



METODOLOGÍA DE REALIZACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

del Instituto Nacional del Cáncer



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Metodología de realización de evaluación de tecnologías sanitarias del Instituto Nacional del Cáncer / Maria Celeste Díaz ; Santiago Andrés Pesci. - 1a ed . - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Instituto Nacional del Cáncer, 2019.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-987-3945-75-5

1. Medicina. 2. Cáncer. 3. Metodologías.
CDD 616.994

Instituto Nacional del Cáncer Ministerio de Salud de la Nación
Av. Julio A. Roca 781 – Piso 10
Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Bs. As.
Argentina

www.msal.gov.ar/inc
inc@msal.gov.ar

Este documento puede ser reproducido en forma parcial sin permiso especial, pero mencionando la fuente de información.

Autoridades

Presidente de la Nación

Ing. Mauricio Macri

Ministra de Salud y Desarrollo Social

Dra. Carolina Stanley

Secretario de Gobierno de Salud

Dr. Adolfo Rubinstein

Directora del Instituto Nacional del Cáncer

Dra. Julia Ismael

Directora de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento

Dra. Yanina Powazniak

Coordinadora administrativa

Lic. Nahir Elyeche

Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Coordinadora

Dra. Celeste Díaz

Equipo

Dra. Johanna Caldano | Dra. Carolina Gabay | Lic. Santiago Pesci

AUTORES

Díaz, Celeste

Pesci, Santiago

AGRADECIMIENTOS

A Dra. Mónica Confalone, Dra. Julia Ismael, Dra. Silvana Cesaroni

INDICE

Contenido

| | |
|---|----|
| Introducción..... | 6 |
| ELABORACIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA..... | 9 |
| PRIORIZACION | 10 |
| ELABORACIÓN DE REVISIONES RÁPIDAS..... | 21 |
| I. Definición de alcance y búsqueda de evidencia | 21 |
| II. Revisión de artículos..... | 21 |
| III. Elaboración de conclusiones | 22 |
| IV. Revisión final y publicación..... | 22 |
| ELABORACIÓN DE EVALUACIONES ECONÓMICAS..... | 23 |
| I. Priorización de la/s tecnología/s a evaluar | 24 |
| II. Elaboración del Marco de la Evaluación Económica | 25 |
| III. Revisión de literatura económica y resumen de la evidencia disponible | 26 |
| IV. Elaboración de la Evaluación Económica: tipos de Evaluaciones Económicas | 26 |
| V. Análisis de Decisión..... | 28 |
| VI. Medición de los efectos..... | 31 |
| VII. Medición de los costos | 32 |
| VIII. Síntesis de resultados y representación grafica | 34 |
| IX. Umbrales de decisión | 35 |
| X. Análisis de sensibilidad..... | 37 |
| XI. Análisis de Impacto Presupuestario..... | 39 |
| ANEXOS | 41 |
| ANEXO 1. Pasos para considerar la importancia relativa de los desenlaces | 41 |
| ANEXO 2. Diagrama PRISMA..... | 42 |
| ANEXO 3. Desarrollo del método Delphi | 43 |
| ANEXO 4. Formulario para la Declaración de conflictos de interés | 46 |
| DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS..... | 48 |
| ANEXO 5. Evaluación de las Guías de Práctica Clínica (GPC) por medio del instrumento AGREEII..... | 50 |
| ANEXO 6. Lista de comprobación CHEERS para evaluaciones económicas..... | 52 |
| Bibliografía | 56 |

INTRODUCCIÓN

La Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) es el proceso sistemático de valoración de las propiedades, los efectos o los impactos de la tecnología sanitaria. Puede abordar tanto las consecuencias directas y deseadas de las tecnologías como las indirectas y no deseadas. Su objetivo principal es informar la toma de decisiones en atención de la salud.¹

En este sentido, el Instituto Nacional del Cáncer (INC), creado en el año 2010 como órgano rector de políticas sanitarias en cáncer y la función de asesorar “al Ministerio de Salud en los aspectos relacionados con la materia, tendiente a una racional distribución de los recursos necesarios para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades neoplásicas, así como la rehabilitación de los enfermos aquejados por la enfermedad”. En consecuencia, es función del INC opinar fundadamente, sobre estos aspectos técnicos mediante el desarrollo de Recomendaciones en forma de Guías de Práctica Clínica (GPC) o Revisiones rápidas; con esta meta fue creada el Área de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS).

Las neoplasias malignas producen un fuerte impacto en términos de mortalidad, incidencia y carga de enfermedad. Aunque sin duda se han producido mejoras en los resultados finales de la mayoría de los tumores, estos progresos han sido pequeños en comparación con el crecimiento exponencial de los costos relacionados con el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer. La autoridad sanitaria requiere insumos para la toma de decisiones sobre cobertura de las prestaciones en cáncer.

La proliferación de ensayos clínicos que comparan nuevas estrategias con abordajes previamente establecidos lleva a la producción de una miríada de datos de diferente calidad.

Un problema particularmente conflictivo es que dada la retracción de los Estados como financiadores de la investigación, la agenda de desarrollo de productos para el manejo del cáncer responde más a los intereses del mercado que a las necesidades propias de los países.

Es preciso recordar que las tecnologías sanitarias están definidas como cualquier intervención que pueda ser utilizada en la promoción de la salud, la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad, la rehabilitación o los cuidados prolongados. Por lo tanto, comprende desde equipamientos, implantes, sistemas de obtención de imágenes médicas, medicamentos, procedimientos médicos y quirúrgicos, y los sistemas organizativos y de apoyo dentro de los cuales se prestan dichos cuidados.

En función de las cuestiones de interés, del plazo para la adopción de decisiones y de la disponibilidad de recursos, las ETS pueden adoptar diversas formas, como un informe de ETS completo, la adaptación de informes de ETS realizados en otros lugares, revisiones rápidas, o informes de detección de tecnologías nuevas y emergentes. La ETS siempre está orientada a la toma de decisiones, es sensible al contexto y aplica un método sólido.

Los investigadores que realicen la evaluación deben expresar dicha consulta desde el punto de vista de la seguridad, la eficacia, la efectividad los aspectos psicológicos, sociales, éticos, organizativos,

¹HTA glossary. International Network of Agencies for Health Technology Assessment and Health Technology Assessment international (<http://www.htaglossary.net/>)

profesionales y económicos. Estas preguntas de investigación determinan cómo se realizará el resto de la evaluación, qué aspectos se evaluarán y cuáles quedarán excluidos.

Los procesos de ETS y de innovación están ligados. La ETS surgió como respuesta al gran avance tecnológico que impuso la tomografía computarizada en la década de los setenta en el siglo XX y continúa usándose para sustentar el proceso de toma de decisiones relativas a la introducción de tecnologías nuevas en un sistema de salud.

En este punto, la ETS pretende mejorar la adopción de nuevas tecnologías costo-efectivas, evitar la adopción de tecnologías de dudoso valor para el sistema de salud y frenar la adopción de tecnologías que parecen prometedoras pero presentan incertidumbres persistentes.

EVIDENCIA TRANSFORMADA EN INSUMO PARA LA DECISIÓN

La traducción del conocimiento científico para tomar decisiones es un concepto muy amplio que abarca distintos pasos entre la creación del conocimiento y su aplicación práctica para beneficio de la población en su conjunto.

Los investigadores trabajan en un mundo que tiene sus propios principios, reglas y regulaciones. En general, son personas especializadas en una temática, que generan conocimientos a partir de métodos científicos, que deben ser transparentes, replicables y verificables. Por otro lado, los tomadores de decisiones se manejan en otro mundo que también tiene normas y valores en el cual deben decidir ponderando múltiples factores y presiones. En este marco, la traducción del conocimiento tiene el desafío de transformar la evidencia en un insumo contextualizado que se reconoce como un elemento más, en el complejo proceso de diseñar políticas y tomar decisiones en la atención de la salud².

La formulación de preguntas de investigación es una parte crucial de la evaluación, ya que traducen el problema original de la toma de decisiones.

En resumen:

Las prácticas óptimas de la ETS se basan en:

- Adaptar los conocimientos globales al contexto de los distintos elementos de un sistema de salud concreto, tales como los recursos humanos y materiales, así como los datos relevantes del ámbito sanitario en cuestión.
- Darle soporte a un proceso de toma de decisión transparente y, por tanto, favorecer la participación de todas las partes interesadas, incluida la sociedad civil.
- Considerar la equidad y las necesidades, permite vincular las decisiones a la visión general de equidad y responsabilidad.

²Lavis JN, Røttingen J-A, Bosch-Capblanch X, Atun R, El-Jardali F, et al. Guidance for Evidence-Informed Policies about Health Systems: Linking Guidance Development to Policy Development. *PLoS Med* 9(3):e1001186. 2012. Disponible en: <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001186>

Si pensamos en términos de cobertura de la población de una determinada tecnología (por ejemplo medicamentos oncológicos), la elaboración y el uso de las ETS aseguran una asignación de recursos más explícita y eficiente lo cual mejora la equidad en salud. Es una herramienta esencial en todo sistema de salud que pretenda ser transparente y responsable en las decisiones que se toman y que además quiere que sean públicas para su población.

Encontrar toda la evidencia para realizar una ETS completa puede ser una tarea compleja pero el verdadero desafío está en que este material elaborado sea utilizado y aceptado por los usuarios para los que está dirigido.

Teniendo en cuenta las oportunidades y las barreras que se pueden presentar en la elaboración de las ETS desde un instituto de alcance nacional como el INC, es que desarrollamos un procedimiento sistemático, transparente, integrador y participativo para la realización de las mismas.

El área de ETS del INC prioriza el desarrollo de 3 tipos de documentos:

- 1) Guías de práctica clínica: Se aplica la metodología GRADE (detallada más adelante) y se cumplen con los criterios citados en el instrumento AGREE (ver ANEXO 5) de evaluación de calidad de GPC, el cual se eligió por diversos motivos, especificados a continuación: 1) la experiencia técnica del personal del área en el uso de esta herramienta, 2) la traducción al español, 3) la adaptación que se ha desarrollado en nuestro país y 4) que su uso generalizado lo hace comparable con otras publicaciones.
- 2) Revisiones rápidas: se definen como un tipo de síntesis de conocimiento en donde los componentes del proceso de una revisión sistemática (RS) están simplificados u omitidos para producir información en un periodo corto de tiempo.
- 3) Evaluaciones económicas: se priorizo el desarrollo de evaluaciones económicas completas (análisis de costo-efectividad y costo-utilidad), siguiendo los estándares consolidados CHEERS de la Sociedad ISPOR (ver ANEXO 6).

Objetivo: Explicitar los procedimientos metodológicos utilizados al momento de elaborar cada uno de los documentos citados por el área de ETS del INC.

ELABORACIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

El área de ETS del INC tiene como propósito generar recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica disponible y lograr contextualizar esta evidencia a través de un consenso.

Con respecto a este punto, los grupos desarrolladores cuentan con tres opciones³:

- 1) Adopción: significa adoptar recomendaciones existentes y confiables sin modificarlas, aportando información de cómo implementarlas.
- 2) Adaptación: De acuerdo la Guía para Adaptación de Guías de Práctica Clínica de la Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación la adaptación de una GPC se define como una metodología sistemática para modificar una guía preexistente producida en un contexto en particular para su uso en otro contexto nuevo (una cultura diferente o una estructura organizacional distinta).

