para-la-regulacion-de-la-financiacion-y-fijacion-de-precios-de-medicamentos-y-productos-sanitarios/