

## Pautas canadienses para la evaluación económica de los medicamentos

George W Torrance<sup>1-4</sup>, David Blake<sup>5</sup>, Allan Detsky<sup>6</sup>, Wendy Kennedy<sup>7</sup>, François Schube<sup>8,9</sup>, Devidas Menon<sup>10</sup>, Peter Tugwell<sup>11</sup>, Richard Konchak<sup>12</sup>, Eleanor Hubbard<sup>13</sup> y Theresa Firestone<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Centre for Health Economics and Policy Analysis, McMaster University, Hamilton, Ontario Canada; <sup>2</sup>Centre for Evaluation of Medicines, St Joseph's Hospital, Hamilton, Ontario Canada; <sup>3</sup>Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; <sup>4</sup>Department of Management Science, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; <sup>5</sup>Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada; <sup>6</sup>Division of General Internal Medicine and Clinical Epidemiology The Toronto Hospital University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; <sup>7</sup>Groupe de Recherche Interdisciplinaire en Santé (GRIS), University of Montréal, Montréal, Québec, Canada; <sup>8</sup>Glaxo-Wellcome, Kirkland, Québec, Canada; <sup>9</sup>Pharmaceutical Manufacturers Association of Canada, Ottawa, Ontario, Canada; <sup>10</sup>Canadian Coordinating Office of Health Technology Assessment, Ottawa, Ontario, Canada; <sup>11</sup>Department of Medicine, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada; <sup>12</sup>Patented Medicine Prices Review Board, Ottawa, Ontario, Canada; <sup>13</sup>Nova Scotia Department of Health, Halifax, Nova Scotia, Canada; <sup>14</sup>Ontario Ministry of Health, Toronto, Ontario, Canada

---

### Resumen

*En 1994 Canadá se convirtió en el segundo país divulgador de unas pautas nacionales para la evaluación económica de los medicamentos. Las pautas se desarrollaron a lo largo de un periodo de 78 meses gracias a un proceso elaborado de las consultas que efectuaban aquellos que más intereses económicos tenían en el tema. La finalidad de las pautas es orientar a quienes llevan a cabo y utilizan los estudios, al trazar el estado actual general de los métodos y proporcionar consejos metodológicos específicos sobre muchos asuntos. El objetivo es mejorar la calidad científica y la integridad de los estudios, así como optimizar la coherencia y la comparabilidad entre ellos.*

*Este artículo presenta las pautas canadienses, en resumen y en detalle. Dado que las técnicas de evaluación económica se aplican ampliamente fuera del ámbito de los medicamentos, las pautas son de interés para los investigadores y para los funcionarios en todos los campos de la atención sanitaria. Debido a que los métodos no son específicos para un país, estas pautas serán útiles para otros países, además de Canadá.*

Australia fue el primer país que desarrolló e implantó unas pautas para la evaluación económica de los medicamentos. El borrador de las pautas se dio a conocer en 1990, se revisó e implantó en 1992 y se volvió a revisar en 1995 (1). En Canadá el proceso comenzó cuando la provincia de mayor tamaño, Ontario, publicó en otoño de 1991 un borrador de las pautas para su comentario. Ello alertó sobre el hecho de que las otras provincias podían desarrollar a continuación sus propias pautas, lo cual daría como resultado un sistema fragmentado y balcanizado.

Para evitar esta posibilidad, se formó un comité directivo nacional con el objetivo de reunir apoyo para un foro multilateral formado por aquellos que tienen intereses económicos en este tema. Se denominó Taller Canadiense de Colaboración en Farmacoeconomía, y a través de él los representantes de todos los sectores del sistema sanitario pueden discutir un enfoque nacional.

El comité directivo para el foro fue dirigido por Francois Schubert, quien también fue delegado de la Asociación de Fabricantes Farmacéuticos de Canadá. Está constituido por representantes de la Sección Nacional de Estrategias Farmacéuticas de Salud y Bienestar de Canadá, de los Ministerios Provinciales y Territoriales de Sanidad, de la Junta de Revisión de Precios de Medicamentos Patentados (supervisa los precios de todos los fármacos patentados en Canadá) y por expertos académicos en farmacoeconomía.

El Taller Canadiense de Colaboración en Farmacoeconomía tuvo lugar en Le Chantecler (Sainte-Adèle, Québec) el 21 y el 22 de junio de 1993. Asistieron 73 participantes en representación de quienes tienen los principales intereses económicos de Canadá, además de expertos internacionales. Destacaron entre ellos: Sanidad y Bienestar de Canadá (sobre todo la Sección Nacional de Estrategia Farmacéutica); la Asociación de Fabricantes Farmacéuticos de Canadá (fabricantes de fármacos comerciales); la Asociación Canadiense de Fabricantes de Fármacos de Canadá (fabricantes de fármacos genéricos); la Asociación de Biotecnología Industrial de Canadá; la Junta de Revisión de Precios de Medicamentos Patentados; organizaciones profesionales, tales como la Asociación Médica Canadiense, la Asociación Farmacéutica Canadiense y la Sociedad Canadiense de Farmacéuticos Hospitalarios, y funcionarios de los departamentos provinciales y territoriales de sanidad, así como expertos académicos de Canadá y del extranjero. El taller, dirigido por George Torrance, alcanzó un importante consenso, publicándose los resúmenes en noviembre de 1993 (2).

En la elaboración de los resúmenes un comité directivo (Tabla 1) realizó varios borradores de las pautas, uno de los cuales tuvo una circulación amplia, en febrero de 1994, para recibir comentarios. Sobre este borrador se notificaron muchas opiniones detalladas, razonadas y muy útiles que se utilizaron en la preparación de la versión final, que se divulgó por el comité directivo a finales de junio de 1994.

**Tabla 1.** Miembros del comité directivo que preparan las pautas canadienses para la evaluación económica de los medicamentos

| Nombre                     | Afiliación  |
|----------------------------|---|
| George Torrance (director) | Universidad Mc Master   |
| David Blaker               | Health Canada   |
| Allan Detski               | Universidad de Toronto  |
| Theresa Firestone          | Ministerio de Sanidad de Ontario  |
| Eleanor Hubbard            | Departamento de Sanidad de Nueva Escocia  |
| Wendy Kennedy              | Universidad de Montreal   |
| Richard Konchak            | Junta de Revisión de Precios de los Medicamentos Patentados                     |
| Devidas Menon              | Oficina Canadiense de Coordinación para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias |
| François Schubert          | Burroughs Wellcome  |
| Peter Tubwell              | Universidad de Ottawa   |

La Oficina Canadiense de Coordinación para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias y la Asociación de Fabricantes Farmacéuticos de Canadá ratificaron las pautas poco después de su terminación. Posteriormente, en diciembre de 1994, fueron aprobadas por los trece ministros suplentes federales, provinciales y territoriales de sanidad (los más antiguos funcionarios públicos de sanidad de Canadá). Esta ratificación es una condición necesaria para que los gobiernos locales de Canadá implanten estas pautas. La primera edición oficial de las pautas la publicó en noviembre de 1994 la Oficina Canadiense de Coordinación para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias(3). Esta oficina ha aceptado la responsabilidad de mantener las pautas y de actualizarlas cuando lo considere conveniente.

Las pautas no se desarrollaron como un ejercicio académico independiente. Se diseñaron para convertirse en una parte integral del proceso de toma de decisiones por quienes deben pagar por los medicamentos. En Canadá esto incluye a quienes toman las decisiones para los planes provinciales y territoriales sobre fármacos, a los administradores de planes privados de seguros de fármacos, a las empresas y sus asociados que financian los planes privados, a los administradores farmacéuticos hospitalarios, y a los médicos, farmacéuticos y pacientes individualmente. La firmeza de las pautas y su validez están directamente relacionadas con el grado con que estos encargados de tomar las decisiones ratifican las

pautas como representativas de los tipos de estudios que desean ver; y con la medida en que llevan hasta el final y utilizan realmente los resultados de los estudios en su toma de decisiones.

Los estudios de evaluación económica en su papel adecuado se utilizan como información en la toma de decisiones y no como sustitutos de ella. Esto es, los estudios no deben utilizarse de manera inconsciente y mecanizada. No sustituyen a una reflexión concienzuda, a una elucubración meticulosa, a un buen criterio y al sentido común. En cambio, si se emplean de manera correcta y se califican de manera apropiada, proporcionan una información fundamental que da paso al proceso de toma de decisiones. Con todo, no se trata solamente de una información de entrada; también están en juego otras consideraciones, tales como justicia, equidad, acceso, elección y factores de proceso, así como las realidades económicas y las restricciones presupuestarias.

Las pautas se han diseñado para ayudar tanto a los que ejecutan como a los que hacen uso de los estudios. Representan el "estado actual" de los métodos de la evaluación económica, y en muchos casos proporcionan consejo sobre los métodos apropiados. Las pautas pueden ayudar a los investigadores a llevar a cabo estudios de gran calidad y científicamente válidos; pueden ser útiles a los usuarios para interpretar Correctamente los estudios y para evaluar su calidad.

Las pautas deben mejorar la coherencia y la comparación entre estudios. En la medida en que así sea, facilitarán la acumulación de conocimientos sobre determinados productos farmacéuticos y sus alternativas. En particular, favorecerán el proceso de agregar estudios en metaanálisis y de comparación de amplias alternativas cuando se asignen los recursos.

Las pautas pretenden ser legales y útiles en la medida de lo posible, sin menoscabo de la creatividad. Dejan un amplio espacio para la innovación:

- En primer lugar cada estudio es único y se requiere una considerable cantidad de creatividad sólo para implantarlas pautas de manera inteligente.
- En segundo lugar se puede ejercer la creatividad para justificar desviaciones u omisiones específicas con respecto al conjunto de métodos recomendados.
- Tercero, la creatividad tiene un alcance ilimitado para añadir análisis a los sugeridos por las pautas.
- Finalmente, se requiere creatividad e investigación metodológica para desarrollar el uso de métodos farmacoeconómicos alternativos en la actualización de las propias pautas.

En un principio las pautas se presentan en forma de resumen ("Resumen de las pautas"), y a continuación con más detalle ("Pautas detalladas"). La estructura estándar de divulgación se presenta en "Estructura estándar para la comunicación y lista de verificación" y en "Futuras perspectivas" se describe el proceso tal como lo vemos desplegándose desde aquí

## **RESUMEN DE LAS PAUTAS**

### **Público al que van dirigidas**

Principalmente debe identificarse el público al que van dirigidas (los que toman las decisiones) para su estudio. También se puede mencionar el público al que se dirigen en segunda instancia.

### **Calendario de los estudios**

Los estudios farmacoeconómicos se pueden llevar a cabo en cualquier momento del ciclo vital de un producto. En esta sección se dan algunas sugerencias sobre los posibles momentos de realización y sobre los tipos de situaciones de toma de decisiones que requieran la presentación de indicios económicos.

### **Administración de los estudios**

No hay restricciones sobre quién puede llevarlos a cabo. Sin embargo, todos los estudios han de ser compatibles con estas pautas. Debe implantarse un proceso mediante el cual los protocolos e informes del estudio puedan revisarse por una parte independiente (véase también "Revelación de las relaciones").

### **Análisis de incrementos y total**

Los costes y efectos deben comunicarse como incrementos (esto es, como diferencias entre dos alternativas) y como totales. Los incrementos deben emplearse en la evaluación farmacoeconómica.

### **Técnica analítica**

Si todas las consecuencias son esencialmente idénticas entre el fármaco y los objetos de comparación, resulta conveniente un análisis de minimización de costes (AMC). En otros casos se requiere un análisis del coste-consecuencia (ACC) (véase el apartado "Técnica analítica"), más uno o más de los elementos siguientes: análisis del coste-eficacia (ACE), análisis del coste-utilidad (ACU) y análisis del coste-beneficio (ACB). En coherencia con el deseo de permitir comparaciones amplias, se prefieren el ACU y el ACB. En lo posible, se anima a los investigadores a que presenten los datos mediante el empleo de una variedad de técnicas; con esto no sólo se maximiza el contenido de la información, sino que también se contribuye al desarrollo de estos métodos.

### **Indicaciones**

El estudio debe especificar claramente la población objeto y/o los subgrupos de pacientes para el fármaco. La evaluación económica ha de efectuarse en términos globales y, si los datos lo permiten, para subgrupos de pacientes donde puede haber una eficacia, costes o preferencias diferenciados.

### **Tratamiento de comparación**

El tratamiento farmacológico debe compararse tanto con la práctica existente como con la práctica mínima. Los tratamientos de comparación pueden ser otros fármacos, otras terapias tales como la cirugía o incluso la ausencia de tratamiento. La práctica existente sería bien la práctica clínica más prevalente (si existe alguna que sea dominante), o bien la práctica actual

ponderada por su porción de mercado. La práctica mínima corresponde normalmente al tratamiento de comparación con el menor coste que sea más eficaz que el placebo o la alternativa de "no hacer nada", lo que sea más apropiado.

Además de estos dos tratamientos de comparación, al menos deberán comentarse todas las demás terapias alternativas y razonables. Al seleccionar los tratamientos de comparación e interpretar las comparaciones de los incrementos es crucial comprender los conceptos de dominancia, fuerte y débil (4).