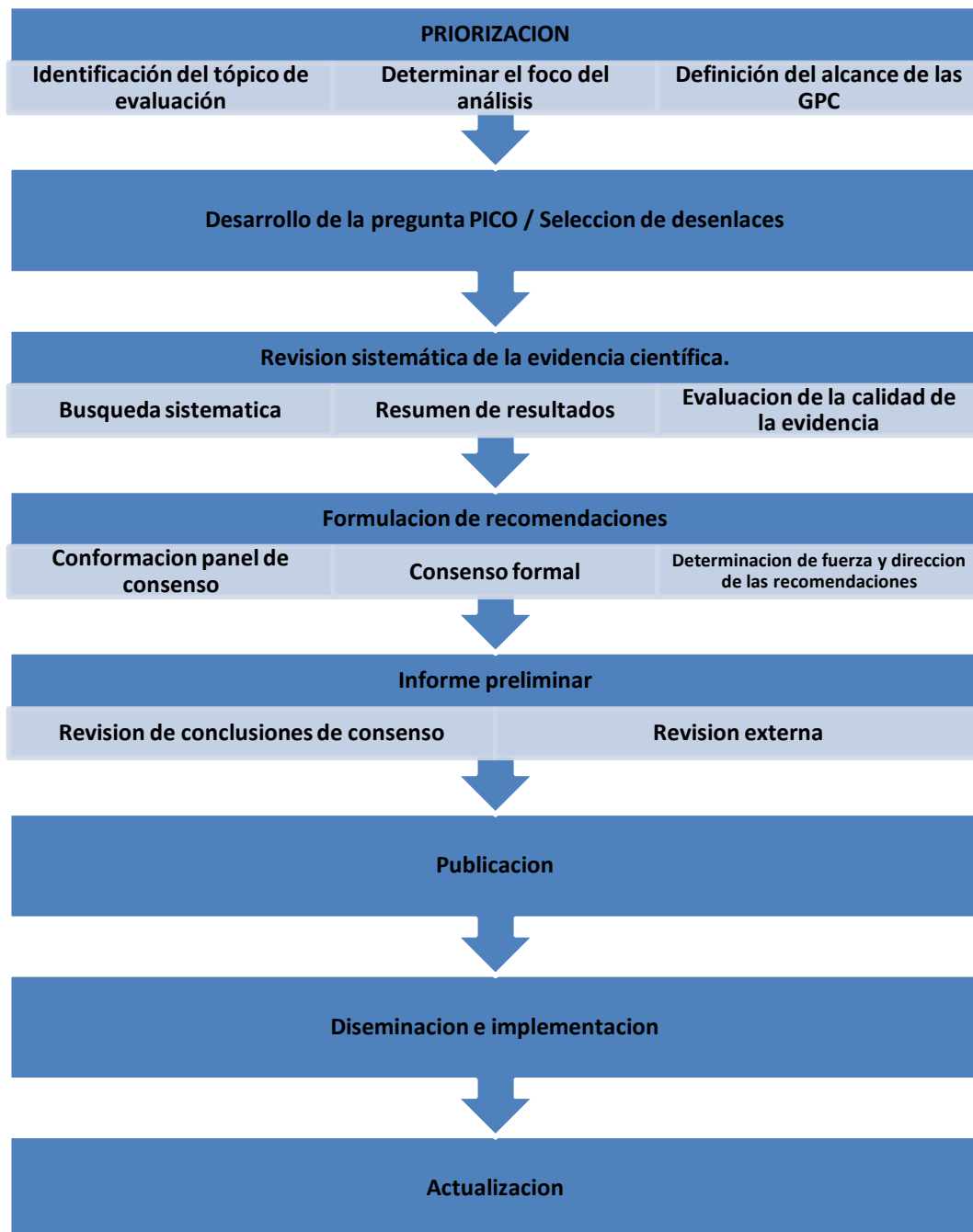
Este proceso debe asegurar que la nueva GPC adaptada incorpora recomendaciones relevantes para el contexto en el que se desea implementar y que se han considerado las necesidades locales del sistema de salud, las prioridades en salud, la legislación, las políticas y los recursos del contexto donde será aplicada. Adaptar guías presenta una serie de beneficios: 1) permite reducir los tiempos de desarrollo de GPC; 2) reduce la cantidad y grado de experiencia metodológica requerida por el equipo de adaptación; 3) permite difundir evidencia global en salud de alta calidad a contextos donde obtenerla tomaría mucho tiempo y esfuerzo.

Se tomaran como directrices para la adaptación la mencionada guía.

- 3) Desarrollar recomendaciones de novo, involucra síntesis de evidencia para responder nuevas preguntas y generar recomendaciones no incluidas en otras guías.

Los procedimientos estandarizados para la realización de una GPC de novo en el INC requieren una serie de pasos que se debe cumplir en forma sistemática, explícita y transparente los cuales se pueden observar el siguiente cuadro:

³Holger J. Schünemann y cols. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLPMENT. Journal of Clinical Epidemiology 81 (2017) 101e110. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.09.009>



PRIORIZACION

1. IDENTIFICACIÓN DEL TÓPICO DE EVALUACIÓN- DETERMINAR EL FOCO DEL ANÁLISIS

La prioridad para el área de ETS del INC está enfocada en tomar posición frente al tratamiento con drogas oncológicas de alto costo para cada uno de los tipos de cáncer en estadios avanzados. La selección del tópic de evaluación se realiza según la prevalencia de la enfermedad en nuestro país o carga de enfermedad en concordancia con la demanda de drogas, aprobadas por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Es una elaboración que engloba a los distintos actores de la Secretaria de Salud del Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación. Hemos comenzado a

elaborar recomendaciones basadas en evidencia sobre tumores prevalentes, con alta mortalidad o alto impacto por su diagnóstico tardío o por los años de vida perdidos debido a su ocurrencia. En algunos casos, no se trata de una patología prevalente pero requiere, como parte de su tratamiento, drogas de alto costo. Desde el inicio del área se ha encomendado abordar otros puntos como el de la prevención de algunos cánceres o algunos otros temas urgentes que han requerido de revisiones rápidas.

2. DEFINICIÓN DEL ALCANCE

Estos materiales están dirigidos, principalmente, a los profesionales de la salud para la atención de los pacientes con cáncer avanzado. En las mismas se arribará a una recomendación, de acuerdo a la metodología GRADE (desarrollada más adelante). Se detalla no solo la fuerza de la recomendación del uso de una droga oncológica, sino también, la calidad de la evidencia en la que se sustenta. Además, las características de los pacientes seleccionados para cada tratamiento y si correspondiera, aclara qué grupos de pacientes no se beneficiarían con el mismo o aún más, podría perjudicarlos. Las recomendaciones también pueden ser utilizadas por aquellos que conducen o financian servicios de salud en el área oncológica y deben tomar decisiones.

En el caso de los materiales dirigidos al público en general, se realiza una adaptación de esta guía con el mismo contenido básico pero al alcance de los pacientes y su familia. El objetivo es colaborar para que puedan tomar una decisión más informada, basada en la evidencia, en sus tratamientos.

3. METODOLOGÍA GRADE PARA ELABORACIÓN DE RECOMENDACIONES

INTRODUCCIÓN

La aproximación GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) es un sistema para calificar la calidad del cuerpo de la evidencia en revisiones sistemáticas y otras síntesis de evidencia, como evaluaciones de tecnologías en salud y en guías, y formular recomendaciones en salud. Ofrece un proceso transparente y estructurado para desarrollar y presentar los resúmenes de la evidencia, y para llevar a cabo los pasos que implica la formulación de las recomendaciones. Se puede utilizar para desarrollar guías de práctica clínica (GPC) y otras recomendaciones del área de la salud (p.ej. Salud pública, sistemas y políticas públicas y decisiones de cobertura en salud).

GRADE provee un marco específico para preguntas del área de la salud, que van desde la selección de desenlaces de interés y la calificación de su importancia, pasando por la evaluación de la evidencia disponible, y el análisis de dicha evidencia a la luz de consideraciones de valores y preferencias de los pacientes y de la sociedad, para llegar a elaborar una recomendación.

A continuación se describe la metodología adaptada del Manual GRADE publicado⁴ y su traducción al español.

⁴Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. (2013). Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación (1ª Ed. en español). P.A Orrego & M.X. Rojas (Trans.) Mar 2017. Publicación original: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>

Los pasos necesarios para el desarrollo de guías están sintetizados en la Figura 1. Podemos dividirlo en dos etapas principales: a) realización de una revisión sistemática de la evidencia y b) formulación de recomendaciones

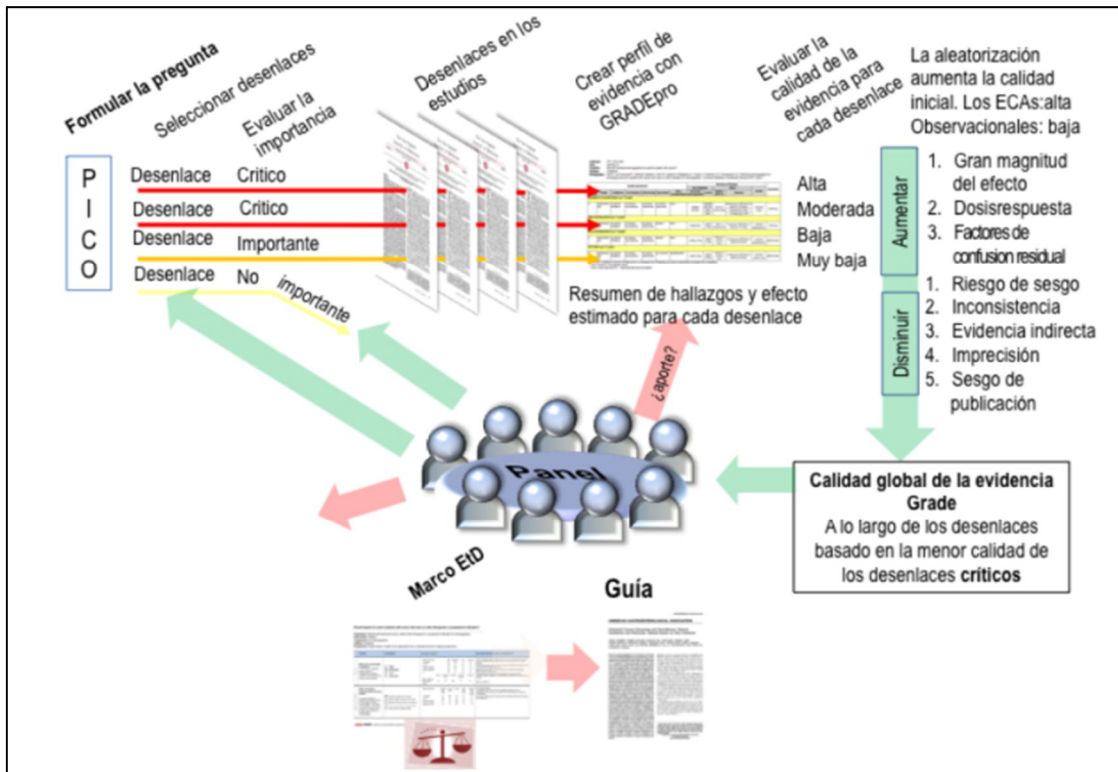


Figura 1. Esquema de desarrollo de guías según metodología GRADE

DESARROLLO DE LA PREGUNTA

Las revisiones sistemáticas deben formular preguntas concretas que la revisión responda, pudiendo ser una o más dependiendo del alcance de dicha revisión. El tipo de pregunta se refiere al alcance: promoción, prevención, diagnóstico y tratamiento. Las preguntas de las guías por lo general involucran otra especificación: el escenario en el que la guía se va a implementar.

Las recomendaciones resultantes deben responder las preguntas concretas planteadas, referentes al cuidado de la salud y que conllevan a una acción.

La estrategia PICO presenta una metodología aceptada para el planteamiento de las preguntas. Ésta establece cuatro componentes específicos:

Población: los pacientes o la población a quien las recomendaciones están destinadas a ser aplicadas

Intervención: la terapia, diagnóstico u otra intervención en investigación (p.ej. Intervención experimental o el factor de exposición en un estudio observacional)

Comparador: la intervención alterna o la intervención en el grupo control

Desenlace de interés (O de la sigla por la palabra en inglés **Outcome**)

SELECCIÓN DE DESENLACES

Para formular recomendaciones sensibles se deben considerar **todos los desenlaces** que son importantes o críticos para los pacientes al momento de la toma de decisiones, o inclusive para terceros (por ej. recursos pagados por terceros, las consideraciones de equidad, el impacto sobre los cuidadores y el impacto en salud pública).

GRADE establece tres categorías para los desenlaces de acuerdo a su importancia para la toma de decisiones:

Críticos

Importantes, pero no críticos

De importancia limitada.

Los desenlaces críticos e importantes serán los que soporten las recomendaciones en las guías, por el contrario, los terceros en la mayoría de situaciones no lo serán. Para facilitar la calificación de los desenlaces de acuerdo a su importancia, los desarrolladores de las guías deben asignar un puntaje numérico en **escala del 1 al 9** (7 a 9: crítico; 4 a 6: importante; 1 a 3 de importancia limitada) para distinguir entre las categorías de importancia.

Los pasos para seleccionar la importancia de los desenlaces se aclara en el **Anexo 1**

En nuestro caso al evaluar drogas oncológicas, tenemos en cuenta desenlaces de eficacia (mejora significativa en la prolongación de la supervivencia global, supervivencia libre de progresión o una mejora en la tasa de respuesta objetiva), seguridad (eventos adversos) y calidad de vida.

BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

El panel de una guía debe basar sus recomendaciones en el **mejor cuerpo de evidencia disponible** relacionado con la pregunta de investigación. Pueden usarse revisiones sistemáticas existentes de buena calidad (valoradas con la herramienta SIGN) o conducir revisiones sistemáticas de novo, dependiendo de circunstancias específicas como la disponibilidad de revisiones sistemáticas de buena calidad y los recursos. Se debe buscar evidencia relacionada **para todos los desenlaces importantes**.

Se realiza una búsqueda sistemática de la bibliografía en las siguientes bases de datos electrónicas: PubMed, COCHRANE, Epistemonikos, LILACS, INAHTA, TripDatabase enfocando hacia los diseños de estudios que mejor respondan a la pregunta de investigación. Se complementa con una búsqueda manual de los resúmenes de congresos de ESMO y ASCO, buscadores genéricos de Internet y sitios Web de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias.

Cada búsqueda cuenta con criterios de inclusión/exclusión definidos y explícitos en cada documento, así como el marco temporal y es llevada a cabo por dos revisores independientes. Se incluye además una búsqueda de la evidencia local.

Como resumen, se efectúa un diagrama de flujo de dicha búsqueda de acuerdo a la declaración PRISMA (ver Anexo 2)

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Una **tabla de evidencia** es una herramienta clave en la presentación de la evidencia y los resultados correspondientes. Las tablas de evidencia son un método de presentar la calidad de la evidencia disponible, los juicios que sustentan la calificación de la calidad y los efectos de las alternativas de manejo en los desenlaces de interés.

Existen dos formatos disponibles, que sirven para distintos propósitos y dirigidos a diferentes audiencias: Perfil de evidencia GRADE o Tabla de resumen de hallazgos (SoFt)

Para cada comparación de estrategias alternativas de manejo, **todos los desenlaces se deben presentar** juntos en un perfil de evidencia GRADE o tabla SoFt por separado.

El formato estándar para el perfil de la evidencia incluye:

- Una lista de los desenlaces, clasificados por importancia
- El número y el diseño(s) de los estudios incluidos (ECA, Observacionales)
- Juicio acerca de cada uno de los factores de la calidad de la evidencia evaluados; riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, otras consideraciones (incluyendo el sesgo de publicación y factores que incrementan la calidad de la evidencia)
- El riesgo asumido; medición de la carga típica de los desenlaces, p.ej. Riesgo ilustrativo o también llamado riesgo basal, calificación basal o riesgo del grupo control
- El riesgo correspondiente; medición de la carga de los desenlaces después de aplicada la intervención, p.ej. El riesgo de un desenlace en las personas tratadas/expuestas con base en la magnitud relativa de un efecto y el riesgo asumido (basal)
- El efecto relativo; para desenlaces dicótomos la tabla proveerá usualmente el riesgo relativo (RR), la razón de probabilidades/momios (OR por su sigla en inglés Odds ratio) o razón de riesgos (HR por su sigla en inglés Hazard ratio)
- El efecto absoluto; para desenlaces dicótomos el número de menos o más eventos en el grupo tratado/expuesto comparado con el grupo control
- Calificación de la calidad de la evidencia para cada desenlace (puede variar entre desenlaces)

Se efectúa en una etapa preliminar una tabla resumen de cada ensayo incluido, la evaluación de riesgo de sesgo y si corresponde metaanálisis utilizando la herramienta RevMan⁵

Herramientas utilizadas para valoración de calidad de ensayos individuales: riesgo de sesgo de estudios (Cochrane para ensayos clínicos y ROBINS-I para los estudios observacionales), evaluación de estudios de precisión diagnóstica (QUADAS₂), revisiones sistemáticas (AMSTAR), guías de práctica clínica (AGREEII), evaluaciones económicas (CHEERS).

⁵Review Manager (RevMan) [Computer program]. Versión 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

La evidencia se califica para cada desenlace y globalmente a lo largo de los desenlaces. La calidad o certeza en la evidencia refleja el grado en que nuestra confianza en el estimativo del efecto es adecuado para soportar una recomendación particular.

El abordaje de la calificación de la calidad de la evidencia parte del diseño del estudio (ensayos clínicos o estudios observacionales) y posteriormente evalúa cinco razones que posiblemente pueden disminuir la calidad o tres que la puedan aumentar:

Tabla 1. Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia

| <i>Factor</i> | <i>Consecuencia</i> |
|--|---------------------|
| Limitaciones en el diseño o ejecución del estudio (riesgo de sesgo) | ↓ 1 o 2 niveles |
| Inconsistencia en los resultados. Resultados inconsistentes | ↓ 1 o 2 niveles |
| Evidencia indirecta/Ausencia de evidencia directa | ↓ 1 o 2 niveles |
| Imprecisión | ↓ 1 o 2 niveles |
| Sesgo de publicación | ↓ 1 o 2 niveles |

Tabla 2. Factores que pueden aumentar la calidad de la evidencia

| <i>Factor</i> | <i>Consecuencia</i> |
|---|---------------------|
| Gran magnitud del efecto -Efecto de gran tamaño | ↑ 1 o 2 niveles |
| Todos los posibles distractores podrían reducir el efecto demostrado o incrementar el efecto, si el efecto no es observado | ↑ 1 nivel |
| Gradiente dosis- respuesta | ↑ 1 nivel |

La calidad del cuerpo de la evidencia en uno de cuatro grados:

Alta: Hay una confianza alta en que el verdadero efecto está cercano del estimativo del efecto. Es difícil que los resultados de nuevos estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto

Moderada: Hay una confianza moderada en el estimativo del efecto: el verdadero efecto es probable que este cercano al estimativo del efecto, pero hay una posibilidad que sea sustancialmente diferente. La confianza en la estimación del efecto y su magnitud podrían cambiar con nuevos estudios

Baja: La confianza en el estimativo del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del estimativo del efecto. Es probable nuevos estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto y su magnitud.

Muy baja: Se tiene muy baja confianza en el estimativo del efecto: el verdadero efecto es probable que sea sustancialmente diferente al estimativo del efecto.

La **calidad global de la evidencia** es la calificación combinada de la calidad de la evidencia a lo largo de todos los desenlaces considerados críticos para responder la pregunta de investigación (p.ej. tomar una decisión o recomendación). Si la calidad de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces críticos, la menor calidad de la evidencia para cualquier desenlace crítico, determina la calidad global de la evidencia.

FORMULACIÓN DE RECOMENDACIONES. MÉTODO DE CONSENSO.

El método empleado es un Delphi modificado (Ver **ANEXO 3**). Es una técnica cuyo objetivo es obtener el grado de consenso o acuerdo de los especialistas en los puntos de incertidumbre o controversia utilizando los resultados de investigaciones anteriores.

Se deben tener dos pilares fundamentales para el éxito del consenso: 1) formular correctamente los puntos a consensuar y 2) la elección de los integrantes del consenso.

La formulación de los puntos de las áreas de incertidumbre o controversia quedan definidas cuando, finalizada la revisión sistemática de la literatura y valoración crítica de la misma, no hallamos respuesta desde la evidencia para situaciones clínicas de los pacientes o que pueden ser diferentes (o contrarias) a la práctica asistencial local. En ocasiones se busca reafirmar lo que está relatado en la literatura.

Las características del método es que es un *proceso iterativo*: es decir, los participantes en el proceso deben emitir su opinión o sus respuestas en más de una ocasión, a través de varias rondas que llevan a estabilizar las opiniones (las primeras se hacen respondiendo un cuestionario vía internet).

Es *anónimo* ya que ningún miembro del grupo sabe cuál ha sido la respuesta de cada uno. Esto beneficia el proceso, ya que se trata de evitar las influencias negativas de los miembros dominantes del grupo o la inhibición de algún participante.

Antes del inicio de cada ronda se realiza una retroalimentación o **feedback controlado**. El grupo coordinador transmite la posición de los expertos en conjunto frente al problema o situación que se analiza, destacando las aportaciones significativas de algún experto, las posturas discordantes o información adicional solicitada por algún otro experto y se organiza una respuesta estadística del grupo.

Los expertos convocados son alrededor de treinta y responden a los siguientes criterios de selección: representantes de diversos puntos geográficos del país del ámbito público, obra social y privado; especialidades médicas diversas relacionadas con el tratamiento del cáncer: radioterapeutas, oncólogos clínicos, especialidades conexas; representantes de las asociaciones médicas de la especialidad; representantes de entidades del Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación relacionadas con el proceso de utilización de las drogas oncológicas: ANMAT (aprobación para su comercialización), Banco de Drogas Oncológicas (Dirección Nacional de Medicamentos); expertos dedicados a la gestión en salud; y representantes de asociaciones de pacientes.

A todos los participantes se les pide que firmen una declaración de conflicto de interés (VER **ANEXO 4**).

La última ronda se realiza en forma presencial, coordinada por el grupo de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias del INC.

Para esto, incluimos desde la primera comunicación con los expertos información escrita sobre los objetivos del estudio, los pasos del método, el cuestionario o las preguntas, el tiempo para responderlos, la duración del proceso, la potencial utilidad de los resultados y el beneficio que obtienen al participar.

Luego del arribo de las conclusiones y recomendaciones por parte del Panel de Expertos en la sesión presencial, se envían las modificaciones al documento surgidas de dicha reunión.

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

La **fuerza de una recomendación** refleja el grado de confianza de un panel de una guía, en que los efectos deseados de una intervención son mayores que los efectos indeseables, o viceversa, a lo largo de los pacientes para los cuales está dirigida la recomendación.

Se toman en cuenta los siguientes criterios: la calidad de la evidencia, el balance entre beneficios y riesgos, la contextualización de la evidencia a las circunstancias específicas (valores y preferencias) y consideración de costos o utilización de recursos.

GRADE clasifica la fuerza de la recomendación en:

Recomendaciones fuertes: es aquella con la cual el panel de la guía tiene confianza que el efecto deseable de la intervención supera los efectos indeseables (recomendación fuerte para una intervención) o que los efectos indeseables de una intervención, superan los efectos deseados (recomendación fuerte en contra de una intervención). **“Se recomienda”**

Recomendaciones condicionales: es aquella en la cual el efecto deseable probablemente sobrepase los efectos indeseables (recomendación débil para una intervención), o los efectos indeseables probablemente sobrepasen los efectos deseados (recomendación débil en contra de una intervención), pero existe una incertidumbre apreciable. **“Se sugiere”**.

Tabla 3. Implicaciones de recomendaciones fuertes y débiles para los diferentes usuarios de las guías

| | Recomendaciones fuertes | Recomendaciones débiles |
|-----------------------------------|--|--|
| Para pacientes | La mayoría de los individuos en esta situación desearían el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no lo desearía. | La mayoría de los individuos desearían el curso de acción sugerido, pero muchos no. |
| Para clínicos | La mayoría de los individuos debería recibir el curso de acción recomendado. La adherencia a esta recomendación de acuerdo a la guía podría ser usada como un criterio de calidad o un indicador de rendimiento. Es poco probable que se necesite ayuda en las decisiones formales para ayudar a los individuos a tomar decisiones coherentes con sus valores y preferencias. | Reconocer que opciones diferentes serían apropiadas para distintos pacientes, y que se debe ayudar para que cada paciente alcance una decisión de manejo consistente con sus valores y preferencias. Las ayudas en decisiones pueden resultar útiles al momento de ayudar a los individuos en la toma de decisiones coherentes con sus valores y preferencias. Los clínicos deben esperar pasar más tiempo con los pacientes en el proceso de la toma de decisión. |
| Para desarrolladores de políticas | La recomendación se puede adaptar como política en la mayoría de las situaciones incluyendo su uso como indicador de rendimiento. | Formular políticas requeriría de debates importantes y la participación de muchas partes interesadas. Es muy probable que las políticas varíen entre regiones. Los indicadores de rendimiento tendrían que centrarse en el hecho que la deliberación adecuada acerca de las opciones de manejo ha tenido lugar. |

Dentro de la metodología GRADE, existe un marco desarrollado de la “Evidencia-a la-Decision” (EtD por sus siglas en inglés Evidence to Decision), que pueden usar los grupos que elaboran recomendaciones para facilitar la toma de decisiones, registrar los juicios y documentar el proceso desde la evidencia hasta la decisión.

El marco incluye **una tabla** con las siguientes columnas:

- **Criterios** (factores que se deben considerar) para las recomendaciones del sistema de salud o de salud pública
- **Juicios** que los miembros del panel deben hacer en relación con cada criterio, que deben incluir borradores o versiones preliminares de los juicios sugeridos por las personas que han preparado el marco
- **La evidencia** para informar cada uno de esos juicios, que puede incluir los vínculos a los resúmenes de evidencia más detallados

- **Consideraciones adicionales** para informar o justificar cada juicio

El marco también incluye las siguientes **conclusiones** a las cuales deben llegar los miembros del panel, que deben incluir borradores o versiones preliminares de conclusiones sugeridas por las personas que han preparado el marco:

- El **balance de consecuencias** de la opción considerada en relación a la alternativa (comparación)
- El **tipo de recomendación** (en contra de la opción, a favor de la opción en ciertas condiciones específicas, o a favor de la opción)
- La **recomendación** en texto conciso, claro y accionable
- La **justificación** de la recomendación, que fluye desde los juicios en relación a los criterios
- Cualquier **consideración importante de subgrupos** que pueda ser relevante a los usuarios de las guías
- **Consideraciones de implementación claves** (adicional a cualquiera que se especifique en la recomendación), incluyendo estrategias para abordar cualquier preocupación acerca de la aceptabilidad y viabilidad de la opción
- Sugerencias para **monitorear y evaluar** si la opción se está implementando, incluyendo cualquier indicador importante que deba ser monitorizado, y cualquier necesidad de un estudio piloto o evaluación de impacto
- Cualquier prioridad investigativa clave para abordar incertidumbres importantes en relación con cualquier criterio

Se encuentra actualmente en fase de evaluación e implementación por parte del AETS.

4. REDACCIÓN DE LA VERSIÓN FINAL. PUBLICACIÓN.

Como paso final, se incluyen en el informe preliminar las conclusiones del consenso y las recomendaciones pertinentes.

Una vez aprobadas las modificaciones por parte de los participantes, el grupo de trabajo del INC redacta la segunda versión del documento. Además, los expertos participantes que figuran en el documento con sus nombres y filiación a la que representan con su declaración de conflictos de interés.

La versión final contiene un resumen de recomendaciones clave y un algoritmo terapéutico de acción elaborado en consenso con el panel. Así como también una declaración de independencia editorial.

Es deseable explicitar posibles barreras y factores facilitadores para su implementación, las estrategias para mejorar su adopción y las implicaciones de la aplicación de la guía en los recursos, así como incluir criterios de monitorización y auditoría.

REVISIÓN EXTERNA

El documento completo y los anexos aclaratorios de la metodología se envían a un revisor externo, previamente convocado y que haya aceptado participar. Dicho revisor puede ser nacional o internacional y debe ser experto en la materia y en la metodología de elaboración de GPC. Esta intervención es absolutamente anónima.

Además, se entrega un resumen abreviado del manual del evaluador de AGREE II (ANEXO 5).

PUBLICACIÓN

Luego de incorporar los cambios sugeridos por el panel de expertos durante la reunión presencial y la etapa posterior al consenso y las sugerencias del revisor externo, se envía el documento para ser editado por el área de Comunicación del INC.

El reporte se hace de acuerdo a lo establecido en la colaboración AGREE, respetando cada uno de sus dominios.