### **Perspectiva**

Todos los estudios han de comunicarse a partir de una perspectiva amplia para la sociedad, que deberá identificar aquellos puntos de vista más destacados, incluido el de la personalidad principal que toma las decisiones. Si se solicita, también puede llevarse a cabo un análisis del impacto económico desde el punto de vista de esta persona, pero técnicamente es un ejercicio presupuestario y no constituye parte de la evaluación económica.

### **Horizonte analítico**

Deberá hacerse el máximo esfuerzo para ampliar el horizonte analítico y obtener todos los desenlaces pertinentes. Cuando se requieran datos modelados para cumplir este requisito deberán presentarse la estructura y la base racional del modelo.

### **Eficiencia frente a eficacia**

Idealmente, los estudios farmacoeconómicos deben informar sobre la eficacia de los fármacos y no sobre su eficiencia. Dado que, por lo general, no se dispone de datos sobre la eficacia, se permiten técnicas adecuadas de modelado basadas en una farmacoepidemiología sólida. Todos los supuestos utilizados en estas técnicas de extrapolación han de indicarse de manera explícita, y deberán examinarse exhaustivamente con un análisis de sensibilidad.

### **Calidad de vida relacionada con la salud**

Si en el estudio se incluye la calidad de vida relacionada con la salud como desenlace, normalmente se aconseja incluir, en lo posible y si es factible, un instrumento de cada uno de estos tres tipos: medidas específicas, perfiles genéricos y medidas basadas en la preferencia.

### **Desenlaces para el análisis del coste-utilidad (ACU)**

Los desenlaces de cantidad y calidad deberán informarse por separado y el método de combinar ambos debe describirse claramente. No suele emplearse el juicio de expertos como fuente de las ponderaciones de ajuste de calidad.

### **Desenlaces para el análisis del coste-beneficio (ACB)**

El enfoque del capital humano para el ACB es incompleto, porque se centra principalmente en el tiempo de trabajo perdido. No se ocupa bien de otras clases de tiempo perdido ni del valor de la mejora de la salud que no produce ningún efecto sobre el tiempo de trabajo. Si se emplea este método, deben describirse claramente las medidas adoptadas para superar estas dificultades.

En teoría, el método preferido para el ACB es la valoración contingente con el empleo de preguntas sobre la disposición para pagar. No obstante, todavía es experimental y las

preguntas están sujetas a sesgos de medición. Si se emplea este método deberán describirse claramente las medidas adoptadas para reducir el sesgo.

### **Fuente de las preferencias**

La fuente adecuada de preferencias depende del empleo del análisis y del punto de vista. En los planes provinciales de fármacos, que reciben apoyo de los impuestos, el punto de vista apropiado es la sociedad, y la fuente apropiada de preferencias para los desenlaces es el público informado en general. Sin embargo, en un estudio los pacientes pueden ser razonablemente representativos del público informado en general, especialmente cuando proporcionan preferencias sobre estados hipotéticos. Los investigadores deben justificar su fuente de individuos para las preferencias y describir la población exacta a partir de la cual se derivaron las preferencias y los métodos precisos de medición.

### **Equidad**

Todos los supuestos de equidad, sean implícitos o explícitos, deben subrayarse en el análisis. Los resultados deben presentarse con el empleo de valores iguales para todas las vidas, años-vidas o años de vida ajustados por la calidad (AVAC), pero el análisis deberá facilitar a los usuarios el reemplazo de diferentes valores. Los analistas deberán identificar a los grupos de individuos que ganarían y a los que perderían si se implantase el programa.

### **Descuento de futuros desenlaces**

Los futuros desenlaces deben descontarse en la misma tasa que los costes. La tasa base de descuento de casos deberá ser del 5% anual. Esta tasa deberá ser variada en un análisis de sensibilidad, y una tasa de descuento de cero (sin descuento) será uno de los análisis de sensibilidad presentados. Cuando se crea que el análisis debe diferenciar entre las tasas de descuento para desenlaces y costes, estos resultados deben presentarse como análisis complementario y deberá explicarse bien la pertinencia.

### **Identificación de los costes**

Cuando sea adecuado, deberá proporcionarse un árbol de probabilidades de la vía terapéutica que describa todos los acontecimientos secuenciales. Deberán especificarse los puntos de vista para el análisis; los elementos de costes se incluyen o excluyen del mismo dependiendo del punto de vista. Así, por ejemplo, desde la sociedad, los elementos de costes que deberán incluirse son todos los costes directos de atención sanitaria, los costes derivados de los servicios sociales, los costes de incidencia indirecta en otros sectores tales como la educación, y los costes que recaen sobre el paciente y la familia. Los costes que deben excluirse son aquellos que no son pertinentes para la vía terapéutica, tales como los no relacionados con el tratamiento que se evalúa, los costes pertinentes sólo al ensayo clínico y los pagos de transferencia (enfermedad, seguro de desempleo, beneficencia).

Cuando sea pertinente, el tiempo perdido, sea de trabajo o de descanso, debe documentarse e informarse como parte de la descripción del impacto de la intervención. Si la calidad de vida relacionada con la salud es una medida de desenlace del estudio, es probable que algo de tiempo perdido contribuya a los cambios en la calidad de vida relacionada con la salud. Dependiendo del punto de vista, algo de tiempo perdido representa un coste real en términos de recursos perdidos; por ello, deberá incluirse como un elemento de coste, pero también deberá examinarse con un análisis de sensibilidad.

### **Medición de costes (recursos empleados)**

En primer lugar, los recursos empleados en el tratamiento deben describirse en unidades naturales (no monetarias). Todos los datos de utilización de recursos derivados de ensayos clínicos internacionales deben ser validados para la práctica canadiense.

### **Valoración de los costes (precios unitarios)**

Deberán emplearse definiciones económicas de los costes y reconocerse el concepto de coste de oportunidad (el desarrollo planificado de una lista de costes estándar y de las fuentes de los costes proporcionará una mayor orientación sobre este asunto).

### **Costes estándar**

En lo posible, al establecer los costes de utilización de recursos deberán emplearse los valores de los costes estándar. Los valores alternativos han de presentarse como análisis de sensibilidad. Deberá llevarse a cabo un proceso para crear y mantener un manual de costes estándar para su uso en estudios.

### **Descuento de costes futuros**

Todos los estudios deberán descontar los costes futuros a una tasa inicial del 5% anual para la comparación entre ellos. Deberán proporcionarse variaciones de esta tasa (incluido el 0%) como análisis de sensibilidad.

### **Hacer frente a la incertidumbre**

Todos los estudios deben ocuparse de la cuestión del error de muestreo y justificar los métodos empleados. Con cada supuesto importante deben tratar sobre los supuestos verosímiles alternativos. Se anima a los investigadores a que empleen métodos tales como la simulación de Monte Carlo, que varía todos los factores simultáneamente.

### **Informe de los resultados**

Todos los resultados deben ser informados, primero, en detalle desglosado; los agregados y el empleo de juicios de valor (p. ej., puntuaciones de preferencias) deben introducirse en la presentación lo más tarde posible. Debe proporcionarse un árbol de probabilidades con los desenlaces clínicos para las alternativas pertinentes. Los informes técnicos detallados han de ponerse a disposición de quienes toman las decisiones, protegiendo la confidencialidad de los pacientes. Además, deberán respetar la estructura estándar para redactar informes, o estar vinculados a ella (véase "Estructura estándar para la comunicación y lista de verificación").

### **Revelación de las relaciones**

Deben describirse con claridad el fundamento y la comunicación de las relaciones encontradas. Los investigadores deben considerar independientemente los métodos en todas las fases del estudio, y deben tener los derechos de publicación en la revista de su elección.

## PAUTAS DETALLADAS

### El papel desempeñado por los estudios

Los estudios farmacoeconómicos comparan los costes y las consecuencias de los productos farmacéuticos con los de alternativas pertinentes. Si en la atención sanitaria hubiese recursos ilimitados para los tratamientos en general y para los fármacos en particular, no habría necesidad de realizar estudios de farmacodinámica. Todos los tratamientos y todos los fármacos que produjesen más beneficio que daño serían apoyados, es decir, todos los tratamientos y fármacos que tuviesen una eficacia superior a cero, donde la eficacia combina lo bueno del tratamiento con el daño producido por los posibles efectos y acontecimientos adversos.

Sin embargo, los recursos son limitados e insuficientes para apoyar todos los tratamientos y fármacos que proporcionan una eficacia positiva. Así pues, apoyar un tratamiento o un fármaco eficaz significa que algún otro tratamiento o fármaco eficaz no puede ser apoyado. El bien que se pudiera haber conseguido con el otro tratamiento o fármaco que no es apoyado es el "coste de oportunidad" de la primera elección. El objetivo técnico global de la farmacoeconomía consiste en seleccionar tratamientos y fármacos para que reciban apoyo de tal manera que el beneficio global se maximice (o, lo que es equivalente, que los costes de oportunidad contraídos se minimicen) dentro de los limitados recursos disponibles.

La razón por la cual deben efectuarse estudios farmacoeconómicos es que el sector sanitario no es un mercado competitivo en el sentido tradicional en que el consumidor (o incluso el que toma las decisiones) se enfrenta al precio adecuado. En consecuencia, las decisiones desagregadas específicas e informadas, que normalmente se toman en el mercado, están ausentes. Por lo tanto, es responsabilidad del comprador medir el valor del dinero a fin de tomar las mejores decisiones de compra.

Hay que señalar que todos los compradores, incluidos los ministros de salud provinciales de Canadá, han considerado siempre los costes además de la eficacia y la inocuidad. Sin embargo, estos análisis de costes se han limitado casi exclusivamente a comparaciones entre los precios unitarios de un producto nuevo y los de los productos antiguos. En la década de 1990 está claro que los argumentos económicos deben ampliarse más allá de aquellas simples comparaciones entre precios unitarios: éstas dejan al margen compensaciones que podrían alcanzarse con fármacos más nuevos y mejores, y, con seguridad, no proporcionan una medida del valor en términos de desenlaces clínicos mejorados, tales como una reducción de los efectos adversos o un mejor rendimiento en términos de curación, paliación o prevención de las enfermedades.

Los estudios farmacoeconómicos en su función adecuada se utilizan para informar en la toma de decisiones, no para sustituirla. Es decir, los estudios no deben utilizarse de manera inconsciente y mecánica; no sustituyen a una reflexión concienzuda, a una elucubración meticulosa, a un buen criterio ni al sentido común. No obstante, si se emplean correctamente y se califican de manera apropiada, proporcionan una información fundamental para el proceso de toma de decisiones. Con todo, no se trata solamente una información de entrada; también están en juego otras consideraciones, tales como la justicia, la equidad, el acceso, la elección y los factores de proceso.

Existe una gran variedad de situaciones de toma de decisiones donde los estudios farmacoeconómicos pueden desempeñar una función útil, tal como se explicará en los apartados siguientes.

**Investigación y desarrollo.** Con la ayuda de las mejores estimaciones disponibles y el reconocimiento de amplias bandas de incertidumbre se pueden llevar a cabo estudios farmacoeconómicos en fármacos en desarrollo para identificar áreas prometedoras para la inversión en investigación y desarrollo (I+D). A medida que los fármacos se desarrollan, se pueden actualizar los estudios con estimaciones cada vez más precisas para controlar el



desarrollo del fármaco con respecto a su rendimiento farmacoeconómico proyectado. Tales estudios podrían utilizarse para decisiones de tipo continuar/no continuar en puntos cruciales del desarrollo del fármaco. Por ejemplo, a partir de la proyección de un rendimiento farmacoeconómico malo podría interrumpirse el desarrollo de un fármaco antes de iniciar las costosas pruebas de fase III.

**Decisiones sobre precios.** Tanto los reglamentadores de las empresas como los del gobierno (Junta de Revisión de Precios de Medicamentos Patentados y administradores provinciales de farmacopeas) pueden utilizar las pruebas farmacoeconómicas para ayudar a establecer un precio adecuado para un producto. Éste puede ser más alto o más bajo de lo que hubiera sido en ausencia de tales estudios, pero la ventaja consiste en que se basará en un proceso más racional, abierto y transparente.

**Decisiones sobre farmacopeas.** Las provincias, hospitales, aseguradores y otros pagadores pueden utilizar las pruebas farmacoeconómicas para determinar nuevas listas y tomar decisiones sobre su continuidad.

**Pautas clínicas para tomar decisiones de prescripción.** Los individuos que preparan pautas clínicas para los proveedores tienen que considerar no sólo la eficiencia y la eficacia de las alternativas clínicas, entre ellas los fármacos, sino también la razón coste-eficacia. Los estudios farmacoeconómicos de gran calidad pueden proporcionar información importante para el desarrollo de estas pautas.

**Vigilancia postcomercialización.** Continúa mente es necesario controlar el rendimiento de los fármacos y actualizar de forma periódica los estudios farmacoeconómicos con las pruebas que se acumulan sobre las experiencias de utilización real, entre ellas los efectos beneficiosos y adversos no previstos. A su vez, estos estudios actualizados se pueden emplear para poner al día decisiones sobre precios, listas de farmacopeas y pautas clínicas. Los principales usuarios de los estudios farmacoeconómicos son quienes toman las decisiones (por ejemplo, aquellos que participan en las decisiones mencionadas anteriormente). Sin embargo, entre los usuarios secundarios se incluye una gran variedad de otras partes interesadas que podrían ser consideradas "consumidores" de estudios farmacoeconómicos. Entre éstos se incluyen trabajadores de atención sanitaria de diversas disciplinas, académicos, pacientes, la prensa, el público en general, asociaciones de consumidores y organizaciones profesionales tales como asociaciones médicas y grupos de enfermería.