El documento final revisado se eleva a las autoridades del INC para su aprobación y posterior publicación y difusión en el sitio web del INC, disponible para su descarga gratuita: <https://www.argentina.gob.ar/salud/inc>

ACTUALIZACIÓN

Se prevé que la actualización de las guías se efectúe cada 2 años, para lo cual se sigue la misma metodología con una actualización de la búsqueda sistemática en el límite temporal establecido a actualizar.

ELABORACIÓN DE REVISIONES RÁPIDAS

No existe en la revisión de la literatura una definición y metodología consensuada para las revisiones rápidas⁶.

Se puede concluir que son un tipo de síntesis de conocimiento en donde los componentes del proceso de una revisión sistemática (RS) están simplificados u omitidos para producir información en un periodo corto de tiempo.

- . El periodo de tiempo de producción es entre 1 a 6 meses

- . El alcance es limitado: puede incluir por lo general una o algunas pregunta de investigación (la cantidad no está definida), búsqueda de los últimos años o sin límites, limitaciones geográficas o en la profundidad en el análisis.

- . Las diferencias metodológicas con respecto a una RS más reportadas y que pueden ser utilizadas como atajos son:

Son efectuados por un solo revisor, cantidad de preguntas limitadas, emplean una sola base de búsqueda, no se efectúa búsqueda manual de resultados o literatura gris, utilizan como fuente primaria otras RS, se suele restringir el tipo de estudio incluido, no efectúan un análisis de la calidad de los estudios incluidos, eliminan la consulta con expertos, limitan la extracción de datos, y puede omitirse la revisión externa.

En el caso de utilizarse estos recursos, deben estar explicitados en el informe de revisión en el apartado metodología.

- . No existen diferencias en el impacto en la toma de decisiones entre una RS y una RR, aportando esta último mayor claridad y accesibilidad a la información

A manera de resumen, se detallan los pasos a seguir para su desarrollo por el AETS: por lo general se tratan de revisiones sobre una tecnología o un grupo de tecnologías afines o de mismo mecanismo de acción (no más de tres) para la misma indicación en el caso de medicamentos.

I. DEFINICIÓN DE ALCANCE Y BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizara una búsqueda en una base electrónica y podrá agregarse búsqueda manual. Los artículos priorizados son GPC publicadas, RS y metaanálisis (MA) o en caso de no existir, fuentes primarias (ensayos clínicos).

II. REVISIÓN DE ARTÍCULOS

Valoración de calidad/riesgo de sesgo artículos: se utilizan las herramientas mencionadas en el apartado GPC

⁶Haby MM y cols. What are the best methodologies for rapid reviews of the research evidence for evidence-informed decision making in health policy and practice: a rapid review. Health Res Policy Syst. 2016 Nov 25;14(1):83.

Características de los ensayos incluidos: este formato puede no contener el detalle en tablas (software RevMan). También pueden omitirse de acuerdo al alcance, estudios sobre valores y preferencias y evaluaciones económicas.

Metaanálisis y tabla SOF: se efectúa en caso de corresponder un MA, y posteriormente la tabla de resumen de hallazgos utilizando metodología GRADE ya desarrollada.

III. ELABORACIÓN DE CONCLUSIONES

Se detallan los resultados extraídos de la evidencia científica. Las RR no contienen recomendaciones formales ya que no se efectúa convocatoria de panel y reunión de consenso.

IV. REVISIÓN FINAL Y PUBLICACIÓN

La misma se encuentra disponible en la página web del INC para su descarga gratuita.

ELABORACIÓN DE EVALUACIONES ECONÓMICAS

Las evaluaciones económicas (EE) en salud tienen el objetivo de brindar herramientas para orientar las decisiones de asignación de recursos y lograr el mayor beneficio o impacto en salud en condiciones de equidad.

Esencialmente, una EE consiste en medir las diferencias en efectividad clínica, asociadas a dos o más tecnologías sanitarias, y compararlas con las diferencias en costos y la factibilidad de su financiamiento.

En las últimas décadas, los análisis de costo efectividad se tornaron fundamentales dado que el acelerado desarrollo tecnológico, proveniente de una agenda de investigación principalmente guiada por intereses de mercado y financiada por capitales privados, tuvo el efecto de ampliar la brecha entre lo tecnológicamente posible y lo económicamente financiable (Workman y cols. 2017).

A su vez, sin bien las nuevas tecnologías han producido mejoras en desenlaces finales de la mayoría de los tumores, estos progresos han sido pequeños en comparación con el crecimiento exponencial de los costos relacionados a las etapas del diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer (Howard y cols. 2015).

En términos de equidad, en países de ingresos bajos y medianos, la accesibilidad a medicamentos esenciales contra el cáncer también se vio amenazada por la presión presupuestaria generada por los medicamentos de alto costo y la variabilidad excesiva de precios de adquisición según zonas geográficas y tipo de medicación (Cuomo, Seidman, y Mackey 2017) (Dodd y Neville 2019).

En ese contexto, las evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) buscan promover la adopción de tecnologías costo-efectivas, evitar la adopción de tecnologías de dudoso valor para el sistema de salud y aportar evidencia científica referente a tecnologías que parecen prometedoras pero presentan incertidumbres persistentes.

Desde el año 2013, el Instituto Nacional del Cáncer (INC) desarrolla guías de práctica clínica con el objetivo de brindar recomendaciones para la formulación de políticas públicas y la atención de la salud en base a la mejor evidencia disponible. (Confalone y cols. 2015)

La incorporación de las evaluaciones económicas, al proceso general de desarrollo de las guías de práctica clínica (GPC), aportan las nociones de costo de oportunidad y factibilidad financiera de la adopción de una tecnología sanitaria.

El objetivo del presente apartado consiste en describir la metodología específica que se utiliza para la realización de las evaluaciones económicas que se desarrollan en el marco de las GPC.

El proceso de desarrollo de las EE comienza rescatando la síntesis de la evidencia y las recomendaciones de la fase clínica, realizadas mediante metodología GRADE, y posteriormente continúa con una serie de etapas específicas que apuntan a priorizar las tecnologías sanitarias que se someterán a una evaluación, definir el marco y la pregunta de investigación de la evaluación económica y realizar una revisión sistemática de la evidencia económica y clínica disponible. Finalmente, se procede a modelizar y medir costos, efectos e incertidumbre en el horizonte temporal definido.

Para la elaboración de la presente guía nos hemos basado en metodológicas de EE recomendadas internacionalmente, la "Guía Metodológica para Estudios de Evaluación Económica de Tecnologías Sanitarias" (MERCOSUR 2013) y los Estándares Consolidados de Reporte de Evaluaciones Económicas Sanitarias de la Red Equator (CHEERS por su sigla en inglés de "Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards")(Husereau y cols. 2013) (ver ANEXO 6).

I. PRIORIZACIÓN DE LA/S TECNOLOGÍA/S A EVALUAR

Las guías de práctica clínica reúnen un conjunto muy amplio de recomendaciones referentes a la utilización de tecnologías sanitarias en la prevención, diagnóstico o tratamiento de una patología. La realización de una evaluación económica para todas las alternativas resulta un ejercicio inviable en término de eficiencia, relevancia clínica y financiera.

Por lo tanto en una primera instancia se deben priorizar, utilizando un mecanismo explícito de decisión, las alternativas que serán sujetas a un análisis conjunto de efectividad y costos.

Para esto se siguen los siguientes pasos:

- A. Se recuperan todas las preguntas clínicas de investigación.
- B. A partir de los cuadros de síntesis de la evidencia de GRADE, se seleccionan aquellas preguntas asociadas con desenlaces críticos e importantes y con recomendaciones que presenten alta y moderada calidad de evidencia.
- C. Se procede a realizar una revisión sistemática de las evaluaciones económicas existente en la literatura científica de las preguntas seleccionadas en el punto II mediante la estrategia PICOT+R.
- D. Mediante un proceso de consenso no formal, se procede a otorgar una prioridad en la evaluación económica para cada pregunta de investigación.

La evaluación económica no es necesaria si:

- Existe una evaluación publicada de calidad y aplicable al sistema de salud nacional.
- No existen diferencias significativas en los costos esperados de las alternativas.
- La opción más efectiva es la de menor costo.

La evaluación económica puede ser necesaria si:

- Existe mucha variación en la práctica clínica actual y/o la incorporación de una alternativa podría generar beneficios importantes en términos de salud.
- Existe mucha incertidumbre sobre la relación de costo-efectividad.
- El cambio en la práctica clínica podría tener un impacto significativo en costos y en el presupuesto del sistema de salud.

Es importante en esta instancia identificar de manera temprana barreras de implementación de las tecnologías y la factibilidad de superarlas por dos razones principales: valorizar los costos para superar las barreras e identificar estrategias que no son factibles de implementar en el contexto del sistema de salud nacional.

II. ELABORACIÓN DEL MARCO DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA

Luego de haber priorizado las preguntas de investigación, se procede a delimitar el alcance y el marco de la evaluación económica. Esta instancia es fundamental para evitar errores que impacten en la revisión de la literatura, la elección de métodos estadísticos, el diseño del modelo a construir y la validez de los resultados. En el marco de la EE se deben definir y explicitar: intervención y comparadores, población objetivo, perspectiva de estudio, horizonte temporal y pregunta de investigación de la EE.

INTERVENCIÓN Y COMPARADORES

En base a la pregunta de investigación priorizada de la fase clínica, se realiza un resumen de la evidencia más significativa y una descripción de la patología abordando causas y/o factores de riesgo conocidos, síntomas, tratamientos convencionales de efectividad conocida y principales desenlaces.

Las opciones clínicas que se van a comparar en el análisis económico generalmente se determinan por las preguntas de investigación de la fase clínica y siempre es recomendable incluir una comparación con la/s alternativa/s que reflejen la práctica clínica más utilizada en el contexto del **sistema público de salud de Argentina**. Así mismo, esta instancia requiere realizar un recorte explícito de las etapas del manejo de la enfermedad - prevención, diagnóstico y/o tratamiento- que se van a incluir en la evaluación económica.

Dado que la razón de costo efectividad de una intervención se calcula en función de la/s alternativa/s de comparación, las opciones deben ser correctamente justificadas para evitar sesgos en los resultados. Ejemplo: seleccionar una práctica de comparación costosa e ineficiente para reducir la razón de costo – efectividad.

POBLACIÓN OBJETIVO

La definición de la población objetivo implica identificar las condiciones, desde el punto de vista clínico y económico, de los pacientes a los que se dirige la evaluación.

En algunas oportunidades, a modo de ejemplo se observan diferencias significativas en resultados en salud y en costos, es necesario dividir la población en diferentes grupos de análisis pero procurando un equilibrio entre simplicidad del estudio y fiabilidad en los resultados.

Por otro lado, en situaciones de externalidades positivas/negativas a nivel poblacional (ejemplo en una estrategia de vacunación) o economías de escala en la provisión de servicios de salud no sería conveniente una excesiva atomización en subgrupos poblacionales.

PERSPECTIVA DEL ESTUDIO

Los costos y beneficios en salud pueden ser vistos de forma diferente según quienes sean los interesados en el análisis: la sociedad, el paciente, el pagador, el proveedor o la industria farmacéutica.

Los análisis económicos que se realizan desde el Instituto Nacional del Cáncer, en principio, adoptan el punto de vista de la sociedad en forma restringida. Esto implica que teniendo en cuenta las restricciones de información, se consideran los costos asociados a la financiación en el sector público de salud más gastos de bolsillo significativos en los que incurre el paciente producto de la intervención.

HORIZONTE ANALÍTICO

El horizonte de tiempo, donde se miden los beneficios y costos, se relaciona con el tipo de enfermedad (crónica o aguda), el ámbito de comparación y las etapas de evolución de la enfermedad que se contemplan en la evaluación económica. Frecuentemente el horizonte adecuado para la EE excede el periodo de disponibilidad de los datos primarios y será necesario construir modelos de decisión (ver apartado V).

No es necesario extender un análisis en periodos de tiempo adicionales sino existen razones para esperar diferencias significativas, como cuando los costos y los resultados de las alternativas convergen, y de igual manera se debe verificar no omitir eventos con impactos significativos en los resultados de largo plazo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Los componentes intervención y comparador, población objetivo, perspectiva de estudio y horizonte temporal se sintetizan en la pregunta de investigación de la evaluación económica que se formula mediante la metodología PICOT + R.

La metodología PICOT + R incorpora a las preguntas de la fase clínica la consideración del consumo de recursos asociados a la implementación de la intervención y el comparador.

III. REVISIÓN DE LITERATURA ECONÓMICA Y RESUMEN DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Si bien en la instancia de la revisión sistemática de la evidencia se analizan las evaluaciones económicas disponibles, posteriormente se realiza una nueva lectura crítica con el objetivo principal de identificar metodologías implementadas y extraer información relevante sobre recursos y efectos clínicos para utilizar como insumo primario del modelo o validar posteriores resultados.

Para esto, se aplica un protocolo de búsqueda, explícito y coherente con la pregunta de investigación, en las principales bases de datos: HealthTechnologyAssessmentDatabase (HTA), NHS EconomicEvaluationDatabase (NHS EED), EconLit (CSA), MEDLINE / PubMed, LILACS y La Biblioteca Virtual de Salud (BVS) de OPS.

La validez interna de los estudios de costo efectividad se analizan críticamente siguiendo la lista de comprobación de Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) de International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) y posteriormente se verifica la coherencia externa siguiendo el marco de la evaluación económica que se va a llevar adelante.