Es importante destacar un tipo de uso potencial que no está en la lista anterior: la autorización para comercializar un medicamento. En la actualidad, en las decisiones del gobierno federal para aprobar los productos no influyen los datos farmacoeconómicos. La legislación existente requiere que el Anuncio de Cumplimiento de fármacos para la venta debe basarse en la inocuidad, la eficacia y la calidad, y no en el coste. Con este método cualquier fármaco que cumpla dichos requisitos debería ser capaz de ser vendido. Sin embargo, debería esperarse que aquellos que no tienen un valor adecuado a su coste tendrán una mala aceptación en el mercado.

### Calendario de los estudios

En teoría, los estudios farmacoeconómicos se pueden llevar a cabo en cualquier momento del ciclo de vida de un producto. El tiempo de realización de los estudios depende de las necesidades de los usuarios de los estudios, tal como se describe en el apartado "El papel desempeñado por los estudios". Los estudios iniciales, llevados a cabo durante la fase I+D del fármaco, pueden ser ejecutados por la compañía para guiar el proceso I+D y la planificación de la comercialización. Los estudios de fase III pueden utilizarse para tomar decisiones sobre precios y farmacopeas. Estos estudios también formarían la base para las pautas clínicas y de prescripción iniciales. Los estudios de fase IV (postcomercialización) serían adecuados para actualizar el estudio anterior a partir de nuevos datos de eficacia, en contraposición a los datos originales de eficacia, y a partir de unos indicios mejores sobre la utilización y los acontecimientos adversos. Estos estudios de revisión posteriores a la comercialización podrían programarse según el tiempo (3 a 5 años después de

comercializado el producto), a partir de los acontecimientos desencadenantes (cambios en la práctica médica, actualizaciones sobre acontecimientos adversos o beneficiosos, cambios en los costes, cambios en el tratamiento de comparación) o lo que ocurra antes.

Los estudios postcomercialización de fármacos también pueden ser iniciados por organizaciones distintas a la compañía farmacéutica. Esto sería especialmente cierto en el caso del desarrollo de pautas clínicas y posiblemente para la toma de decisiones sobre farmacopeas en determinadas enfermedades, con respecto a categorías determinadas de fármacos o para grupos de pacientes determinados. En este caso, se podría investigar una gran variedad de tratamientos alternativos para enfermedades específicas con respecto a su inocuidad, eficacia y rendimiento farmacoeconómico, para determinar pautas clínicas y de prescripción adecuadas y un estado de farmacopeas adecuado.

### Administración de los estudios

¿Quién debe llevar a cabo los estudios farmacoeconómicos? Como el objetivo es obtener una información no sesgada y de gran calidad, la simple asignación de la responsabilidad de los estudios a un grupo u otro (p. ej., académicos) no garantiza la consecución del objetivo. Por otra parte, en la actualidad no hay individuos suficientemente bien formados como para poder administrar todos los estudios necesarios.

En el futuro puede ser conveniente que los estudios farmacoeconómicos empleen el mismo método básico que los estudios clínicos; es decir, que se envíe por anticipado un protocolo de investigación a un organismo del gobierno central para su comentario, aprobación y terminación. En la actualidad esto no es posible. Sin embargo, sería deseable obtener revisiones independientes de protocolos cuando sea necesario. El principio que debe seguirse es que el protocolo de investigación debe ser compatible con las pautas; no importa quién ha diseñado el protocolo, puede ser diseñado en la industria farmacéutica, en la comunidad académica, por una empresa consultora o mediante una combinación de estos medios (véase también "Revelación de las relaciones").

Debe hacerse todo lo posible para publicar los resultados de los estudios en revistas científicas revisadas por los propios científicos. El sesgo de publicación con respecto a los resultados negativos de los estudios se podría evitar mediante la designación de un organismo central, posiblemente la Oficina Canadiense de Coordinación para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias, que recopilaría todos los estudios farmacoeconómicos que se llevan a cabo, no sólo aquellos que se publican, y mantendría una base de datos central. Debe establecerse un enlace entre las personas que llevan a cabo la revisión preliminar (sí ésta se lleva a cabo) y los que revisan el estudio final. Estas revisiones (previa y posterior) deben efectuarse por un grupo multidisciplinario de expertos que carezcan de vínculos directos con el proyecto específico.

### Diseño de la investigación

**Análisis de incrementos.** Todos los estudios farmacoeconómicos deben ser comparativos y deben expresar los resultados en términos de incrementos. El tratamiento farmacológico en estudio debe ser comparado con uno o más tratamientos alternativos, que pueden incluir la alternativa de "no hacer nada", sí ésta es una opción clínicamente pertinente. Los costes y las consecuencias deben medirse como incrementos, esto es, como diferencias entre dos alternativas. Las razones coste-eficacia y coste-utilidad y las diferencias coste-beneficio deben basarse en los resultados de los incrementos y no en los totales o los promedios (5-7). Los métodos se vuelven más complicados cuando hay muchas comparaciones que son pertinentes (8).

**Costes totales y desenlaces.** A pesar del énfasis puesto en el análisis de incrementos para los estudios farmacoeconómicos, también es útil comunicar los costes totales y los desenlaces totales de cada una de las alternativas (el fármaco y cada uno de los tratamientos de comparación). Los totales permiten a los usuarios de los estudios apreciar

mejor las magnitudes implicadas que, desde luego, pueden ser encubiertas totalmente por una razón de dos incrementos. Los totales también permiten a los futuros usuarios hacer comparaciones con tratamientos nuevos o diferentes, como parte de la actualización de los estudios o de la transferencia de sus resultados a través de fronteras geográficas o prácticas.

**Técnica analítica.** Aunque existe una considerable superposición entre las diversas técnicas analíticas que se pueden aplicar, es útil identificar las cinco que se mencionan a continuación. No todos estos métodos han sido de aplicación amplia, pero se diferencian conceptualmente y las distinciones son de utilidad para ayudar a definir mejor el campo.

1. Análisis de minimización de costes (AMC). El AMC resulta adecuado cuando los resultados clínicos del fármaco y del tratamiento de comparación son prácticamente los mismos. En este caso, la decisión gira alrededor de los costes.
2. Análisis del coste-consecuencia (ACC). El ACC es un tipo desagregado de estudio que parte de la mínima cantidad de supuestos y que se centra en quienes toman las decisiones. Tiene el estilo de Consumer Reports. Los costes y las consecuencias del fármaco en comparación con una o más alternativas pertinentes se mencionan simplemente en forma desagregada (por ejemplo, costes de los medicamentos, costes hospitalarios, otros costes, accidentes vasculares cerebrales evitados, efectos adversos menores, efectos adversos mayores, etc.). Toda ponderación de los factores componentes y de la agregación se deja en manos del usuario del estudio.
3. Análisis del coste-eficacia (ACE). En el ACE los costes de incrementos se comparan con los resultados de incrementos tal como se miden en unidades físicas. Estas pueden variar entre medidas clínicas, tales como los mmHg de reducción de la presión arterial, pasando por los días de incapacidad prevenidos hasta las vidas salvadas o los años de vida ganados.
4. Análisis del coste-utilidad (ACU). Se denomina ACU a una forma específica de ACE donde los desenlaces se miden en términos de AVAC ganados. Los AVAC combinan cambios en la cantidad y en la calidad de vida (mortalidad y morbilidad) en una medida compuesta que es independiente del programa o de la enfermedad. Los factores de ajuste de la calidad deben reflejar las preferencias agregadas de individuos por los desenlaces. Los factores se han medido directamente en pacientes o en el público en general, se han extraído de tablas o farmacopeas publicadas, o se han calculado según el juicio profesional. Los lectores deben ser conscientes de que no todos hacen la distinción entre el ACE y el ACU que se ha hecho en este artículo. Algunos investigadores se refieren a los estudios ACU como ACE o como estudios peri-AVAC.
5. Análisis del coste-beneficio (ACB). En el ACB los desenlaces de incrementos se expresan en términos monetarios, por lo general con el método del interés por pagar (valoración contingente). Por ello el análisis global se puede llevar a cabo completamente en cantidades monetarias.

**Resumen.** De acuerdo con el deseo de permitir comparaciones amplias, es preferible la expresión de los resultados en términos de coste-utilidad o coste-beneficio (sin embargo, véanse las cuestiones sobre medición en "Medición y comunicación de desenlaces"). Desde luego, el AMC resulta adecuado en aquellos casos excepcionales en que los desenlaces clínicos a través de las alternativas son prácticamente los mismos. La expresión de resultados en términos sólo de coste-eficacia o de coste-consecuencia es aceptable si existe una justificación (por ejemplo, cuando no hay un impacto importante sobre la calidad de vida relacionada con la salud).

Debe establecerse un proceso dentro de cada categoría de enfermedad para ponerse de acuerdo sobre los desenlaces clínicos estándar que podrían utilizarse para el ACC, el AMC y el ACE. Por otra parte, los desenlaces podrían formar la base de los logros de preferencia requeridos tanto para el ACU como para el ACB.

Las diversas técnicas analíticas difieren en sus bases teóricas; por lo tanto, tienen diferentes implicaciones normativas (véase la explicación en los siguientes párrafos). El AMC es un caso especial, pues todos los desenlaces clínicos pertinentes son verdaderamente iguales en cada alternativa. Aunque en teoría esto es raro, puede ser más frecuente como una aproximación aceptable de la realidad. En el último caso, los analistas deberán discutir el

grado de aproximación introducida por el método y justificar el empleo del AMC. El AMC como técnica puede ser considerado sólo un caso especial de cualquiera de los otros tres (ACC, ACE o ACB), en los cuales, con el análisis de incrementos, todo se cancela excepto los costes, y la decisión gira simplemente alrededor de los costes.

El ACC se basa en la premisa normativa de que las personalidades autorizadas que toman decisiones deberían y pueden efectuar las concesiones mutuas necesarias para integrar una lista dispar de elementos a favor y en contra (costes y consecuencias) de las diversas alternativas y llegar a una decisión final. La cuestión teórica en este caso consiste en determinar si estas personalidades, quienesquiera que sean, son la fuente correcta de valores y concesiones mutuas a través de los desenlaces, o si una fuente más adecuada la constituyen los pacientes o el público en general (véase también "Fuentes de las preferencias"). La cuestión práctica consiste en determinar si los que toman las decisiones pueden hacer frente a la carga cognitiva de tener los juicios de valores y concesiones mutuas. La mayor parte de la investigación psicológica sobre toma de decisiones sugeriría que la tarea sobrepasa la capacidad de procesamiento cognitivo de los individuos (9).

El ACB se basa en los fundamentos teóricos de la economía del bienestar y en el principio normativo de una mejoría de Pareto potencial (10). Como tal, tiene la base teórica más sólida y es la única técnica que, al menos en teoría, permite efectuar comparaciones a través de la salud y de otros sectores, tales como la calidad del ambiente, la educación y los gastos de defensa. Sin embargo, estas ventajas están a expensas de cuestiones de difícil medición (véase "Desenlaces para el ACB").

El ACE se basa en los métodos de optimización forzada (11) y proporciona una solución que resulta en la máxima eficacia de un coste determinado o, alternativamente, una que alcance una determinada eficacia con un coste mínimo. La dificultad estriba en que la medida de eficacia utilizada debe ser adecuada y común a todos los tratamientos que se comparan. Generalmente el ACU se considera un caso especial de ACE, en el cual la medida de la eficacia es la cantidad de AVAC ganados. Esto se conoce como el fundamento de "bienestar adicional" del ACU (12, 13). Alternativamente, el ACU puede estar ligado a la economía del bienestar y a sus principios normativos mediante el empleo de algunos supuestos adicionales que, según se afirma, sean razonables (14).

Es útil observar que estas diversas técnicas analíticas no son de modo alguno exclusivas. Hay una jerarquía natural que requiere que primero se lleve a cabo un ACC para estos datos y, a continuación, se prosiga con el ACE Y/O el ACU y/o el ACB. En muchos casos, el esfuerzo adicional en el margen requerido para añadir una técnica analítica adicional es pequeño. Se anima a los investigadores a que presenten los datos utilizando varias técnicas analíticas. En cualquier caso, el análisis debe presentarse de manera transparente, permitiendo al lector seguir el rastro desde el ACC hasta otras formas de análisis utilizadas.

**Indicaciones.** Un estudio farma(oeconómico debe especificar claramente la población a la cual se dirige el fármaco: es decir, qué tipos de pacientes la forman, qué enfermedad o qué gravedad padecen, si asocian o no otras comorbilidades, cuál es el grupo de edad, etc. Dado que un fármaco puede tener una elevada razón coste-eficacia con algunos subgrupos de pacientes y no con otros, será importante identificar claramente los grupos en estudio y, si es adecuado, llevar a cabo análisis separados para grupos diferentes. Por lo tanto, los grupos de pacientes que difieren en eficacia, coste o preferencias pueden diferir en su razón coste-eficacia y deben estudiarse por separado, si los datos lo permiten.

**Tratamiento de comparación.** Puede haber una variedad de fármacos de comparación pertinentes, que a la vez pueden diferir entre los distintos grupos de pacientes. Entre los tratamientos de comparación pertinentes se pueden contar otros fármacos, otros tipos de atención médica, tales como cirugía, la espera expectante o la ausencia de tratamiento. En teoría, todos los demás tratamientos posibles para algunos pacientes son tratamientos de comparación pertinentes. En la práctica, los estudios tendrán que identificar uno o un número pequeño de tratamientos de comparación pertinentes primarios.