La aplicabilidad total de los estudios económicos internacionales al sistema de salud nacional es limitada debido a diferencias entre países en opciones terapéuticas utilizadas, estructura y organización de los servicios de salud, utilización de recursos y costos de adquisición.

IV. ELABORACIÓN DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA: TIPOS DE EVALUACIONES ECONÓMICAS

En términos generales, los estudios de la evaluación económica se clasifican según si examinan simultáneamente los costos y los resultados y la cantidad de alternativas que analizan (M. F. Drummond y cols. 2015).

Existen varios métodos de análisis en la EE que tienen en común la similitud en el cálculo de los costos y se diferencian en el procedimiento de identificación y, fundamentalmente, en la ponderación de los efectos.

La elección de un método de análisis dependerá de la pregunta de investigación, las conclusiones de la evidencia de la fase clínica y los recursos disponibles para llevar adelante el análisis.

MINIMIZACIÓN DE COSTOS

Se utiliza en situaciones donde se estima que la diferencia en la efectividad de los tratamientos no es estadísticamente significativa por lo cual la comparación se suscribe a los costos.

Presenta ventajas tales como la sencillez de uso y la rapidez de los cálculos que lo vuelve transparente para el público objetivo. Sin embargo, es poco probable que las preguntas de investigación priorizadas para una EE se refieran a tecnologías con diferencias en desenlaces estadísticamente no significativos.

Esta técnica tampoco permite hacer comparaciones con otras opciones clínicas en contextos clínicos diferentes e incorporar perspectivas y métricas que complejicen la medición de resultados.

COSTO – EFECTIVIDAD

Los efectos de las alternativas se miden en la misma unidad natural—mortalidad, morbilidad, parámetros clínicos o resultados intermedios- y se construye una métrica que busca comparar la diferencia de costo por unidad de resultado adicional.

Una de las ventajas del método es que permite la comparación entre alternativas de diferente naturaleza, siempre y cuando los efectos se puedan expresar en las mismas unidades. Así mismo, al utilizar las unidades clínicas naturales, no hace juicios sobre el valor que la sociedad ante diferentes desenlaces clínicos.

Su desventaja es que no permite comparar alternativas que tengan efectos diversos (por ejemplo mortalidad y morbilidad al mismo tiempo) o distintos desenlaces.

Costo- beneficio

Los efectos en términos de salud de las alternativas se expresan en un valor monetario explícito. La unidad de medida de la efectividad no necesariamente es la misma pero los resultados se valúan en unidades monetarias.

Las decisiones de asignación de recursos se orientan en términos de la lógica de proyectos de inversión, habilitando la comparación de alternativas de tratamientos destinados a distintas patologías o incluso con proyectos por fuera del sector salud.

El mayor inconveniente del análisis de costo-beneficio es que exige valorar los efectos clínicos en unidades monetaria, lo cual es filosóficamente debatible y controvertido. A su vez existe mucha variabilidad e incertidumbre metodológica en

Costo – utilidad

Los resultados se valoran en términos cantidad como de calidad de vida en una medida combinada que refleja el valor social por estado de salud, posibilitando comparar alternativas en contextos clínicos distintos mediante el cálculo de los ratios de costo por año de vida ganado ajustado por calidad (AVAC).

El concepto de utilidad se refiere a la valoración subjetiva que cada persona hace de los diferentes estados de salud posibles.

Si la patología tiene desenlaces múltiples (por ejemplo, un aumento en la supervivencia a costa de un deterioro de la calidad de vida) el análisis de costo utilidad es el mayormente utilizado aunque las escalas de valor de las preferencias tengan muchas limitaciones metodológicas.

V. ANÁLISIS DE DECISIÓN

La mayoría de los análisis económicos en salud se construyen mediante esquemas teóricos que modelan procesos de decisión a partir de los resultados de la revisión sistemática de ensayos clínicos e información epidemiológica local.

Existen dos modelos principales:

- A. **Determinísticos:** los resultados se computan directamente sin considerar la influencia del azar a lo largo del tiempo. Es decir, que se utiliza el número medio de eventos que se producen en la población, ya que se asume que existe certidumbre en los datos disponibles sobre los eventos sanitarios.
- B. **Estocásticos:** son modelos probabilísticos que utilizan la incertidumbre como parte del cálculo, es decir que se utiliza la aleatorización para simular las probabilidades de distribución de los eventos que podrían darse por efecto del azar.

Algunas de las razones que justifican la necesidad de utilizar modelos en las evaluaciones económicas son:

- La evidencia científica se basa en ensayos clínicos que evalúan medidas clínicas intermedias pero no desenlaces finales como la supervivencia global
- El horizonte temporal de seguimiento es relativamente corto en comparación con el requerido en el marco de la EE
- Los comparadores utilizados no son relevantes en la práctica clínica habitual del país

Siempre se deben documentar en forma explícita los supuestos y técnicas utilizadas en la construcción del modelo de manera que cualquier investigador externo pueda replicar los resultados.

Existen tres metodologías principales para el modelamiento de la efectividad y costos, siendo los dos primeros los más utilizados:

A. ÁRBOLES DE DECISIÓN

Un árbol de decisiones es un diagrama que permite evaluar temporalmente las consecuencias clínicas y los costos asociados a una decisión. Sus principales componentes son:

- Los nudos de decisión que se representan por un cuadrado
- Los nudos de acontecimiento o azar que se representan por un círculo y están relacionadas con las probabilidades del evento
- Los nudos terminales que están relacionados con los desenlaces finales esperados como utilidades, efectividad y costo.

La ventaja de modelar los resultados esperados en salud mediante árboles de decisión es que permite abordar de manera relativamente sencilla las decisiones y eventos en el curso de una enfermedad que se hayan priorizado.

La principal desventaja de los árboles de decisión es que no son adecuados para modelar enfermedades en las que la duración es importante y/o múltiples estados de salud posibles como enfermedades crónicas.

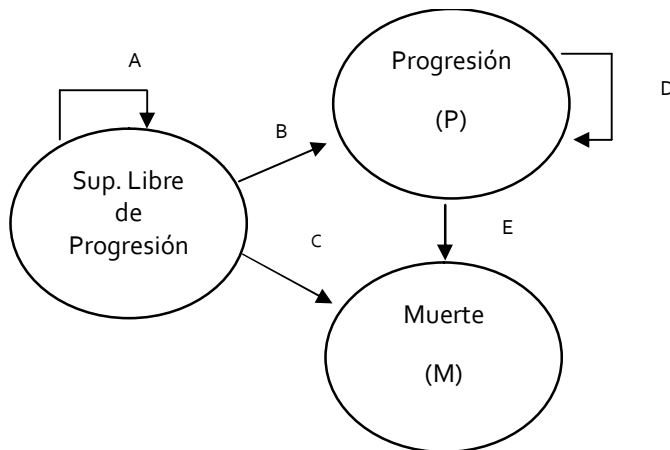
B. MODELOS DE MARKOV

Los modelos de Markov distribuyen miembros de una población en un número finito de estados de salud, que tienen asociados determinados beneficios y costos, y transitan entre estados en función de las probabilidades de transición definidas para un período. La duración del período de evaluación se denomina ciclo y generalmente el modelo se evalúa hasta el punto en que todos los individuos llegan al estado de absorción, el cual corresponde a la muerte. (Mar y cols. 2010)

Las principales ventajas de estos modelos es que permite construir un escenario más real sobre los efectos y costos de una nueva tecnología, incorporando un mayor número de estados de salud y ampliando el horizonte temporal de análisis en comparación con los árboles de decisión.

En su versión más sencilla, los modelos de Markov tienen la limitación de no tener memoria. Esto quiere decir, por ejemplo, que la probabilidad de morir dado que una persona está enferma no depende de cuánto tiempo lleva enferma. Sin embargo, es posible sofisticar este tipo de modelos para incluir probabilidades de transición diferentes por edad y sexo y según la historia natural de la enfermedad.

Figura 1: Representación del Modelo de Markov



Siendo:

A: probabilidad de permanecer en el estado de SLP.

B: probabilidad de transitar al estado de PE ($=1-A-C$);

C: Probabilidad de morir por todas las causas y específicamente por cáncer

D: probabilidad de permanecer en el estado de PE.

E: probabilidad de morir luego de la progresión de la enfermedad.

Uno de los principales elementos de los modelos de markov son las probabilidades de transición, en cada ciclo del modelo, que normalmente se extraen de las revisiones sistemáticas de la literatura y ensayos clínicos de las guías práctica clínica. En drogas oncológicas las probabilidades de transición más importantes se refieren al riesgo de progresión y muerte por tumores malignos, que se calculan utilizando los datos de las gráficas de las curvas de Kaplan-Meier (si no se cuenta con los datos crudos) que se extraen mediante el uso de herramienta de digitalización grafica validada como WebPlotDigitizer (Rohatgi 2019).

Con los datos obtenidos, se realizaran diversas estimaciones paramétricas de las curvas de supervivencia recomendadas en la literatura (exponencial, weibull, log-logistic y gompertz) (Tappenden y cols. 2006)(Ouwens, Philips, y Jansen 2010) y se procede a seleccionar la distribución que minimiza los errores con los datos reales. Finalmente, los parámetros del modelo se calibran utilizando herramientas como Plotly (Plotly Technologies Inc 2015)

La probabilidad de muerte por otras causas se estima a partir del promedio de las tasas brutas de mortalidad para un periodo trianual publicadas por la Dirección de Estadísticas e Información en Salud (Ministerio de Salud y Desarrollo Social de Argentina, 2019).

Finalizados los ciclos podemos calcular el promedio de supervivencia y costos en cada estado para la intervención y el/los comparadores del estudio de costo-efectividad.

C. MODELOS DE SIMULACIÓN DE EVENTOS DISCRETOS

Los modelos de simulación de eventos discretos (MSED) son herramientas informáticas utilizadas ampliamente en sectores como el de la ingeniería industrial para estudiar sistemas y procesos complejos con estados que van cambiando con el tiempo de forma discreta.(Álvarez 2009)

En los últimos años, se comenzaron a utilizar en estudios de costo – efectividad para modelizar la historia natural de una enfermedad, el efecto de las decisiones de tratamiento, eventos aleatorios asociados a una

enfermedad y la utilización de recursos de una manera más coherente con lo observado en la realidad. (Rodríguez Barrios y cols. 2008)

De esta manera permiten superar algunas limitaciones de los modelos de Markov como son la ausencia de memoria de las características y riesgo del paciente, la imposibilidad de describir múltiples eventos y la fijación de ciclos constante de duración, entre otros.

Dentro de las limitaciones se encuentra el alto volumen de información que requieren, la imposibilidad de conocer las distribuciones de probabilidad de las variables del modelo y la necesidad de contar con un conocimiento técnico especializado para su diseño. Así mismo, dado que es una técnica aun insipiente en el sector salud muchas veces se vuelven poco transparentes y sencillos para ser comprendidos por el público objetivo.

VI. MEDICIÓN DE LOS EFECTOS

La principal fuente de información sobre efectividad se obtiene de la literatura científica, principalmente se seleccionan desenlaces finales de ensayos aleatorizados y doble ciego.

Si bien el desenlace utilizado depende del tipo de evaluación económica, los AVAC son los más representativos para las evaluaciones económicas.

Existen varios instrumentos para describir y medir la calidad de vida correspondiente a un estado de salud (o estadio de la enfermedad) particular. Normalmente se aplican a pacientes antes, durante y después del tratamiento, y también en el contexto de ensayos clínicos.

La mayoría de instrumentos de medición de la calidad de vida tienen implícitos tres elementos principales:

- Buscan capturar el “estado funcional” de una personas desde una perspectiva multidimensionalidad (físico, social y mental).
- La aproximación sobre el “estado de salud” es una noción subjetiva.
- Se resume en una variable cuantitativa que representa la preferencia por el estado de salud.

Algunos ejemplos de instrumentos genéricos son los siguientes: Calidad de bienestar (Quality of well-being), índice de utilidades en salud (HealthUtilitiesIndex), EQ-5D del grupo EuroQoL, SF-6D y Assessment of Quality of Life (AQoL).

Para valorar los estados de salud, los instrumentos genéricos, normalmente seleccionan un subconjunto de todos los posibles estados de salud y la población revela sus preferencias para cada estado de salud mediante alguna de las siguientes metodologías:

- **Escalas de calificación:** interroga la preferencia sobre estados de salud mediante una calificación en una escala cardinal (por ejemplo, una escala de 1 a 10)
- **Equivalencia o transacción temporal:** mide la calidad de vida preguntando por la *cantidad de vida* que una persona está dispuesta a ceder a cambio de una mejora en la *calidad de vida*.
- **Juego o lotería estándar:** basada en la teoría de la utilidad esperada, la calidad de vida se mide por el riesgo de muerte que una persona está dispuesta a asumir por evitar un cierto problema de

salud. Se calcula buscando las probabilidades para las que el encuestado es indiferente entre una alternativa con resultado incierto (el juego) y una alternativa con resultado cierto.

En Argentina no existe suficiente evidencia científica sobre la elaboración e implementación de encuestas representativas de la población para valorar estados de salud asociados a patologías mediante instrumentos estandarizados. Por esta razón, generalmente se utilizan valoraciones reportadas en la literatura clínica y económica.