El tema de los tratamientos de comparación pertinentes es complicado porque hay dos preguntas posibles: ¿tiene el nuevo fármaco una razón coste-eficacia alta en relación con los fármacos o tratamientos existentes a los que de hecho reemplazará (coste-eficacia local)?, ¿tiene el nuevo fármaco una razón coste-eficacia alta en relación con un tratamiento con una razón coste-eficacia óptimamente alta (coste-eficacia global)? Por ejemplo, si la práctica actual de por sí no está evaluada, lo que ocurre con frecuencia, y si la práctica actual de hecho no tiene una razón coste-eficacia alta, es posible que el nuevo fármaco parezca tener una razón coste-eficacia alta (localmente) cuando en realidad no sea así (globalmente).

Como ejemplo numérico extremo para ilustrar este punto, veamos un nuevo programa de tratamiento A que, en comparación con el tratamiento existente B, cuesta 1000 dólares más y produce un AVAC más. Un programa de este tipo tendría una razón coste-eficacia (local) de 1000 dólares por AVAC ganado, que es una razón coste-eficacia relativamente buena según cualquier criterio. Ahora supongamos que el programa B nunca ha sido evaluado y que de hecho su razón coste-eficacia era mala, y que, en comparación con la ausencia de tratamiento, el programa B cuesta 999.000 dólares y gana un AVAC. Luego, en comparación con la ausencia de tratamiento, el programa A costaría un millón de dólares y gana dos AVAC para una razón coste-eficacia (global) de 500.000 dólares por cada AVAC ganado, lo cual es una razón coste-eficacia relativamente mala según cualquier criterio (véase una explicación más detallada y un ejemplo más realista de este tema en Drummond y cols. [8]). Para responder a ambas preguntas de coste-eficacia local y global lo ideal sería comparar el nuevo fármaco con la práctica existente y con todas las alternativas pertinentes, incluida el "no hacer nada" y el tratamiento de coste más bajo que sea más eficaz que el placebo. Se propugna que los estudios farmacoeconómicos investiguen las razones coste-eficacia local y global del nuevo fármaco. Como mínimo, se desea que comparen el nuevo fármaco tanto con la práctica existente como con la práctica mínima. La práctica existente sería la práctica clínica más prevalente (si hay alguna que sea dominante) o podría ser la práctica actual ponderada por su participación en el mercado (p. ej., un brazo de control naturalista en un ensayo clínico que consiste en una práctica normal y que varíe según los médicos). La práctica mínima sería normalmente el tratamiento de comparación de coste más bajo que sea más eficaz que el placebo o la alternativa de "no hacer nada", la que sea más adecuada. Al seleccionar tratamientos de comparación e interpretar comparaciones de incremento es fundamental comprender los conceptos de dominancia, tanto una dominancia fuerte como una dominancia débil (4). Por ejemplo, si el tratamiento de coste más bajo que es más eficaz que el placebo es dominado débilmente por otro tratamiento, este otro tratamiento es el tratamiento de comparación adecuado. Otro ejemplo sería el de un tratamiento de coste más bajo que es más eficaz que el placebo y que es dominado, débil o fuertemente, por el fármaco experimental; en este caso la alternativa de "no hacer nada" es el tratamiento de comparación apropiado.

Además de estas dos comparaciones primarias, muchas veces habrá una variedad de tratamientos alternativos distintos. Todos los tratamientos alternativos razonables se explicarán en el estudio. Es probable que la identificación de tratamientos de comparación adecuados sea un tema importante de discusión para cualquier revisión del protocolo de investigación previa a su presentación.

**Perspectiva.** Normalmente, la perspectiva o punto de vista primario para los estudios farmacoeconómicos debería ser una visión amplia de la sociedad; es decir, todos los costes y beneficios deberán identificarse con independencia de quién contrae los costes o de quién recibe los beneficios. Sin embargo, la amplia perspectiva de la sociedad debería desagregarse transparentemente en muchos puntos de vista, entre ellos el del que toma primordialmente las decisiones (Sí es que hay alguien, a quien está dirigido en primera instancia el estudio). Entre los demás puntos de vista pertinentes se podrían contar el sistema de atención sanitaria, otros pagadores mayores tales como los Ministerios de Sanidad, y el paciente y su familia. Por lo general, los puntos de vista más estrechos, tales como el de una institución proveedora específica o un grupo de proveedores, serían inadecuadamente estrechos para un estudio farmacoeconómico. Sin embargo, un análisis del impacto final, a diferencia de un punto de vista farmacoeconómico adicional, debería llevarse a cabo para organizaciones de mayor envergadura que se verían afectadas por las decisiones; entre éstas se incluyen, desde luego, los planes provinciales de medicamentos y posiblemente las farmacopeas hospitalarias.

**Horizonte analítico.** El horizonte analítico para los estudios farmacoeconómicos debería extenderse lo suficientemente lejos en el futuro como para abarcar los principales desenlaces clínicos y económicos. En muchos casos esto significaría que el analista debe seguir a los pacientes a lo largo de todas sus vidas. Con frecuencia, el horizonte analítico adecuado se extenderá más allá de la disponibilidad de los datos primarios. En este caso, el estudio consistirá en datos primarios y datos modelados. Los supuestos del modelado deberán ser explícitos, estar bien justificados y ser examinados concienzudamente por un análisis de sensibilidad. En muchos estudios podría ser útil analizar los datos con la ayuda de varios horizontes analíticos: un horizonte a corto plazo que incorpore sólo datos modelados.

**Medición y comunicación de desenlaces**

**Eficiencia frente a eficacia.** Se denomina eficiencia al desempeño de un fármaco en condiciones ideales. Es decir, el fármaco es administrado de conformidad con un protocolo escrito por clínicos orientados a la investigación, a pacientes que dan su consentimiento, se comprometen a cumplir el tratamiento y que son seleccionados cuidadosamente conforme a criterios de inclusión y exclusión restrictivos. Por otro lado, se conoce como eficacia el desempeño de un fármaco en el mundo real, con una gran variedad de suministradores que administran el fármaco tal como ellos lo consideran apropiado a un grupo amplio y heterogéneo de pacientes que están menos informados y cuyo cumplimiento de la medicación es menor (15>.

Los estudios farmacoeconómicos deberían utilizar datos de eficacia. Desafortunadamente, los únicos datos disponibles antes del lanzamiento son datos de eficiencia de fase III. Así pues, los estudios farmacoeconómicos previos al lanzamiento del fármaco deben extrapolar lo mejor que puedan la eficiencia del ensayo clínico a la eficacia de su utilización.

Los supuestos utilizados en esta extrapolación (p. ej., tasas de cumplimiento de los pacientes) deben ser explícitos y han de examinarse exhaustivamente con análisis de sensibilidad.

Después del lanzamiento, es posible montar ensayos clínicos de eficacia para reunir datos primarios sobre la razón coste-eficacia del fármaco. Estos estudios son muy recomendables.

**Desenlaces estándar específicos según la enfermedad.** Debe instaurarse un proceso para establecer un acuerdo sobre un pequeño número de desenlaces estándar para cada enfermedad para su empleo en el ACC. Si es posible, uno de estos desenlaces deberá ser identificado como el desenlace primario para su empleo en el ACE.

**La calidad de vida relacionada con la salud como desenlace.** Aunque todavía no hemos llegado a la fase de aceptación de desenlaces estándar específicos según las enfermedades, se han desarrollado varias medidas de calidad de vida relacionadas con la salud, que en la actualidad están disponibles para su empleo. Dado que, por lo general, se da el caso de que el estudio supone el examen de efectos potencialmente importantes sobre la calidad de vida relacionada con la salud, es importante incluir estas medidas.

Hasta ahora no hay ninguna medida de la calidad de vida relacionada con la salud que haya sido aceptada como patrón universal (de hecho, en vista de la naturaleza multidimensional de la calidad de vida relacionada con la salud, es poco probable que una sola medida se convierta alguna vez en el patrón universal). Por consiguiente, si se mide este tipo de desenlace, normalmente es aconsejable incluir una escala razonablemente precisa, fidedigna y válida de cada uno de los tres tipos siguientes: medidas genéricas, medidas específicas y medidas de preferencia. Desde luego, pueden incluirse otras escalas en desarrollo.

Los instrumentos genéricos (p. ej., el Cuestionario de Salud Formulario Abreviado 36 [SF-36], el Perfil de Impacto de la Enfermedad [SIP], el Perfil de Salud de Nottingham [NHP]) permiten hacer comparaciones entre programas y patologías, pero es posible que no sean sensibles a diferencias pequeñas pero importantes entre los tratamientos para algunas patologías específicas. Por otra parte, tienen la ventaja de ser capaces de detectar efectos beneficiosos y adversos inesperados que se pueden pasar por alto con un cuestionario específico.

Se han diseñado instrumentos específicos (p. ej., el Índice de Vida Funcional-Cáncer; el Cuestionario de Evaluación de la Salud, el Cuestionario de Calidad de Vida del Asma) para detectar aquellos aspectos de la calidad de vida relacionada con la salud en la enfermedad o patología de interés, pero quizá no sean pertinentes en otras patologías. Por ejemplo, es posible que una escala de demencia no detecte un cambio producido por una intervención de artritis. La ventaja de los instrumentos específicos estriba en que se esperaría que tengan una mayor sensibilidad al cambio.

Las medidas de preferencia proporcionan una única puntuación resumida que refleja numéricamente la calidad de vida relacionada con la salud. Tradicionalmente, en la escala para estas puntuaciones la muerte es 0 y la salud perfecta es 1. La puntuación de preferencia se puede medir directa o indirectamente. La medición directa exige al analista que lleve a cabo tareas de medición complejas y costosas con el empleo de la técnica de juegos estándar o con métodos de medida similares. La alternativa consiste en utilizar un instrumento "fuera del estante" que proporcione la puntuación indirectamente. En la actualidad existen dos instrumentos de este tipo (el Índice de Utilidades de Salud y la Calidad del Bienestar) y se está desarrollando un tercero (EuroQol).

Los instrumentos tienen varias combinaciones de niveles dentro de los atributos del estado de salud que se pueden utilizar para formar estados de salud diferenciados. Una fórmula de puntuación permite el cálculo de una puntuación de preferencia (valor o utilidad) para cada

estado de salud diferenciado. La puntuación calculada es una estimación de la puntuación de preferencia media que se asignaría a dicho estado de salud por una muestra aleatoria del público en general. Por lo tanto, para utilizar una medida de este tipo todo lo que tiene que hacer el usuario es clasificar al paciente de conformidad con niveles en cada atributo y calcular una puntuación. La ventaja de las medidas de preferencia consiste en que éstas proporcionan una única puntuación resumida que refleja la calidad de vida relacionada con la salud. Esta puntuación se puede utilizar como factor de ajuste de calidad para determinar los AVAC. La desventaja es que se esperaría que la puntuación resumida única sea menos sensible al cambio que un instrumento específico seleccionado adecuadamente.

**Desenlaces para el ACU.** En el ACU la mejoría del tiempo de vida (mortalidad) y la mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud (morbilidad) se combinan en una sola medida métrica (p. ej., los AVAC ganados). Esta combinación es esencial para lograr la amplia capacidad de comparación a través de los programas que caracterizan al ACU. No obstante, también es importante comunicar los resultados de cantidad y calidad por separado, y que sean enteramente transparentes en la manera en que se combinan.

El método actual generalmente aceptado generalmente de combinación de la cantidad y la calidad consiste en el empleo de los AVAC (4, 5, 16). Sin embargo, hay dos cuestiones que requieren un comentario adicional para alcanzar un consenso y más investigación para mejorar las propiedades psicométricas y la facilidad de uso e interpretación de los instrumentos.

La primera cuestión consiste en saber si el simple método AVAC de utilizar la ponderación del tiempo para determinar los AVAC asociados a una vía sanitaria consistente en cambiar los estados de salud es adecuado, o si se requiere un método más correcto teóricamente pero más complejo (como se postula en el método de Equivalentes de Años Saludables [EAS]) para medir las preferencias por cada vía sanitaria por separado. Se requiere más investigación para determinar si el supuesto simple de los AVAC es adecuado y, si no lo es, cómo pueden lograrse unas mejoras factibles.

El método de los EAS se ha propuesto como alternativa al modelo de los AVAC para combinar calidad y cantidad de vida (17-19). El planteamiento básico del método de los EAS consiste en utilizar una técnica de juego estándar en dos fases para efectuar mediciones de preferencia por cada vía de salud única. Se requieren más investigaciones de comparación entre los FAS y los AVAC, tanto teóricamente, para resolver diferencias (20-25), como en la práctica, para examinar el planteamiento de los FAS. Antes de poder recomendar el planteamiento de los FAS como estándar, se requiere más investigación para determinar su factibilidad práctica, sus características de medición (fiabilidad, validez, sensibilidad) y para comprobar si proporciona o no resultados significativamente diferentes a los del enfoque de los AVAC.

La segunda cuestión consiste en saber cuál es la mejor fuente de valores de ajuste de la calidad (escala de puntuación, juego estándar, compensación comercial, Índice de Utilidades de Salud, Calidad del Bienestar) para el modelo de los AVAC, y si los expertos pueden aproximarlos. Muchos estudios emplean el criterio de expertos con un amplio análisis de sensibilidad como fuente de los valores de ajuste de la calidad. No estamos a favor de este planteamiento, aunque es evidente que habrá algunos estudios donde se puede demostrar que los resultados son bastante insensibles con los valores de calidad y bastará con unas estimaciones aproximadas.

En ocasiones, los estudios utilizan la puntuación resumida global de un perfil genérico de calidad de vida relacionada con la salud (p. ej., el SIP) como valor de calidad para los AVAC. Esto es completamente inapropiado. En primer lugar, estas puntuaciones para algunas medidas genéricas de calidad de vida relacionada con la salud no se basan en preferencias; por lo tanto, los cambios en la puntuación no reflejan escalas en la preferencia de los resultados. Segundo, las puntuaciones no se miden en relación con el fallecimiento, de modo que no se pueden utilizar para combinar morbilidad y mortalidad; esto es, el estado de salud para la mortalidad (la muerte) no está representado en la escala. Para que sean idóneos para calcular los AVAC, los valores de calidad deben medirse en una escala de intervalos con un valor igual a 0 para la muerte y de 1 para el estado saludable.

Las preferencias, medidas directa o indirectamente, son la mejor fuente de valores para el ajuste de la calidad. Entre las herramientas de medición directas, muchos economistas y científicos de las decisiones postulan el juego estándar debido a su consistente base normativa en la teoría de la utilidad de Neumann-Morgenstern (26). Otros planteamientos

(compensación temporal, escala analógica visual) se pueden considerar aproximaciones potencialmente más adecuadas.

Entre los actuales sistemas de medición indirecta se encuentran el Índice de Utilidades de Salud (27-29), la Calidad del Bienestar (30), el Índice de Rosser (31) y el EuroQol, que está en desarrollo (32, 33). Todos estos sistemas tienen la misma estructura global, en la cual el estado de salud se describe mediante numerosos atributos y funciones dentro de cada uno de ellos. Por ejemplo, los atributos de la Calidad del Bienestar son la movilidad, la actividad física, la actividad social y el complejo síntoma-problema. Los atributos del Índice de Utilidades de Salud Marca III son la vista, la audición, el habla, la deambulación, la destreza, la emoción, la cognición y el dolor.

En cada sistema, cada combinación única de funciones para cada atributo define un estado de salud único. Todos los sistemas tienen un algoritmo de puntuación que proporciona una sola puntuación resumida para cada estado de salud único. Sin embargo, los sistemas difieren en términos de estructura y cobertura del estado de salud (atributos y funciones), en el número de estados únicos de salud disponibles en el sistema, en la técnica de medición de preferencias (que es la base del algoritmo de puntuación: escala de índices, escala de categorías, escala analógica visual, compensación temporal, juego estándar), en las personas que proporcionaron las preferencias que forman el algoritmo de puntuación (público en general, padres de los pacientes, profesionales de salud), y en la estructura del algoritmo de puntuación (aditivo, multiplicativo).

Para comparar los estudios sería deseable que todos utilicen el mismo sistema. Sin embargo, los principales usuarios no disponen de comparaciones de estos sistemas frente a frente. En este momento el mejor consejo que se puede dar a los usuarios es que estudien los sistemas alternativos, que seleccionen con antelación aquel que se adapte mejor a los objetivos del estudio, que justifiquen la selección en el protocolo del estudio y que se ciñan a él. No es conveniente probar demasiados métodos, y simplemente hay que elegir el que represente mejor al producto.

**Desenlaces para el ACB.** En el ACB la mejora de la salud se traduce en un valor monetario equivalente para su comparación con los costes de incrementos. En los estudios iniciales, esta traducción se conseguía con el empleo del enfoque del capital humano, que está anclado en una determinación del aumento de la productividad medida por el aumento de las ganancias. La dependencia exclusiva del capital humano del ACB en el enfoque tradicional está perdiendo terreno, en parte porque es incompleto.

El enfoque se centra principalmente en el tiempo de trabajo perdido. No asigna demasiada importancia a otras clases de tiempo perdido; por ejemplo, el tiempo perdido por quienes no están en la fuerza de trabajo, tales como las amas de casa, los desempleados, los jubilados y los niños. Aunque se pueden hacer ajustes para imputar salarios en algunos de estos grupos, los ajustes no cubren a todos. Además, el enfoque del capital humano no puede asignar un valor a las mejoras de la salud que no producen ningún efecto sobre el tiempo laboral, aunque estas mejoras puedan ser muy valoradas por los receptores. Si se utiliza el planteamiento del capital humano, deben describirse claramente las medidas adoptadas para superar estos inconvenientes.

En teoría, el método preferido para el ACB es la valoración contingente que pregunta sobre la disposición para pagar. En comparación con el planteamiento del capital humano, el planteamiento de la disposición para pagar cuenta con dos ventajas principales. En primer lugar, mide el desenlace del interés primario, el valor de la mejoría de la salud per se y no sólo el impacto sobre la productividad. Así pues, se puede determinar el valor de la mejoría de la salud incluso si el individuo no se incorpora a la fuerza de trabajo. En segundo lugar, se puede hacer la pregunta de tal manera que también considere opiniones imparciales, beneficios excedentes y perjuicios para otros individuos (34, 35).

Aunque han aparecido varios estudios piloto sobre la disposición para pagar (10, 36-38), es necesario resolver cuestiones conceptuales y prácticas significativas antes de poder aplicar estos métodos sistemáticamente. Por ejemplo, los métodos iniciales pedían al interrogado que proporcionara una cantidad monetaria directa como disponible para pagar, pero se encontró que adolecía de sesgos contextuales, especialmente el sesgo del punto de inicio y el sesgo del proceso mandato. Como alternativa, se ha postulado una pregunta dicotómica (sí/no) sobre un solo precio para eliminar estos sesgos, pero a expensas de precisarse muestras muy grandes (38).

Por otra parte, algunos analistas hacen preguntas sobre la disposición para pagar por la propia real mejoría de la salud (36-38), mientras que otros afirman que la pregunta



teóricamente correcta es la disposición para pagar por un aumento de la prima de seguro que haría que el tratamiento disponible estuviera libre de cargo si fuera necesario y cuando fuera necesario (34). Se requiere más investigación sobre la factibilidad, la fiabilidad, la validez y la sensibilidad de la disposición para pagar antes de que pueda recomendarse. Sin embargo, se anima a los analistas a que lo incluyan en los estudios tanto para la utilidad potencial de la información como para los beneficios metodológicos de ganar más experiencia.

**Fuente de las preferencias.** Tanto en el ACU como en el ACB se requieren preferencias por los desenlaces de salud, expresadas como utilidades o a través de la disposición para pagar ¿Qué preferencias son las correctas? Los dos grupos de candidatos principales son el público general y algunos pacientes seleccionados. Este último grupo se puede dividir en: 1) los pacientes que actualmente tienen la patología de interés específica; 2) los pacientes que han experimentado anteriormente la patología de interés, y 3) los pacientes que no tienen una experiencia personal con la patología de interés pero que, debido a su experiencia con una condición similar o relacionada, podría esperarse que tuvieran una mejor comprensión de la condición de interés que los miembros del público general.

Hasta el momento las limitadas pruebas sugieren que hay poca diferencia entre las puntuaciones para los estados de salud hipotéticos obtenidos del público general y las puntuaciones para los estados de salud hipotéticos obtenidos de los pacientes u otros que poseen un mayor conocimiento específico para la enfermedad que es aplicable a los estados (39). Por otro lado, hay pruebas equívocas de que los pacientes que actualmente experimentan un estado pueden puntuarlo de manera diferente al público general (40, 41). Normalmente, la dirección de esta diferencia es tal que aquellos que tienen un estado de salud determinado no lo consideran tan malo como aquellos para quienes este estado es hipotético. Esto podría deberse al cambio en la perspectiva y a la adaptabilidad natural de las personas a las circunstancias en que se encuentran.

Se podría argumentar que en un sistema de financiación pública, tal como el canadiense, las preferencias del público general son las pertinentes. El público general no sólo es el que en última instancia paga el sistema, sino que también los miembros del público general están en riesgo de sufrir diversas enfermedades y estados de salud en estudio. Desde luego, al evaluar programas preventivos parecería razonable utilizar las preferencias del público general (p.ej., detección), porque se diseñan para evitar que el público general entre en un futuro en estados indeseables de salud.

Por otro lado, podría argumentarse que, en el caso de las decisiones terapéuticas para las personas que ya tienen una alteración de la salud, son más pertinentes las preferencias de los pacientes. Sin embargo, aquí hay una cuestión práctica. Cada paciente sólo puede proporcionar una puntuación de preferencia para el estado de salud en que se encuentra, y cualquier otra puntuación de preferencia que proporcione es hipotética. Así pues, cualquier analista que pretenda reunir preferencias sobre los estados de salud sólo a partir de individuos que actualmente experimentan ese estado de salud, tiene un gran problema logístico sobre el reclutamiento de pacientes.

En algunos estudios se han empleado profesionales de la salud, tales como enfermeras y médicos, como fuente de las preferencias por los desenlaces. Ambos grupos son prácticos y tienen conocimientos. Sin embargo, no constituyen una muestra representativa de la población en riesgo de sufrir los desenlaces. Antes de que puedan recomendarse como fuente válida de preferencias, existe la necesidad de demostrar que sus preferencias son buenas representantes de las del público general y/o de los pacientes.

La fuente adecuada de preferencias depende del uso del análisis y del punto de vista. En los planes provinciales de medicamentos, que se financian con los impuestos, el punto de vista adecuado es la sociedad, y la fuente adecuada de preferencias para los desenlaces es el público general informado. Una persona informada que forma parte del público general es alguien que entiende completamente cómo sería la situación si se tuviese el desenlace en cuestión. Una forma de proporcionar esta información es medir las preferencias de los pacientes con el desenlace y proporcionar esta información al público general. Aunque no se ha investigado, se concibe que muchos integrantes del público general "estén de acuerdo" con las preferencias de los pacientes. Así pues, puede plantearse el argumento circular de que las preferencias de los pacientes pueden representar a las preferencias de un público general informado. Asimismo, tal como se ha comentado anteriormente, los pacientes proporcionan preferencias similares a las del público general cuando ambos puntúan estados hipotéticos.

En resumen, en el caso de las decisiones provinciales sobre farmacopea, la fuente adecuada de preferencias es el público general informado, aunque en ocasiones los pacientes pueden ser unos representantes adecuados. Los investigadores deben justificar su fuente de individuos para las preferencias, y deben describir la población exacta a partir de la cual se han derivado las preferencias, así como los métodos de medición precisos.

**Equidad.** Los diversos tipos de análisis y técnicas analíticas contienen supuestos de equidad. Es importante comprenderlos y hacer hincapié en ellos en el análisis. Por ejemplo, un ACE que utiliza el coste por vida salvada contiene el supuesto de equidad de que todas las vidas salvadas se consideran iguales con independencia de la edad, de la comorbilidad o de otras circunstancias del individuo. Asimismo, un ACE que utiliza el coste por año ganado considera que todos los años-vidas ganados son iguales, con independencia de las circunstancias. Un ACU contiene el supuesto inicial de que un AVAC ganado es equivalente independientemente de quién lo gana. Es decir, es igual de preferible añadir un AVAC prolongando la vida de un individuo de 80 años que de un individuo de 30 años.

Obsérvese que todos los métodos son técnicamente neutrales en lo que concierne a sus supuestos de equidad, y que son capaces de adaptar valores de individuos diferentes si la sociedad fuera capaz de estar de acuerdo con estos valores. La limitada investigación sobre este asunto no es concluyente (42), y el mejor consejo en este momento es utilizar valores iguales para todas las vidas, años de vida o AVAC. Los analistas deberán hacer hincapié en el hecho de que han utilizado valores iguales en el análisis, y deberían facilitar a los usuarios de los estudios la sustitución por valores diferentes. Los analistas deberán identificar cuáles son los grupos de individuos en los que recaen las ganancias y las pérdidas.

Esto depende de quiénes toman las decisiones y, en particular, de los políticos elegidos, no de los analistas, quienes proporcionarán los valores o juicios necesarios para determinar la distribución de ganancias y pérdidas, privilegios y penalizaciones (véanse las referencias 43-47 para contar con una discusión y una crítica adicionales sobre los supuestos de equidad y las prácticas de los ACU).

El ACB que utiliza la técnica de la disposición para pagar contiene el supuesto de equidad de que las preferencias de los ricos cuentan más que las de los pobres. Esto se deduce porque la disposición para pagar está limitada por la capacidad de pago; por lo tanto, los programas orientados hacia patologías de interés para los ricos pueden puntuar mejor sobre las medidas de disposición para pagar que los programas dirigidos hacia patologías de interés para los pobres. Algunos autores consideran que éste es un defecto fatal del ACB (48), mientras que otros aducen que simplemente es cuestión de aceptar la distribución actual de los ingresos y de maximizar el bienestar debido a esta distribución (10). El argumento consiste en que los ingresos se pueden redistribuir; sí se desea, de varias maneras diferentes. En un intento de resolver este problema, algunos investigadores hacen preguntas sobre la disposición para pagar en términos de porcentaje de los ingresos y del promedio de estos porcentajes (36), pero ello infringe la teoría del bienestar que deja fuera de consideración la disposición para pagar.

Estas pautas no proponen ningún criterio de equidad en especial, pero sí recomiendan que los analistas sean conscientes del criterio de equidad que utilizan y lo señalen claramente.