Por último, si bien las escalas de valor de preferencias son ampliamente utilizadas existen una serie de implicaciones y limitaciones éticas que es importante detallar:

- A. El cálculo de los AVAC implica hacer **juicios de valor** sobre la deseabilidad (o no deseabilidad) de los diferentes estados de salud en un contexto donde no existe uniformidad metodológica para obtener una preferencia social.
- B. Existe una **dominación de la expectativa de vida** de las personas en el cálculo de los AVAC, es decir que terminan asignando más valor a las intervenciones que benefician a los jóvenes que a los mayores y/o discrimina a población con índices de alta morbilidad y baja expectativa de vida. Por esta razón, se debe tener especial cuidado cuando se comparan resultados de intervenciones correspondientes a distintas patologías, estadios de una enfermedad o umbrales de decisión.
- C. **El cálculo de los AVAC son insensibles a la necesidad de atención y consideraciones distributivas**, dado que no brinda prioridades a los pacientes que están más enfermos o a la población económicamente vulnerable. Sin embargo, existen soluciones metodológicas como otorgar ponderadores para incorporar variables de equidad.

VII. MEDICIÓN DE LOS COSTOS

Los costos a incluir en una EE están relacionados con las alternativas a evaluar, las etapas/ ramas del modelo diseñado, las alternativas y el punto de vista que adoptado en el estudio.

En la literatura sobre evaluación económica se recomienda que los recursos afectados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad se valoren según su costo de oportunidad. Esto implica otorgar el valor de la mejor opción no realizada y en el caso de los bienes y servicios que cuentan con un mercado de comercialización se aproxima con el precio de mercado.

El esfuerzo y precisión de la medición de los costos se relaciona con el peso de cada rubro en los resultados finales del análisis. Una posible clasificación de los tipos de costos a incluir es la siguiente:

- **Costos directos:** están asociados directamente al consumo de recursos resultantes de un tratamiento o terapia. En esta categoría se incluyen los costos médicos (pruebas diagnósticas, consultas médicas, hospitalización, entre otros) y no médicos asociados a las consecuencias de la enfermedad o tratamiento (gastos de transporte, servicios, entre otros)
- **Costos indirectos:** se refiere al consumo de recursos que no están asociados directamente con el tratamiento de la enfermedad, incluyen pérdidas de productividad y tiempo resultantes de la enfermedad o muerte prematura. Si la medición de los beneficios de las alternativas incorporan la calidad de vida, una parte de la pérdida de tiempo y productividad estarán contemplados en los AVAC. En cambio, si la parte del tiempo perdido representa un costo real en términos de pérdida

de recursos debería ser incluido como costos, utilizando el enfoque del capital humano para su medición e incorporando la incertidumbre asociadas al mismo en el análisis de sensibilidad.

Si se toma la perspectiva social, deben incluirse todos los costes sanitarios directos, los servicios sociales, los inducidos en otros sectores, y los que recaigan sobre los pacientes y familia.

En el contexto de las evaluaciones económicas que realiza por el INC, se tendrán en cuenta las categorías de los costos médicos asumidos por el sector público de salud y los costos asumidos por el paciente y sus familias siempre que sean significativos, puedan variar los resultados del análisis y/o sean diferentes entre alternativas.

Entre las técnicas para la medición del precio de adquisición o producción de tecnologías sanitarias por parte del sector público de salud se encuentran las siguientes:

- A. **Proxy:** consiste en estimar un costo hipotético de producción o adquisición. Ejemplo para medicamentos que no se cuenta con registro de adquisición por el Ministerio de Salud de la Nación, se podrían estimar tasas de descuentos mediante la metodología propuesta por el Banco de Drogas Nacional:

Siendo:

$$\mu_j = \frac{pvp_j * 1,21 * \theta}{1,7545}$$

pvp_j: promedio de precios de venta al público publicados por la Anmat para el medicamento *j*

θ: coeficiente de concentración en la comercialización del medicamento *j*

Siempre se debe analizar la coherencia entre los precios estimados para el caso base con fuentes de datos externas como precios de adquisición por Ministerios de Salud Provinciales.

- B. **Micro-costeo:** si el medicamento es adquirido por el Ministerio de Salud de La Nación. O se cuenta con una base de datos confiable como Observatorios de Precios y Licitaciones Públicas.
- C. **Bibliografía Científica:** Costos de atención obtenidos de ensayos aleatorios o evaluaciones económicas en el sistema de salud argentino correctamente actualizados por un índice de precio adecuado.

Al comparar costos de adquisición por distintos organismos públicos es probable que exista una alta variabilidad asociada a distintas tasas de uso de la tecnología, diferentes grados de eficiencia o capacidad de negociación que deberá ser explícitas y se relacionan con la perspectiva del análisis. Siempre que sea posible, se debe asegurar la veracidad, validez, actualización y representatividad nacional de los supuestos de tasas de utilización y costos de adquisición evitando cualquier sesgo geográfico o de subregistro que condición en los resultados finales.

Por último, los resultados del estudio (efectos y costos) se proceden a descontar utilizando la tasa recomendada en la literatura del 3 % anual sobre el valor en dólares y se incorporan análisis de sensibilidad con un mínimo de 0 % y máximo de 5 %.

VIII. SÍNTESIS DE RESULTADOS Y REPRESENTACIÓN GRÁFICA

La síntesis de los resultados de la evaluación económica implica tres etapas principales:

- Medir la relación entre las ganancias en salud y los costos
- Definir un criterio de superioridad
- Establecer una referencia para la disposición a pagar por ganancias adicionales en salud.

Estas tres etapas cumplen el propósito de la evaluación económica y brindan una herramienta teórica para la asignación de recursos que tiene en cuenta los resultados en salud como los costos.

Las principales medidas resúmenes de una EE son las siguientes:

- Razón de Costo Efectividad (RCE):** mide el costo medio por efectividad para cada alternativa, es decir, que si se comparan las razones de costo efectividad entre alternativas se puede identificar la alternativa de menor costo por ganancia en salud.

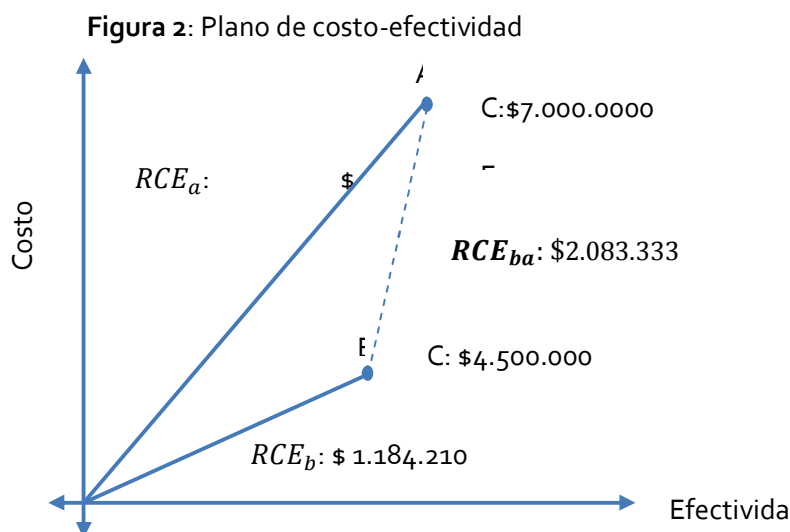
$$RCE_j = \frac{\text{Costo}_j}{\text{Efectividad}_j}$$

- Razón de costo efectividad incremental (RCEI):** calcula el costo medio incremental por unidad de efectividad adicional de una alternativa respecto a su comparador.

$$RCE_j = \frac{\text{Costo}_j - \text{Costo}_i}{\text{Efectividad}_j - \text{Efectividad}_i}$$

Las razones de costo utilidad son análogas a las razones de costo-efectividad. En estos casos la razón se calcula cambiando el denominador de la fracción, donde se utilizan los AVACs o cualquiera otra medida de utilidad.

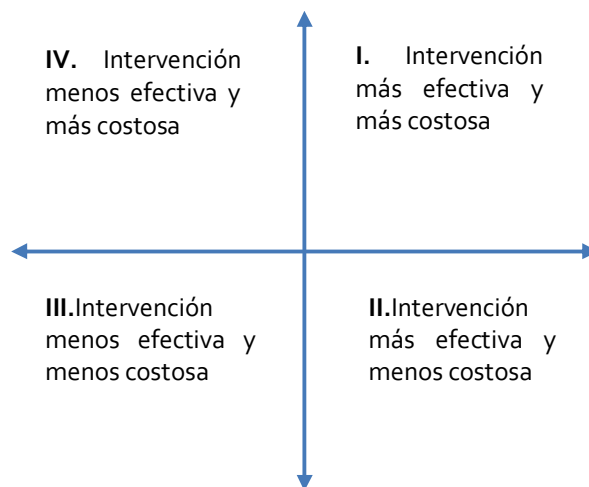
Estas medidas se pueden representar gráficamente en un plano de costo efectividad. En el eje horizontal se representan los desempeños medios en efectividad de las alternativas y en el eje vertical el costo medio para cada alternativa.



Las pendientes de las líneas desde el origen aportan la razón de costo efectividad de las alternativas mientras que la razón de costo efectividad incremental está dada por la pendiente que une los puntos A y B.

Otra alternativa es representar gráficamente en el plano de costo efectividad las diferencias de costos y efectividad, donde la pendiente del punto al origen representa la RCEI y puede encontrarse en alguno de los siguientes cuadrantes:

Figura 3: Plano de costo-efectividad incremental



El cuadrante II es un espacio de dominación absoluta de la nueva tecnología, por ser más efectiva y menos costosa, mientras que el cuadrante IV es un espacio de preferencia absoluta del comparador.

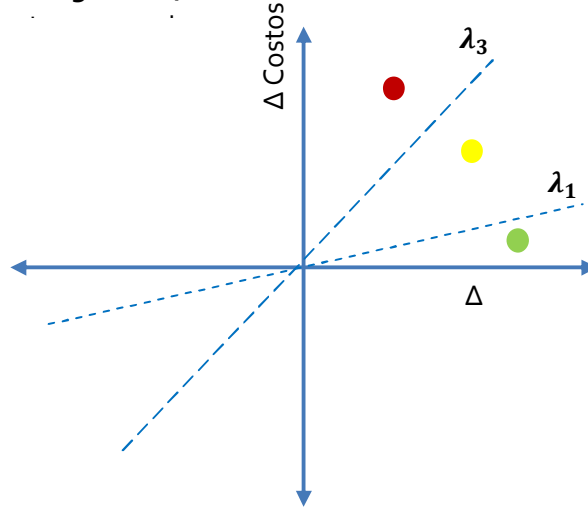
Las alternativas que se ubican en los cuadrantes I y III tienen una complejidad adicional, dada que para tomar una decisión, se requiere la definición de una valoración social que permita responder los siguientes interrogantes:

- En cuadrante I, tecnología más efectiva y costos: ¿Qué incremento de costo se está dispuesto a asumir por cada unidad de efectividad adicional?
- En cuadrante III, tecnología menos efectiva y menos costosa ¿Qué magnitud tiene que tener el ahorro de costos por cada unidad de pérdida de efectividad?

IX. UMBRALES DE DECISIÓN

En respuesta a la complejidad presente en determinadas tecnologías sanitarias, los umbrales de decisión tienen el objetivo de fijar un límite de referencia o comparación para las razones de costo efectividad incremental mediante la definición teórica de una disponibilidad a pagar por año de vida ajustado por calidad.

Figura 4: Plano de costo-efectividad



Desde el punto de vista metodológico, los umbrales de decisión están expuestos a la misma incertidumbre y críticas que el análisis de costo beneficio y los años de vida ajustada por calidad en tanto se refiere a la definición de preferencias sociales que se valorizan en unidades monetarias. Esto se puede observar en la función lineal que representa el beneficio neto incremental y combina los umbrales de decisión (λ) con los RCEI:

- Costo Efectivo si $BNI: Beneficio Incremental * \lambda - Costo Incremental > 0$
- No Costo Efectivo si $BNI: Beneficio Incremental * \lambda - Costo Incremental < 0$

La incertidumbre respecto a la utilización de umbrales de decisión es aún mayor en países con escasa experiencia en estudios de costo-efectividad, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y/o mecanismos explícitos de priorización.

La Organización Mundial de La Salud (OMS) (2001) estableció criterios para la comparación de los ratios de costo-efectividad incrementales basados en el ingreso per cápita de cada país:

- Muy costo-efectiva si la razón de costo efectividad incremental (RCEI) es menor o igual a un PBI per cápita por AVAC
- Costo efectivo si RCEI está entre 1 y 2 PBI/AVAC evitado.
- No Costo Efectiva si RCEI es mayor a 3 PBI/AVAC.

Sin embargo, es preciso resaltar que dicho criterio ha recibido diversas críticas. Utilizar el PBI per capita como umbral tiene poca justificación teórica y puede invisibilizar los valores relativos de las intervenciones en el ámbito local, impidiendo una discusión crítica sobre lo que es realmente asequible e ignorar criterios relevantes para los decisores en salud como la equidad, la ética y la viabilidad política (Marseille, E et al., 2015)(Pichon-Riviere A. et al, 2015)(Woods B et al., 2016).

A su vez, en Argentina, la cobertura de servicios de salud se encuentra compartida entre el Sector Público (Nacional, Provincial y Municipal), el sector de Obras Sociales, y el sector privado. La alta fragmentación en

las fuentes de financiamiento, la marcada separación entre aseguramiento y provisión de servicios de salud como la profunda heterogeneidad e inequidades entre provincias, dificulta las posibilidades de pensar en un único umbral de decisión a nivel nacional.