**Descuento de desenlaces futuros.** Existe cierta polémica sobre si los desenlaces futuros deberían ser descontados o no, y a qué tasa. Es decir; ¿deberían descontarse los años de vida futura, los años-vidas ganados, los AVAC ganados y las cantidades de disposición para pagar por acontecimientos futuros prevenidos? La mayoría de las personas se sienten cómodas con la última sugerencia (descontar cantidades futuras de la disposición para pagar); sin embargo, se sienten incómodas con el concepto de ~escontar vidas futuras, años de vida o AVAC. Pueden plantearse consistentes argumentos de que estos desenlaces futuros deben descontarse y con la misma tasa que los costes para evitar resultados paradójicos (49, 50). No obstante, actualmente el planteamiento recomendado en el Reino Unido es no descontar desenlaces futuros (51).

Estamos más convencidos de los argumentos a favor de descontar que de los opuestos, y recomendamos que los desenlaces futuros se descuenten a la misma tasa que los costes (es decir; al 5% anual) (véase "Descuentos"). Sin embargo, la tasa de descuento debería variarse en un análisis de sensibilidad, y una tasa de descuento igual a 0 (descuento nulo) debería ser uno de los análisis de sensibilidad efectuados para mostrar claramente el impacto del descuento.

**Medir y comunicar costes**

**Identificación de los costes.** Este paso consiste en identificar todos los elementos pertinentes del coste y las categorías de coste para su medición y validación posteriores. El primer paso consiste en desarrollar un árbol de probabilidad de la vía terapéutica que describa todos los posibles sucesos secuenciales. A continuación, se seleccionan puntos de vista para el análisis y se identifican elementos de coste pertinentes para cada punto de vista. En el punto de vista amplio de la sociedad deben incluirse todos los costes relacionados con la vía terapéutica; sin embargo, deben excluirse los pagos de transferencia (p. ej., pagos por enfermedad, seguros de desempleo, pagos por beneficencia). Los puntos de vista subsidiarios contienen el subconjunto de elementos de coste pertinentes a dicho punto de vista, aunque también consideran pagos por transferencias si representan un coste o ahorros del punto de vista en cuestión.

Los elementos de coste que deben incluirse son todos los costes de atención sanitaria directos, los costes de servicios sociales, los costes excedentes sobre otros sectores tales como la educación, y los costes que recaen sobre el paciente y sus familiares. Los costes que deben excluirse del análisis son todos aquellos que no son pertinentes para la vía terapéutica. Un elemento de coste puede considerarse no pertinente cuando es causado por un acontecimiento que no está relacionado con el tratamiento que se evalúa; por ejemplo, los costes de una pierna rota normalmente no se contarían en la evaluación de un medicamento para el acné.

Los costes que se derivan en un futuro muy lejano también deben juzgarse por el mismo criterio (su relación con la intervención). Por ejemplo, los costes futuros de atención de los pacientes cuyas vidas son salvadas por una intervención están relacionados claramente con dicha intervención. Sin embargo, debido al descuento, es posible que el impacto de tales costes no sea tan grande. Finalmente, deben excluirse los costes derivados del protocolo si no se producirían habitualmente como parte de la intervención (p. ej., controles y pruebas adicionales que los pacientes reciben sólo porque participan en un ensayo clínico).

Los pacientes, y en ocasiones también sus familiares, pueden perder tiempo de trabajo y/o de otras actividades debido a la enfermedad y a su tratamiento. En el caso de los familiares, pueden perder tiempo al llevar a los pacientes para que reciban tratamiento, cuando visitan a los enfermos en el hospital o al atenderlos en casa. La cantidad de tiempo perdido, por quién y en lugar de qué (trabajo, otra actividad importante, ocio) deberán anotarse como parte del estudio. Estos datos, básicos, deben comunicarse como parte de la descripción de las consecuencias de la intervención.

Se produce una polémica al determinar cómo valorar el tiempo perdido: ¿debería valorarse desde la perspectiva de los costes como cambios en los recursos, desde la perspectiva de los beneficios como cambios en la calidad de vida relacionada con la salud, o desde ambas? En primer lugar; respecto a la perspectiva de los beneficios, perder tiempo por la enfermedad y el tratamiento suele reducir; evidentemente, la calidad de vida relacionada con la salud y, si ésta es una de las medidas de desenlace en el estudio, aquí deberá contarse el impacto sobre el tiempo perdido. Luego la cuestión está en seleccionar un instrumento de calidad de vida relacionada con la salud que sea sensible a los cambios en el tiempo perdido.

En algunos casos es posible que no se produzca ningún efecto sobre la calidad de vida relacionada con la salud; por ejemplo, un miembro de la familia que realmente disfruta tanto de cuidar de los enfermos como disfrutaría de cualquier otra cosa que estuviese haciendo durante ese tiempo. De hecho, podría incluso haber un efecto positivo sobre la calidad de vida relacionada con la salud. Sin embargo, por suerte, éstas son cuestiones empíricas que se resolverán por sí mismas a partir de los datos, en la medida en que el estudio contenga un instrumento de calidad de vida relacionada con la salud que sea sensible a los cambios en el tiempo perdido.

Respecto a la perspectiva de los costes, dependiendo del punto de vista y de las circunstancias, es evidente que hay casos de tiempo perdido que representan recursos perdidos reales y costes reales. Por ejemplo, desde el punto de vista de un hospital, el tiempo perdido por las enfermeras por enfermedad es un coste real. Se produce una polémica cuando se considera la perspectiva de la sociedad. Aquí algunos autores afirmarían que, debido a las actuales altas tasas de desempleo, el tiempo de trabajo perdido no tiene un coste real para la sociedad (las pautas australianas originales asumieron esta perspectiva). No obstante, en realidad, incluso con tasas altas de desempleo, evidentemente hay un coste significativo al reemplazar a un trabajador enfermo, formar al sustituto e incurrir en una menor productividad durante la fase de aprendizaje del nuevo empleado. Otros afirmarían que todo el tiempo es valioso, se trabaje o no, y que al perderlo por enfermedad o

tratamiento, sea el propio o el de otro, se incurre en un coste. De acuerdo con esto, nos parece que la distinción entre un coste (cambio en el uso de recursos) y un beneficio (cambio en la calidad de vida relacionada con la salud) no está tan clara.

En vista de la actual polémica acerca del tratamiento correcto del tiempo perdido y de nuestro razonamiento anterior; apoyamos la postura siguiente: todo el tiempo perdido, sea de trabajo o de ocio, debería ser documentado y comunicado como parte de la descripción del impacto de la intervención. Si la calidad de vida relacionada con la salud es una medida de desenlace en el estudio, probablemente algo de tiempo perdido contribuirá a los cambios en la calidad de vida relacionada con la salud. Dependiendo del punto de vista, algún tiempo perdido representará un coste real en términos de recursos perdidos. Esto deberá identificarse y justificarse en el estudio. Debido a la polémica potencial que se origina por este aspecto, si la cantidad es significativa, sería sensato llevar a cabo análisis de sensibilidad para mostrar el efecto producido por hipótesis alternativas.

Seguir estas recomendaciones significará que algo de tiempo perdido contribuye tanto a los beneficios (a cambios en la calidad de vida relacionada con la salud) como al coste (a cambios en el coste). Esto es aceptable y no representa una "doble contabilidad" inadecuada. Simplemente representa el recuento adecuado de diferentes impactos del tratamiento.

**Medición de los costes.** Los costes son el producto de un vector de la cantidad de recursos (Q) y los precios unitarios de los recursos (P). La medición de costes consiste en determinar las cantidades, Q, y la valoración de los costes consiste en determinar los costes unitarios/precios, P. Es importante diferenciarlos, en parte debido al potencial para utilizar costes estándar para la valoración. Al estudiar fármacos que se sometan a diversos ensayos clínicos durante su desarrollo, los ensayos más recientes se acoplarían más estrechamente a la vía terapéutica real del uso final, y serían la fuente adecuada para las Q.

Al considerar los ensayos clínicos internacionales habría que señalar que las Q no se pueden importar directamente al sistema canadiense, debido a las diferencias mayores en cómo se suministra la atención sanitaria en muchos países. Como mínimo, las Q deben revalidarse para la práctica canadiense. De hecho, algunas pueden ser transportables a Canadá, pero se requieren una explicación y una justificación. El supuesto por defecto es que las Q no son directamente transportables.

**Valoración de los costes.** En la valoración de los costes debe emplearse la definición económica de los costes y no la definición contable. Así, por ejemplo, las edificaciones que se han retirado de la contabilidad y que ya no incurren en un coste de devaluación seguirían teniendo un coste desde el punto de vista económico. Asimismo, todos los terrenos, edificios y equipos tendrían un coste de oportunidad del capital inmovilizado (un coste que normalmente no se reconoce en los registros contables).

Al establecer los costes de la utilización de recursos, en la medida de lo posible, deben utilizarse los valores de los costes estándar. Esto mejorará la generalización de los resultados y la comparación entre los estudios.

**Costes estándar.** Debería darse una gran prioridad al desarrollo de un glosario estándar de términos de costes y de una lista de costes estándar y/o una fuente donde pueda obtenerse cada coste. Por necesidad, esto será un proceso iterativo en el que los resultados iniciales no cubrirán cada posible término, técnica o factor de coste. Las iteraciones posteriores abarcarán más términos, técnicas y factores de costes a medida que se desarrollan normas para cada uno de ellos.

Los valores de los costes estándar que se han desarrollado deberán considerarse obligatorios; sin embargo, en los análisis de sensibilidad se permitirá la presentación de valores alternativos.

El proceso para establecer; distribuir y mantener los valores de los costes estándar; entre ellos la actualización de valores, y la agregación y eliminación de elementos, deberá reflejar estrechamente el proceso empleado en Australia para desarrollar y mantener el Manual de elementos de recursos y sus costes asociados (52). Entre las posibles organizaciones canadienses para llevar a cabo esta tarea se encuentran el Instituto Canadiense para Información Sanitaria y la Oficina Canadiense de Coordinación para la Evaluación de Tecnologías de Salud. Cuando diferentes valores estándar son adecuados para distintas provincias, sea debido a diferentes patrones de uso de recursos o a diferentes precios, deberán estar disponibles y ser utilizados.

**Descuentos.** Los costes futuros, y de hecho los efectos futuros, se descuentan para que reflejen que, en general, los individuos y la sociedad tienen una tasa positiva de preferencia

temporal (53-55). Es decir; por lo general prefieren que las consecuencias deseables, tales como los beneficios, se produzcan antes, y que las consecuencias indeseables, tales como los costes, se produzcan después. Así, los beneficios futuros se descuentan para que reflejen el hecho de que valen menos simplemente porque se producen en el futuro y no en el presente. Asimismo, los costes futuros se descuentan para que reflejen el hecho de que preferimos que se produzcan en el futuro y no ahora.

Sin embargo, no hay ninguna razón por la cual la tasa de preferencia de tiempo deba ser un porcentaje constante anual. De hecho, los estudios empíricos sugieren que los individuos no presentan una tasa anual constante de preferencia temporal (56). Se ha propuesto un modelo alternativo, el descuento del valor relativo, que utiliza una tasa de descuento variable que es más alta en los años recientes y más baja en los pasados (57). Este modelo todavía está en experimentación, pero puede ser prometedor en el futuro.

La tasa de descuento adecuada es objeto de debate (55, 58), y no existe un patrón universal preciso. No obstante, para hacer comparaciones entre estudios es importante que todos ellos utilicen una tasa de descuento común. Se sugiere que la tasa estándar inicial sea del 5% anual. Las variaciones con respecto a esta tasa deberán llevarse a cabo mediante el análisis de sensibilidad; por ejemplo, una tasa igual a 0 debería investigarse para demostrar claramente el efecto del descuento.

### **Hacer frente a la incertidumbre**

Los estudios farmacoeconómicos pueden consistir en datos primarios reunidos prospectivamente a partir de ensayos clínicos y de otros diseños de estudios, en datos estimados a partir de la búsqueda bibliográfica y/o por un grupo de expertos (p. ej., la tasa estimada del cumplimiento de los pacientes para cálculos de eficacia), en supuestos metodológicos (p. ej., la selección de una tasa de descuento, establecer el coste del tiempo perdido) y en supuestos de modelado (p. ej., proyectar datos para el futuro). La incertidumbre está presente en todas las categorías. Es útil clasificar las incertidumbres en dos tipos: las que surgen al reunir datos primarios y las que surgen a partir de supuestos.

Cuando los datos se recogen prospectivamente en un ensayo clínico aparecen errores de muestreo. Sin embargo, en un estudio farmacoeconómico, las cuestiones estadísticas de hacer frente al error de muestreo son más complicadas que en un ensayo clínico tradicional, aleatorizado y controlado. En un ACE existe un error de muestreo tanto en el numerador (costes) como en el denominador (eficacia). La determinación de un intervalo de confianza alrededor de una razón de este tipo es controvertida. Además, todavía no se han tratado las cuestiones relacionadas con la determinación de la diferencia importante para el sistema (el equivalente económico de la "diferencia clínicamente significativa") y con la correcta determinación de los riesgos  $\alpha$  y  $\beta$  en los estudios farmacoeconómicos. Se requiere más investigación para aclarar estas cuestiones y sugerir procedimientos adecuados. Mientras tanto, es importante que los estudios se ocupen del error de muestreo y justifiquen los métodos empleados.