Si bien las comparaciones mediante umbrales son ampliamente utilizadas en el mundo, existe consenso que la decisión y la valoración final sobre la adopción de una tecnología sanitaria incluye criterios que exceden al principio de costo-efectividad como carga de la enfermedad, equidad e impacto presupuestario, entre otros. Así mismo, existen metodologías insipientes como el "Análisis de Decisión por Multi-Criterios" (ADMC) (Thokala y cols. 2016) que tienen el objetivo que los tomadores de decisiones dispongan de un amplio conjunto de criterios, para priorizar tecnologías sanitarias, explícito y con ponderadores diferenciales.

Otra metodología aun experimental es la utilizada por Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG) de Alemania que, retomando el concepto de frontera de eficiencia de la teoría microeconómica, establece una regla de decisión que no implica el uso de umbrales ni la medición de resultados en AVAC pero requiere un mayor número de procesamiento de información.

La metodología del IQWiG parte del supuesto que la asignación de recursos entre patologías es una decisión exógena a la evaluación económica, basadas en criterios de órdenes sociales y políticos, y que las tecnologías sanitarias que forman parte de la práctica clínica actual fueron "eficientes" al momento de decidir su utilización (Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) 2008).

La regla de decisión se realiza solo en el ámbito de tecnologías intrapatología comparando las pendientes de la frontera de eficiencia y buscando maximizar el beneficio en salud por peso invertido respecto a la situación anterior.

Dado que las EE que realiza el INC tienen el único objetivo de brindar herramientas técnicas relevantes para los hacedores/decisores de políticas públicas pero no son vinculantes a decisiones de cobertura ni sustituyen el juicio clínico y considerando que en Argentina no existe un umbral explícito de comparación:

1. Los resultados de los modelos, en el caso base, se comparan con los umbrales definidos por la OMS.
2. Se construyen análisis de sensibilidad y curvas de aceptabilidad que calculan las probabilidades de aceptar una tecnología sanitaria en umbrales que van desde 1 a 10 PBI per cápita.
3. En determinadas guías de práctica clínica, cuando las preguntas de investigación lo requieran y el tiempo/recursos lo posibiliten se reconstruyen las fronteras de eficiencia intrapatología.

X. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

El Análisis de sensibilidad es un proceso analítico que evalúa los cambios que experimentarían los resultados ante la variación de las variables que presenta incertidumbre.

Las evaluaciones económicas presentan algún grado de incertidumbre que se deriva de errores metodológicos, de los datos primarios o del tipo de los supuestos utilizados en la construcción de variables o parámetros inciertos.

El término análisis de sensibilidad engloba varias técnicas y se distinguen tres enfoques:

- A. **Análisis de sensibilidad simple**, examina sistemáticamente el impacto de un subgrupo de variables del estudio de forma independiente, manteniendo el resto de las variables constantes en su mejor estimación o valor de base.

Este análisis tiene dos vertientes:

- Univariante: examina solo los cambios en una única variable. Esto puede subestimar la incertidumbre del estudio debido a que puede haber interacciones entre los parámetros

- Multivariante: se realizan cambios simultáneos sobre los valores de dos o más variables.

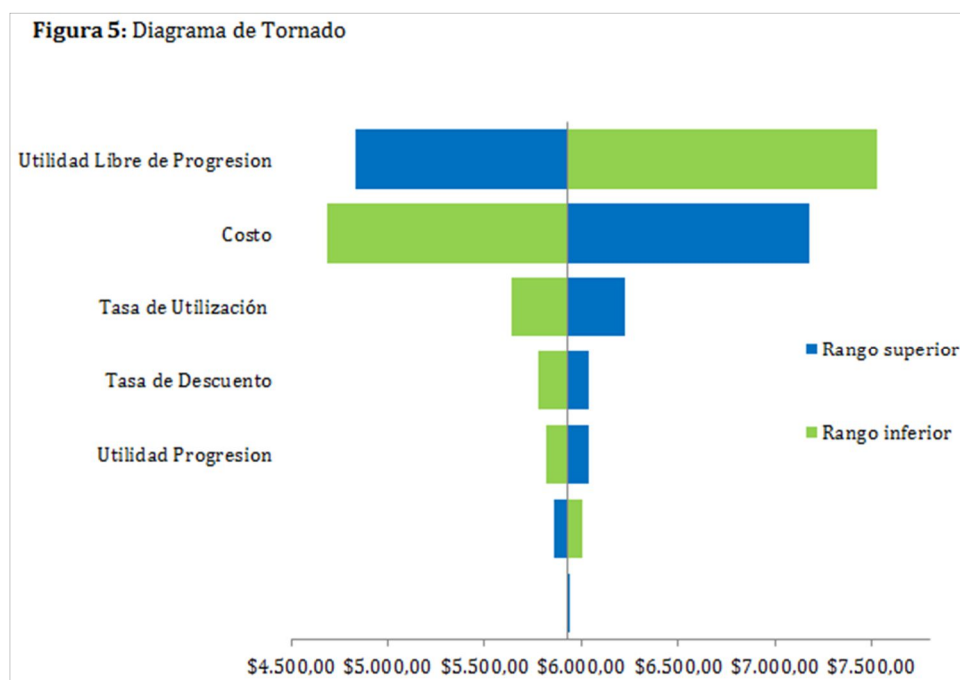
- B. **Análisis del escenario extremo**, tiene por objeto simular los comportamientos más radicales (valores más optimistas y más pesimistas) que pueden tener lugar, con el fin de generar un escenario con la mejor y la peor de las posibilidades.

- C. **Análisis de sensibilidad del Umbral**: cuando trata de identificar el valor crítico de las variables por encima o debajo de los cuales pueden variar las conclusiones de un estudio.

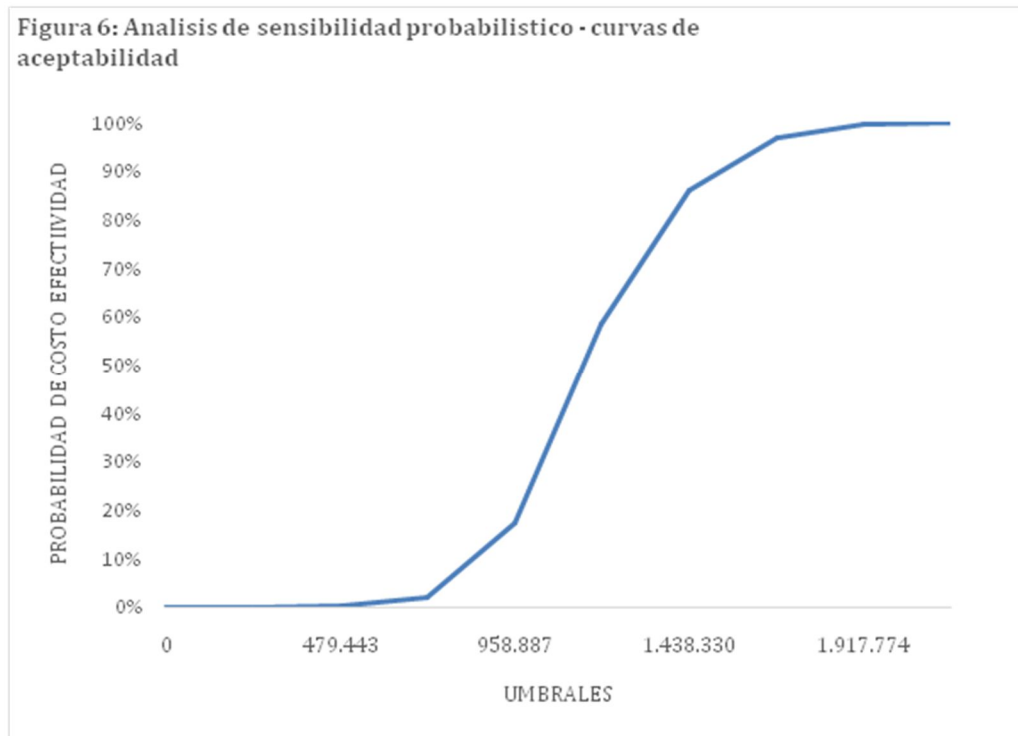
- D. **Análisis de sensibilidad probabilístico**, basado en simulaciones de Monte Carlo, examina los efectos sobre los resultados de una evaluación cuando a las variables subyacentes se les permite variar aleatoriamente según las distribuciones predefinidas.

REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

- A. **Diagramas de Tornado**: se utiliza principalmente en los análisis de sensibilidad simples y permite identificar fácilmente la incertidumbre del subgrupo de parámetros con mayor impacto en la variabilidad de los resultados del análisis. En el eje horizontal se detallan las razones de costo efectividad incremental y se construye una barra para cada parámetro que representa el impacto sobre la RCEI de las variaciones en los intervalos de confianza.



- B. **Curvas de aceptabilidad:** representa la probabilidad de aceptar una estrategia como “costo efectiva” para los diferentes umbrales de decisión. En el eje horizontal se presenta los valores máximos que se pagarían por una unidad ganada de desenlace en salud y en el eje vertical la probabilidad de que la alternativa clínica sea costo efectiva.



Finalmente, el formato de presentación del análisis de evaluación económica debe permitir evaluar de manera transparente los “Estándares Consolidados de Reporte de Evaluaciones Económicas Sanitarias” de la Red Equator (CHEERS por su sigla en inglés de “Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards”)(Husereau y cols. 2013). Es recomendable iniciar el documento con un cuadro resumen que sintetice el marco de la evaluación económica y la fuente de los principales supuestos del modelo.

XI. ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

La evaluación sobre la capacidad de financiamiento de una tecnología sanitaria, por parte de una institución o sistema de salud, requiere de un análisis complementario a la evaluación económica y dependerá fundamentalmente de la prevalencia e incidencia de la enfermedad, las condiciones de uso de la tecnología y los costos diferenciales respecto a los tratamientos actualmente financiados por el sistema.(Mauskopf, Earnshaw, y Mullins 2005)

Por esta razón, se deben construir escenarios que consideren posibles cambios demográficos, epidemiológicos e inflacionarios como modificaciones en las características del mercado donde se comercializa la tecnología sanitaria (precios competitivos, condiciones monopólicas, regulación de precios) y la capacidad de negociación y adquisición de la institución o financiador. (Mauskopf y cols. 2007)

En general no se recomienda usar horizontes temporales superiores a 3 años ya que las circunstancias asistenciales, las condiciones del mercado, las posibilidades de financiamiento y la presencia de nuevas alternativas terapéuticas hace difícil una estimación fiable a medio y largo plazo.

En una primera instancia se debe estimar el número de pacientes que se proyecta van a recibir el tratamiento para cada escenario según la perspectiva del análisis, el horizonte temporal y un ámbito asistencial concreto (hospital, región sanitaria, sistema de salud nacional). Esta estimación se realiza en función de las siguientes variables:

- **Proyección poblacional** realizada por INDEC para cada periodo de tiempo, según último censo y estadísticas vitales disponibles.
- **Prevalencia e incidencia anual de nuevos casos con la enfermedad** en función de registros epidemiológicos como el Sistema de Vigilancia Epidemiológica y reporte del Cáncer (SIVER-Ca) del INC y proyecto Globocan del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer de la OMS.
- **Incidencia anual de nuevos casos con estadio y condiciones de uso de la tecnología** en base a la bibliografía científica y registros de enfermedad de base hospitalaria como Registro Institucional de Tumores de Argentina (RITA) del INC.
- **Población tratada con otros medicamentos que pasaría a ser tratada con el nuevo medicamento** se pueden obtener los registros de tumores y sistemas de registro de cobertura de medicamentos como el Banco de Drogas Nacional y registros similares a nivel provincial.
- Reducción de población por no respuesta u otras causas como intolerancia, toxicidad, muerte, entre otras. La fuente de estos supuestos deben ser coherentes con los utilizados en la evaluación económica.

Dado que la incidencia y prevalencia de una enfermedad no necesariamente coinciden con la prestación real de servicios de salud, se deben detallar los supuestos asumidos para determinar las diferencias entre la demanda potencial y real con la oferta efectiva en el sistema público de salud. Generalmente estos supuestos se realizan a partir de estudios observacionales y experimentales que indagan sobre barreras de acceso -geográficas, económicas, culturales o estructurales del sistema de salud - y en función de datos censales, registros poblacionales y/o institucionales para asumir supuestos de gasto de bolsillo, población con cobertura explícita de salud y provisión pública de servicios de prevención, detección, diagnóstico y tratamiento.

Posteriormente, se debe extraer el costo anual promedio por paciente y los resultados de efectividad de la evaluación económica. Es importante identificar los costos, con peso significativo en el tratamiento global de la enfermedad, que se hayan omitido en la evaluación económica por no presentar diferencias significativas entre las alternativas, dado que en el análisis de impacto presupuestario los resultados absolutos son de importancia.