Sin embargo, en la mayoría de los estudios farmacoeconómicos las incertidumbres creadas por el error de muestreo son minúsculas en comparación con las creadas por los supuestos. Estas últimas deberán manejarse por un análisis de sensibilidad. Por cada supuesto importante deben investigarse también los supuestos alternativos factibles. Los análisis de sensibilidad en que se varía un factor cada vez son extremadamente aproximativos, sin mencionar el tiempo que consumen. Se dispone de enfoques más sofisticados (p. ej., la simulación de Monte Carlo) que varían todos los factores simultáneamente; éstos son los métodos que se propugnan.

### **Comunicación de los resultados**

Los informes farmacoeconómicos deben ser detallados, claros y transparentes. Es fundamental que los lectores interesados sean capaces de seguir de manera exhaustiva y exacta lo que se ha hecho y por qué. En primer lugar, todos los resultados deben comunicarse como pasos detallados del análisis, con la introducción de añadidos y el empleo de juicios de valor (p. ej., las puntuaciones de preferencia) en las presentaciones lo más tarde posible. Un método útil consiste en presentar inicialmente los resultados en términos de un ACC, luego un ACE y, finalmente, un ACU y/o un ACB.

Si el estudio utiliza datos primarios que reflejan resultados a corto plazo obtenidos directamente a partir de ensayos clínicos y datos modelados para los resultados a corto plazo, un método útil consiste en presentar los resultados para ambos plazos por separado. Un aspecto importante para la claridad en la presentación es proporcionar un árbol de probabilidad de los desenlaces clínicos para las alternativas pertinentes.

Para potenciar la claridad y la comparación entre estudios, especialmente para quienes toman las decisiones y para quienes revisan muchos estudios, se ha desarrollado un formato estructurado para los informes (véase "Estructura estándar para la comunicación y lista de verificación").

El artículo de revista no es suficiente como formato para los informes. Quienes toman decisiones y otros que deseen examinarlos deberán contar con unos informes técnicos detallados, que protejan la confidencialidad de los pacientes. Debe propugnarse la publicación electrónica del informe, incluidos los datos. Los artículos de revista que resuman el estudio deberán hacer referencia explícita a la disponibilidad del informe técnico detallado.

#### **Revelación de las relaciones**

Tanto el informe como cualquier artículo de revista escrito a partir del informe deberán señalar con claridad la financiación y la organización directiva del estudio. En ésta deberá incluirse una lista de todos los participantes importantes en el estudio y de sus funciones. Deberá contener una descripción de toda la organización administrativa referente al estudio, tal como comités directivos, comités administrativos, comités de adjudicación, etc., incluidos los miembros, las afiliaciones de los miembros de los comités y la organización de los votos en el comité (presencia/ausencia de cualquier poder de veto). El principio fundamental es que los investigadores deberán tener en todas las fases del estudio independencia en lo que concierne a las consideraciones metodológicas.

Como parte del plan de investigación, los investigadores deberán tener el derecho de publicación cuándo y dónde deseen. La firma farmacéutica y otra organización que financie el estudio deberá contar con 30 días para comentar los manuscritos antes de su envío para publicación; sin embargo, todas las decisiones finales concernientes al envío son responsabilidad de los investigadores.

## ESTRUCTURA ESTÁNDAR PARA LA COMUNICACIÓN Y LISTA DE VERIFICACIÓN

En "Resumen de las pautas" y "Pautas detalladas" se proporciona una orientación sobre el diseño y la ejecución de los estudios farmacoeconómicos. En esta sección se proporciona orientación sobre la comunicación de los estudios.

En la Tabla 2 se muestra un formato de comunicación para asegurar que todos los estudios se transmitan adecuadamente y de manera coherente, lo que facilitará su revisión y comparación. Todos los temas mencionados en esta parte de la sección deberán tratarse en el informe; si se omite alguno, deberá justificarse brevemente. De preferencia, el informe deberá organizarse según los temas proporcionados; si el informe se organiza de manera diferente, deberá emplearse una nota en la cubierta o marcas hechas directamente en el informe para indicar en qué parte de éste se puede encontrar cada tema.

La lista de verificación (Tabla 3) proporciona una serie de preguntas que tendrá presentes el revisor a medida que analiza los informes; pretende servir de recordatorio a los autores, que deberán asegurarse de que aquellos aspectos estén tratados claramente en los informes. La lista de verificación sirve como doble revisión del contenido del informe, no necesariamente de su formato.

Para mostrar el vínculo entre estas tablas, las preguntas pertinentes de la lista de verificación (Tabla 3) se indican en cada tema en la Tabla 2. Obsérvese que algunas de las preguntas corresponden a varios temas.

**Tabla 2. Resumen para comunicar estudios farmacoeconómicos**

| Tema                       | Comentarios  | Preguntas de la lista de verificación <sup>a</sup> |
|----------------------------|--|--|
| Descripción del producto   | Clasificación terapéutica; nombre comercial y principio activo; forma de dosificación; vía<br>Indicaciones aprobadas<br>Resultados de eficacia clínica   | 4  |
| Audiencia                  | Audiencias objetivo (quienes toman decisiones) para el estudio (p. ej., los que toman decisiones sobre farmacoepas, pacientes compradores, los que recetan)  |  |
| Punto de vista             | Puntos de vista seleccionados y razones (p.ej., sociedad, Ministeriode Sanidad)  | 3  |
| Tratamiento de comparación | Tratamientos de comparación seleccionados y razones (p. ej., ausencia de tratamiento, fármaco, cirugía)  | 2  |
| Tipo de análisis           | Prospectivo, retrospectivo, modelado o combinación de métodos<br>Técnicas analíticas utilizadas y razones (p. ej., análisis de minimización de costes, coste-consecuencia, coste-eficacia, coste-beneficio y coste-utilidad)             | 1 y 15   |
| Estudios relacionados      | Revisión sistemática de análisis anteriores que conciernen al mismo problema o a similares, o al mismo tratamiento o a similares   |  |
| Medición de costes         | Elementos de costes incluidos y cómo se miden (p.ej, costes directos, costes del tiempo perdido, costes excedentes en otros sectores, costes excedentes en otros individuos)<br>¿Cómo se determinaron los precios? (p.ej. ¿se utilizaron | 5-9  |

|                              |  |              |
|------------------------------|--|--------------|
|                              | costes estándar?)  |              |
| Medición de desenlaces       | Desenlaces clínicos incluidos y cómo se midieron (p. ej., acontecimientos adversos, morbilidad, mortalidad)<br>Instrumentos de calidad de vida relacionada con la salud incluidos (p. ej., instrumentos específicos para la enfermedad, perfil genérico, medida basada en las preferencias)  | 5-7, 10 y 14 |
| Análisis y resultados        | Presentación de todos los análisis de manera clara y paso a paso para que los lectores puedan repetir los cálculos si están interesados<br>Mostrar los modelos empleados y los supuestos<br>Presentación de los resultados, primero en detalle, con añadidos y empleando juicios de valor (p.ej., puntuaciones de preferencias) introducidos en la presentación lo más tarde posible<br>Interpretar los resultados en el contexto de todos los tratamientos alternativos posibles. | 5, 7 y 12    |
| Incertidumbre                | Error de muestreo, intervalo de supuestos factibles, análisis de sensibilidad  | 13 y 14      |
| Análisis de subgrupos        | ¿Hay subgrupos identificables con resultados diferenciales? (p.ej., subgrupos de eficacia, subgrupos de preferencias, subgrupos de costes, subgrupos de coste-eficacia)  | 16           |
| Equidad                      | Supuestos de equidad (p. ej., el año de vida ajustado por la calidad es igual para todos) Consideraciones distributivas (p.ej., quién gana, quién pierde)  | 11           |
| Revelación de las relaciones | Relaciones de financiación y comunicación, acuerdos contractuales<br>Autonomía y derechos de publicación de los investigadores   | 17           |
| Resumen ejecutivo            | Resumen del estudio y resultado final  | 18           |
| Bibliografía                 | Interpretación en el contexto de todos los tratamientos alternativos razonables<br>Recomendación, si es adecuado   |              |
| Apéndices                    | Tablas detalladas de los datos<br>Detalles paso a paso de los análisis<br>Resultados provisionales<br>Copias de formularios de recogida de datos, cuestionarios, instrumentos, etc.  |              |

<sup>a</sup> Véase la Tabla 3.

**Tabla 3. Preguntas de la lista de verificación adaptadas del borrador de las pautas de Ontario para el análisis económico de productos farmacéuticos (59).**

1. ¿Cuál fue la pregunta que se hizo en el informe? ¿Qué tipo de análisis económico se llevó a cabo para responder a la pregunta?

- A. Comparación de costes
- B. Análisis del coste-consecuencia
- C. Análisis del coste-eficacia
- D. Análisis del coste-utilidad
- E. Análisis del coste-beneficio



2. ¿Supuso el estudio una comparación de tratamientos alternativos para pacientes con el mismo trastorno clínico? ¿Se señalaron explícitamente estas alternativas? ¿Fue el análisis un análisis de incrementos?
3. ¿Se manifestó claramente el punto de vista o la perspectiva para el análisis? ¿Se trata de una perspectiva social, de una perspectiva de una tercera parte pagadora o de una perspectiva de paciente? ¿Se presenta el análisis de manera desagregada y mostrando estas perspectivas por separado?
4. ¿Se establecieron las pruebas de la eficacia del producto a través de ensayos clínicos aleatorizados? ¿Se complementaron estas pruebas de eficacia con pruebas de eficacia aplicables a la población de pacientes u a los subgrupos considerados en el estudio (véase "Indicaciones")? ¿Se obtuvieron estas últimas pruebas a partir de estudios que documentan el uso sistemático en la práctica clínica? ¿Se han identificado y comunicado todas las variaciones pertinentes y significativas en eficacia para subgrupos diferentes?
5. ¿Se presentaron los métodos y análisis de manera clara y transparente? ¿Se mostraron los componentes del numerador (coste de cada alternativa) y del denominador (desenlaces clínicos de cada alternativa)? ¿Se expresaron los desenlaces clínicos primero en unidades naturales y luego se tradujeron a unidades alternativas tales como beneficios o utilidad?
6. ¿Se identificaron todos los costes y las consecuencias (desenlaces) pertinentes, incluidos los efectos adversos de cada alternativa?
7. ¿Se modelaron los costes y las consecuencias como en un árbol de decisiones con información derivada de una variedad de recursos, o se estimaron directamente a partir de una población específica de pacientes?
8. ¿Se incluyeron los costes de capital y generales, así como los costes operativos? ¿Cómo se determinaron?
9. ¿Cómo se identificaron y estimaron los costes indirectos?
10. ¿Cómo se midió la calidad de vida relacionada con la salud?
11. ¿Qué supuestos de equidad se hicieron para el análisis? Por ejemplo, ¿los años de vida ajustados por la calidad son ganados por algún individuo considerado igual?
12. Si algunas variables fueron difíciles de medir, ¿cómo resolvieron los analistas esta dificultad? ¿Inclinaron el análisis a favor de una intervención a fin de sesgar el análisis frente al resultado esperado?
13. ¿Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad extensos? ¿Cuáles fueron los intervalos de los valores de las variables en los análisis de sensibilidad?
14. ¿La calidad de vida relacionada con la salud OS un componente importante de un análisis económico de esta cuestión? ¿Cuál es la sensibilidad de la estimación del coste-utilidad para variaciones en la calidad de vida relacionada con la salud?
15. ¿Hay una estimación del gasto de incremento agregado requerido por las provincias u otras instituciones que toman decisiones por parte de aquellos a quienes está dirigido el estudio para suministrar este producto a los pacientes cubiertos por sus programas? ¿Cuál es la estimación de los costes de incremento agregados? ¿Cubre esta estimación todas las indicaciones principales para el uso del producto?
16. ¿Se ha estimado la razón coste-eficacia del incremento de una indicación clínica específica que representa a la mayor parte a todo su uso esperado por aquellos cubiertos por los programas dirigidos por quienes toman las decisiones sobre a quién está dirigido el informe? ¿Suponen estas indicaciones una mayor aplicación para la cual el índice puede ser muy diferente?
17. ¿Quién llevó a cabo el análisis? ¿Firmaron los autores del informe una carta que indicaba su acuerdo con todo el documento presentado? ¿Indica el informe que los autores tuvieron un control independiente de los métodos y el derecho de publicar el análisis con independencia de sus resultados?
18. ¿Cuál es el resultado final del análisis en términos cuantitativos? La respuesta a Osta

pregunta consistirá en afirmaciones como las siguientes: 1) el coste por año de vida ajustado por la calidad ganado por usar este producto en comparación con la alternativa es de X dólares o varía entre Y y Z dólares; 2) el uso de este producto en comparación con la alternativa señalada ocasionará un gasto de incremento esperado de X dólares por cada paciente tratado con una reducción neta de Y acontecimientos clínicos adversos mayores (p. ej., muertes cardíacas) y Z acontecimientos clínicos menores (p. ej., efectos adversos)

## FUTURAS PERSPECTIVAS

La responsabilidad de gestionar el proceso de elaboración de las pautas canadienses (revisar, actualizar y comunicar las pautas, y controlar su empleo e impacto) reside actualmente en la Oficina Canadiense de Coordinación para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Esta oficina es un organismo creado hace 5 años por los gobiernos federal, provinciales y territoriales de Canadá. Entre sus tareas se incluyen la recogida, el análisis, la síntesis y la diseminación de información y su impacto sobre la salud, y la relación coste-eficacia de las tecnologías sanitarias. Entre las tecnologías que se estudian se encuentran los medicamentos, los dispositivos y los procedimientos. El principal objetivo es proporcionar información útil a quienes toman decisiones, a fin de fomentar el uso adecuado de las tecnologías.

El proceso de elaboración de las pautas está todavía en una fase temprana de implantación, y la experiencia con ellas es limitada. Sin embargo, ha habido una considerable demanda del documento de las pautas, en Canadá y fuera, así como entre sectores (fabricantes, gobiernos, hospitales, farmacéuticos, médicos, académicos, etc.). Las pautas canadienses, tal como están escritas, tienen mucha audiencia, por ejemplo por parte de las compañías que desean llevar a cabo estudios farmacoeconómicos para tomar decisiones sobre I+D o sobre precios. Es posible que los fabricantes de farmacopeas (gubernamentales e institucionales) deseen conocer los resultados de tales estudios, para así poder tomar decisiones sobre la adición o la eliminación de elementos de sus farmacopeas. También son usuarios de las pautas los investigadores académicos y las organizaciones de investigación bajo contrato que llevan a cabo evaluaciones.

Actualmente, se emplean las pautas para los estudios llevados a cabo o financiados por la Oficina Canadiense de Coordinación para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Las pautas también tienen un amplio uso en los estudios llevados a cabo o financiados por la industria farmacéutica.

Una cosa es contar con pautas nacionales sobre los métodos, y otra decidir cuáles son las cifras de costes que se utilizarán en los estudios. Éstas son variaciones interprovinciales en los costes de los servicios sanitarios, así como entre hospitales. Por ejemplo, los médicos de Ontario pueden recibir unos honorarios profesionales diferentes a los de Manitoba por el mismo servicio médico. Ello requeriría por parte de cada gobierno el empleo de un conjunto diferente de cifras de costes. La alternativa es ponerse de acuerdo en un conjunto de costes estándar. La Oficina Canadiense de Coordinación para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en colaboración con otros grupos de Canadá, está considerando el desarrollo de un documento de recursos que contenga costes estándar.

En Canadá, la atención sanitaria es una responsabilidad provincial. Cada gobierno jurisdiccional toma sus propias decisiones sobre la adquisición de técnicas y el suministro de los servicios sanitarios. Al tomar estas decisiones, se espera que se tendrán en cuenta factores económicos de manera más significativa, y se pretende que las pautas ayuden a asegurar esto. Sin embargo, incluso con un conjunto de pautas nacionales, las decisiones se toman regionalmente y podrían ser diferentes entre las regiones. El empleo de pautas por parte de las compañías para apoyar la presentación de productos a los gobiernos dependerá de la manera en que estos gobiernos tomen posteriormente las decisiones.

En resumen, las pautas canadienses parecen haber ganado aceptación como documento para ayudar a llevar a cabo evaluaciones económicas. Pasará algún tiempo antes de que se conozca todo su impacto en Canadá.

## AGRADECIMIENTOS

Deseamos agradecer la contribución proporcionada por todas aquellas personas que participaron en el proceso de colaboración para el desarrollo de estas pautas. Entre ellas se

incluyen quienes asistieron al Taller de Colaboración sobre Farmacoeconomía y aquellos que proporcionaron comentarios escritos en un borrador provisional, que tuvo una amplia difusión. Estamos agradecidos a las siguientes organizaciones por haber financiado el proceso de desarrollo de las pautas: la Oficina Canadiense de Coordinación para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias, la Asociación Canadiense de Fabricantes de Medicamentos, Health and Welfare Canada, la Asociación de Biotecnología Industrial de Canadá, la Junta de Revisión de Precios de Medicamentos Patentados, la Asociación de Fabricantes Farmacéuticos de Canadá y los Ministerios Provinciales y Territoriales de Sanidad. Agradecemos a Nancy Bishop su diligente procesamiento del manuscrito, y a Annie Hall su ayuda bibliográfica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Australian Commonwealth Department of Human Services and Health. Guidelines for the pharmaceutical industry on preparation of submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee: Including major submissions involving economic analyses. Australian Government Publishing Service, Canberra 1995.
2. Schubert, E Canadian collaborative workshop on pharmacoeconomics. Excerpta Medica, Inc., Princeton (NJ) 1993.
3. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals. 1st ed. CCOHTA, Ottawa 1994.
4. Weinstein, M.C. Principles of cost-effective resource allocation in health care organizations. *J Technol Assess Health Care* 1990; 6(1): 93-103.
5. Drummond, M.F., Stoddart, G.L., Torrance, G.W. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford University Press, Oxford 1987.
6. Detsky, A.S., Naglie, I.G. A clinician's guide to cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1990; 113(2): 147-154.
7. Bootman, J.L., Townsend, R.I., McGhan, W.F (Eds.). Principles of pharmacoeconomics. Harvey Whitney Books Company, Cincinnati 1991
8. Drummond, M.F, Torrance, G.W., Mason, J. Cost-effectiveness league tables: More harm than good? *Soc Sci Med* 1993; 37 (1): 33-40.
9. Miller, G.A. The magical number seven plus or minus two: Some limits on our capacity to process information. *Psychol Rev* 1956; 63 (2): 81-97.
10. Johannesson, M., Jónsson, B. Economic evaluation in health care: Is there a role for cost-benefit analysis? *Health Policy* 1991; 17(1): 1-23.
11. Winston, W.L. Operations research: Applications and algorithms. PWS-Kent Publishing Co., Boston 1991.
12. Culyer, A.J. The normative economics of health care finance and provision. *Oxford Rev Econ Policy* 1989; 5(1): 34-58.
13. Culyer, A.J. Commodities, characteristics of commodities, characteristics of people, utilities and the quality of life. En: Baldwin, S., Godfrey, C., Proper, C. (Eds.). *Quality of life: Perspectives and policies*. Routledge, London 1989; 9-27.
14. Garber, A.M., Phelps, C.E. Economic foundations of cost-effectiveness analysis. NBER Working Paper No. 4164. National Bureau of Economic Research, Cambridge (MA) 1992.
15. Tugwell, R, Bennett, K., Sackett, D. The measurement iterative loop: A framework for the critical appraisal of need, benefits and costs of health interventions. *J Chronic Dis* 1985; 38 (4): 339-351.

16. Torrance, G.W., Feeny, D. Utilities and quality-adjusted life years. *mt J Technol Assess Health Care* 1989; 5(4): 559-575.
17. Mehrez, A., Gafni, A. Quality-adjusted life years, utility theory, and healthy-years equivalents. *Med Decis Making* 1989; 9(2): 142-149.
18. Mehrez, A., Gafni, A. The healthy-years equivalents: How to measure them using the standard gamble approach. *Med Decis Making* 1991; 11(2): 140-146.
19. Mehrez, A., Gafni, A. Preference based outcome measures for economic evaluation of drug interventions: Quality adjusted life years (QALYs) versus healthy years equivalents (HYEs). *Pharmacoeconomics* 1992; 1(5): 338-345.
20. Buckingham, K. A note on HYE (Healthy Years Equivalent). *J Health Econ* 1993; 12(3): 301-309.
21. Culyer, A.J., Wagstaff, A. QALYs (quality-adjusted lifeyears) versus HYE (healthyyears equivalents). *J Health Econ* 1993; 12(3): 311-323.
22. Gafni, A., Birch, S., Mehrez, A. Economics, health and health economics: HYE (healthy-years equivalent) versus QALYs (quality-adjusted life-year). *J Health Econ* 1993; 12(3): 325-339.
23. Fryback, D.G. QALYs, HYE, and the loss of innocence (editorial). *Med Decis Making* 1993; 13(4): 271-272.
24. Johannesson, M., Pliskin, J.S., Weinstein, M.C. Are healthy-year equivalents an improvement over quality-adjusted life years? *Med Decis Making* 1993; 13(4): 281-286.
25. Mehrez, A., Gafni, A. Healthy-years equivalents versus quality-adjusted life years: In pursuit of progress. *Med Decis Making* 1993; 13(4): 287-292.
26. Von Neumann, J., Morgenstern, O. *Theory of games and economic behaviour*. Princeton University Press, Princeton (NJ) 1953.
27. Patrick, D.L., Erickson, R. *Health status and health policy: Quality of life in health care evaluation and resource allocation*. Oxford University Press, New York 1993.
28. Feeny, D.H., Torrance, G.W., Goldsmith, C.H. and cols. A multi-attribute approach to population health status. *Proceedings of the Social Statistics Section. Session IX: Measuring health status: survey-based approaches*. American Statistical Association, Alexandria (VA) 1994; 161-166.
29. Furlong, W., Torrance, G.W., Feeny, D. and cols. McMaster health utilities index of health-related quality of life (abstract). *Qual Life Res* 1994; 3: 76-77
30. Kaplan, R.M., Anderson, J.R. A general health policy model: Update and applications. *Health Serv Res* 1988; 23(2): 203-235.
31. Rosser, R., Kind, R.A. A scale of valuations of states of illness: Is there a social consensus? *Int J Epidemiol* 1978; 7(4): 347-358.
32. EuroQol Group. Euro Qol: A new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16(3): 199-208.

33. Essink-Bot, M.L., Stouthard, M.E., Bonsel, G.J. Generalizability of valuations on health states collected with the EuroQol questionnaire. *Health Econ* 1993; 2(3): 237-246.
34. Gafni, A. Willingness-to-pay as a measure of benefits: Relevant questions in the context of public decision making about health care programs. *Med Care* 1991; 29(12): 1246-1252.
35. Labelle, R.J., Hurley, J.E. Implications of basing healthcare resource allocations on cost-utility analysis in the presence of externalities. *J Health Econ* 1992; 11(3): 259-277.
36. Thompson, M.S. Willingness to pay and accept risks to cure chronic disease. *Am J Public Health* 1986; 76(4): 392-396.
37. Johannesson, M. Economic evaluation of lipid lowering: A feasibility test of the contingent valuation approach. *Health Policy* 1992; 20(3): 309-320.
38. Johannesson, M. Economic evaluation of hypertension treatment. *Int J Technol Assess Health Care* 1992; 8(3): 506-523.
39. Feeny, D., Barr, R.D., Furlong, W. and cols. Quality of life of the treatment process in pediatric oncology: An approach to measurement. In: Osoba, D. (Ed.). *Effect of cancer on quality of life*. CRC Press, Boca Raton (FL) 1991; 73-88.
40. Sackett, D.L., Torrance, G.W. The utility of different health states as perceived by the general public. *J Chronic Dis* 1978; 31(11): 697-704.
41. Dewelyn-Thomas, H.A., Sutherland, H.J., Thiel, E.C. Do patients' evaluations of a future health state change when they actually enter that state? *Med Care* 1993; 31(11): 1002-1012.
42. Williams, A. Ethics and efficiency in the provision of health care. In: Bell, J.M., Mendus, S. (Eds.). *Philosophy and Medical Welfare*. Cambridge University Press, Cambridge 1988; 111-126.
43. Loomes, G., McKenzie, L. The use of QALYs in health care decision making. *Soc Sci Med* 1989; 28(4): 299-308.
44. Gafni, A., Birch, S. Equity considerations in utility-based measures of health outcomes in economic appraisals: An adjustment algorithm. *J Health Econ* 1991; 10(3): 329-342.
45. Broome, J. *Utility*. *Econ Phil* 1991; 7(1): 1-12.
46. Broome, J. QALYs. *J Public Econ* 1993; 50(2): 149-167.
47. Sen, A. *Utility: Ideas and terminology*. *Econ Phil* 1991; 7(2): 277-283.
48. Richardson, J. *Cost-utility analyses: What should be measured utility, value or healthy years equivalents?* Working Paper No. 9. Fairfield (Victoria, Australia): Public Sector Management Institute, Monash University 1989.
49. Weinstein, M.C., Stason, W.B. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med* 1977; 296(13): 716-721.

50. Keeler, E.B., Cretin, S. Discounting of life-saving and other non-monetary effects. *Manag Sci* 1983; 29(3): 300-306.
51. Parsonage, M., Neuburger, H. Discounting and health benefits. *Health Econ* 1992; 1(1): 71-76.
52. Australian Commonwealth Department of Health, Housing and Community Services. Manual of resource items and their associated costs. Commonwealth Department, Canberra 1992.
53. Gafni, A., Torrance, G.W. Risk attitude and time preference in health. *Manag Sci* 1984; 30(4): 440-451.
54. Lipscomb, J. Time preference for health in cost-effectiveness analysis. *Med Care* 1989; 27 (3 Suppl.): S233-S253.
55. Krahn, M., Gafni, A. Discounting in the economic evaluation of health care interventions. *Med Care* 1993; 31(5): 403-418.
56. Fuchs, V.R. Time preference and health: An exploratory study. In: Fuchs, V.R. (Ed.). *Economic aspects of health*. University of Chicago Press, Chicago 1982; 93-120.
57. Harvey, C.M. The reasonableness of non-constant discounting. *J Publ Econ* 1994; 53:31-51.
58. Jenkins, G.R. The public-sector discount rate for Canada: Some further observations. *Can Public Policy Analyse Politiques* 1981; 7(3): 399-407.
59. Ontario Ministry of Health. Ontario guidelines for economic analysis of pharmaceutical products. Ontario Ministry of Health, Toronto 1994.