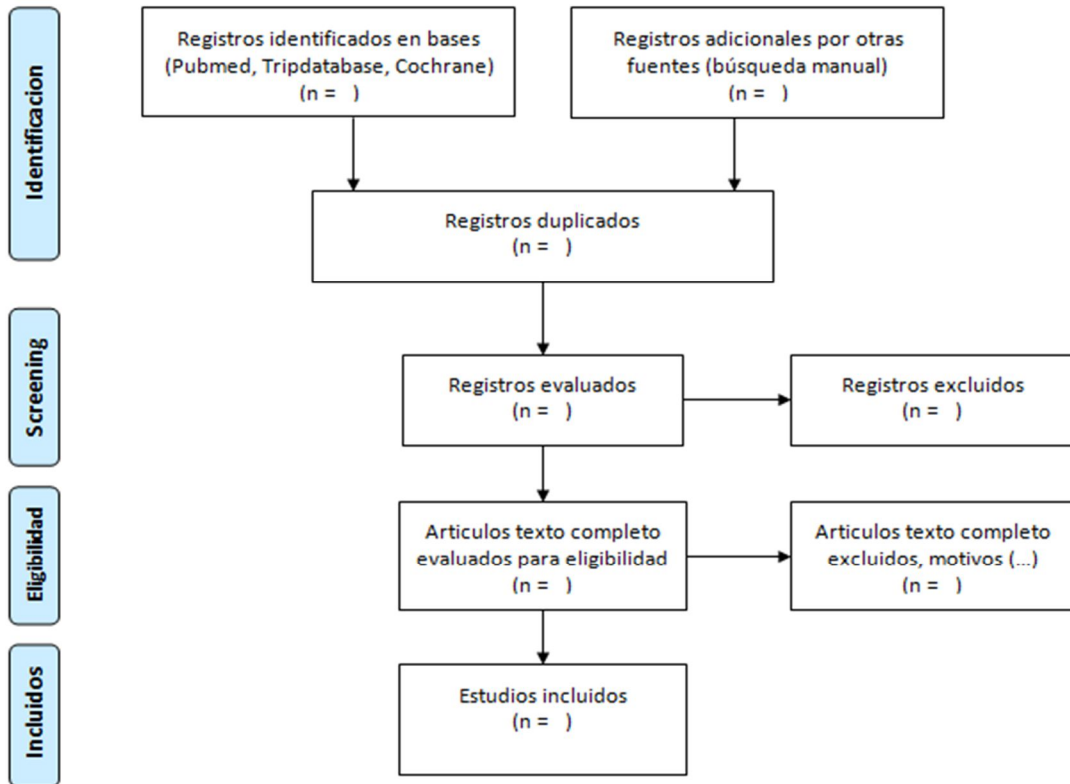
El periodo de presentación de resultados recomendado en el análisis de impacto presupuestal es anual y moneda corriente y en dólares. También es importante calcular el porcentaje del presupuesto proyectado en función del presupuesto del ministerio de salud de la nación y el gasto nacional en salud.

ANEXOS

ANEXO 1. PASOS PARA CONSIDERAR LA IMPORTANCIA RELATIVA DE LOS DESENLACES

| Paso | Qué | Por qué | Cómo | Evidencia |
|---------------|---|---|--|--|
| PASO 1 | Clasificación preliminar de los desenlaces como críticos, importantes, pero no críticos o de baja importancia, antes de revisar la evidencia. | Con el fin de concentrar la atención en aquellos desenlaces que son considerados como los más importantes al momento de buscar y resumir la evidencia y para resolver y aclarar las discrepancias. | Realizando una revisión sistemática de la literatura relevante. Preguntando a los miembros del panel y los posibles pacientes o miembros del público para identificar los desenlaces importantes, juzgando la importancia relativa de los desenlaces y discutiendo las diferencias. | Estos juicios idealmente se sustentan mediante una revisión sistemática de la literatura, concentrándose en lo que la población blanco considera desenlaces críticos o importantes para la toma de decisiones. La literatura acerca de los valores, preferencias o utilidades se utiliza usualmente en estas revisiones, que por naturaleza deben ser sistemáticas. |
| PASO 2 | Reevaluación de la importancia relativa de los desenlaces después de revisar la evidencia. | Para asegurar que los desenlaces importantes identificados durante la revisión de la evidencia, que inicialmente no se consideraron, sean incluidos. Y para reconsiderar la importancia relativa de los desenlaces importantes a la luz de la evidencia disponible. | Solicitando a miembros del panel (y si resulta relevante a los pacientes y miembros del público) que consideren la importancia relativa de los desenlaces incluidos en el primer paso y todos los desenlaces adicionales derivados de la revisión de la evidencia | Experiencia de los miembros del panel y otros informantes y revisiones sistemáticas acerca del efecto de la intervención. |
| PASO 3 | Juzgando el balance entre desenlaces de salud deseables y no deseables de una intervención | Para contribuir a la formulación de las recomendaciones y determinar la fuerza de la recomendación | Invitando a los miembros del panel a realizar el balance entre los desenlaces deseables e indeseables, utilizando un marco de transición entre evidencia y recomendación, que incluye tablas de resumen de hallazgos o perfiles de evidencia, y si es relevante, basados en un análisis de decisión. | Experiencia de los miembros del panel y otros informantes, revisiones sistemáticas de los efectos de una intervención, evidencia del valor atribuido por la población blanco a los desenlaces clave (de ser relevante y estar disponible) y análisis de decisión y evaluaciones económicas (de ser relevantes y estar disponibles) |

ANEXO 2. DIAGRAMA PRISMA⁷



⁷Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

ANEXO 3. DESARROLLO DEL MÉTODO DELPHI

El método *Delphi* se clasifica como uno de los métodos generales de prospectiva, que busca acercarse al consenso de un grupo de expertos con base en el análisis y la reflexión de un problema definido.

Lo que se persigue con esta técnica es obtener el grado de consenso o acuerdo de los especialistas sobre un problema planteado, utilizando los resultados de calidad de investigaciones anteriores, en lugar de dejar la decisión a un solo profesional.

Se destacan tres de sus premisas básicas:

- En las disciplinas no exactas, en situaciones de incertidumbre o cuando se carece de información objetiva, es apropiado utilizar como recurso el juicio subjetivo de expertos.
- El juicio subjetivo de un solo experto está sujeto a numerosos sesgos e imperfecciones y al limitarse al conocimiento y experiencia de una persona suele resultar una estimación imprecisa.
- La calidad del juicio subjetivo grupal generalmente es superior al de un individuo debido a la mayor información de la que dispone un grupo.

I. ¿CUÁLES SON SUS CARACTERÍSTICAS DEFINITORIAS?

Dalkey propone cuatro características para configurar al método *Delphi* como una técnica especial con aplicaciones propias:

I.a. Proceso iterativo. Los expertos participantes en el proceso deben emitir su opinión o respuestas en más de una ocasión, a través de varias rondas que llevan a estabilizar las opiniones. Con esta secuencia el experto tiene la posibilidad de reflexionar o reconsiderar su opinión, a la luz de los planteamientos propios o de otros expertos.

I.b. Anonimato. Ningún miembro del grupo conoce a quién corresponde una respuesta en particular. Entre las ventajas del anonimato, se encuentra el evitar las influencias negativas de los miembros dominantes del grupo o la inhibición de algún participante. El control de la comunicación está en manos del grupo coordinador y nunca se establece una participación directa entre los expertos involucrados.

I.c. Retroalimentación o *feedback* controlado. Antes del inicio de cada ronda, el grupo coordinador transmite la posición de los expertos como conjunto frente al problema o situación que se analiza, destaca las aportaciones significativas de algún experto, las posturas discordantes o la información adicional solicitada por algún experto. De esta manera, la realimentación a través del análisis del grupo conductor del método permite la circulación de información entre los expertos y facilita establecer un lenguaje común.

I.d. Respuesta estadística del grupo. En caso de que al grupo se le haya solicitado una estimación numérica, se maneja la mediana de las respuestas individuales. Con ello, se consigue la inclusión de las respuestas individuales en el resultado final del grupo.

II. ¿CÓMO SE LLEVA A CABO LA TÉCNICA DELPHI?

II.a. Definición del problema. Cuando no se tiene una respuesta o un consenso sobre un determinado tema, como primer paso, se realiza una revisión sistemática de la bibliográfica publicada. En segundo lugar,

se establece que no existe acuerdo entre investigadores sobre el problema y por último, se construye la pregunta de investigación.

II.b. Grupo coordinador. Una vez que se ha identificado un problema que requiera ser tratado por un grupo de expertos, el primer paso es la constitución de un grupo que coordine el proceso. El número de integrantes es variable de dos a cinco personas.

Sus funciones son: estudiar y afinar el protocolo de trabajo (selección y reclutamiento de expertos, cronograma, etc.), estudiar y aprobar la lista de expertos, elaborar cuestionarios, favorecer la participación de los expertos, analizar las respuestas de las rondas, preparar los siguientes cuestionarios o preguntas y realizar una realimentación oportuna, supervisar la marcha de todo el proceso y, en caso necesario, proponer y tomar medidas correctoras e interpretar resultados.

El éxito y la obtención del máximo provecho de este método radican en la acertada realización de las múltiples funciones de este grupo coordinador, como así también de la labor del grupo de expertos.

Una de ellas es el *feedback o retroalimentación*, característica básica de la técnica *Delphi* y que sirve como vínculo que une a los expertos entre sí y con los coordinadores. El grupo de coordinadores controla el flujo de la información que se conforma con:

- a) la información aportada por los expertos, la cual constituye la esencia de la interacción,
- b) la proporcionada por el equipo coordinador (hechos relevantes, datos e informes),
- c) la información cuantitativa integrada (mediana e intercuartiles de la ronda anterior).

El *feedback* mejora la calidad del producto final, gracias a que pone al servicio de cada uno de los expertos información que antes del proceso se encontraba en el conocimiento de uno o varios de los miembros del grupo.

II.c. Grupo de expertos. Se seleccionarán expertos que asuman la responsabilidad de emitir juicios y opiniones, que son las que constituyen el eje del método.

Criterios para su selección (médicos/as de familia, clínicos, especialistas y oncólogos): nivel de conocimiento, experiencia, publicaciones y prestigio en su campo. Además, se considerará la representatividad de las distintas asociaciones y federaciones de las especialidades.

El número de expertos idealmente es entre siete y un máximo de treinta.

III ¿Cuáles son sus principales limitaciones y fortalezas?

- a) La técnica *Delphi* consume mucho tiempo y toma un promedio de 30 días para que el intercambio de documentos sea completado.
- b) Las dificultades encontradas en los estudios *Delphi* son la imposición de ideas preconcebidas sobre los expertos y las deficientes técnicas de resumir y presentar las respuestas del grupo coordinador.
- c) Tanto el grupo coordinador como el grupo de expertos deben asumir un papel reflexivo que permita la apertura a las opiniones cuando están en desacuerdo.
- d) El equilibrio entre preguntas abiertas y cerradas necesita ser cuidadosamente considerado para motivar los puntos de vista alternos y para enriquecer el proceso.

- e) La técnica Delphi ha demostrado ampliamente ser un método útil y flexible para alcanzar consenso en un área de incertidumbre o de falta de evidencia empírica.

CARACTERÍSTICAS DE LA REUNIÓN DE EXPERTOS EN EL INC

Utilizaremos una técnica Delphi convencional, con modificaciones. **Convocaremos alrededor de 30 expertos.** Trataremos de evitar el abandono de expertos contactándolos en forma personalizada e incluyendo, desde la primera comunicación, información escrita sobre los objetivos del estudio, la descripción del método, el cuestionario que se requiere consensuar, el tiempo que se le otorga para responderlo, la duración del proceso total, la potencial utilidad de los resultados y el beneficio que obtienen al participar.

Llevaremos a cabo una primera ronda de cuestionario enviando un link por internet con espera de respuesta. Luego, se hará un resumen de datos por parte del grupo coordinador y se convocará a una sesión presencial. Esta sesión se inicia con la presentación de estos datos resumidos, adicionando los comentarios y sugerencias de los expertos participantes y abriendo al diálogo en aquellos puntos en que sea oportuna la discusión.

De no arribar al porcentaje de acuerdo esperado se realiza una segunda ronda de preguntas. La sesión presencial estará coordinada por el grupo de Evaluaciones de Tecnología Sanitaria del INC. Posteriormente, se enviará el documento del tema con las modificaciones que surjan a partir de la reunión presencial.

RESUMEN DE ETAPAS DEL PROCESO DE ACUERDO

Etapa 1: Se realiza un primer cuestionario con los puntos de controversia para ser respondida por los expertos con envío automático al grupo coordinador. Las preguntas que se presentan a los expertos deben ser claras, precisas y evitar la inducción de las respuestas. Los cuestionarios se envían por internet.

Etapa 2: Las respuestas de los expertos recibidas individualmente deben ser integradas, ya sea para la retroalimentación o *feedback* de las fases intermedias o para la presentación de resultados finales.

Etapa 3: La sesión Presencial será conducida por el grupo coordinador del INC que:

1. Presenta el resultado de la primera ronda.
2. Expone las recomendaciones graduadas surgidas de la selección sistemática de la bibliografía y su evaluación de calidad.
3. Facilita el diálogo y el debate sobre los puntos en los que no se ha llegado a un acuerdo y sobre todos aquellos puntos que surgieran por parte de los expertos y que estén basados en la evidencia.
4. Implementa una segunda ronda del cuestionario para ser respondida en el momento y concluye presentando los resultados de esta segunda ronda y las recomendaciones como quedarán definitivamente.

Etapa 4: El grupo coordinador envía por mail, a los expertos participantes, el documento final con modificaciones para su aprobación.

ANEXO 4. FORMULARIO PARA LA DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Introducción. El desarrollo de las guías de práctica clínica sobre drogas de alto costo desde el área de Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS) del Instituto Nacional de Cáncer (INC) requiere una atmósfera de independencia, libre de presiones directas o indirectas. Para asegurar la integridad e imparcialidad técnica es necesario evitar situaciones en que los intereses económicos o de otra naturaleza puedan afectar el resultado del trabajo. Se requerirá por ello a cada miembro del grupo que desarrolla la guía, a los expertos colaboradores en el consenso y a los revisores que declaren cualquier vínculo que pudiera constituir un conflicto de interés real, potencial o aparente en relación a su participación en esta tarea, ya sea entre entidades comerciales y el experto directamente, o bien entre entidades comerciales y las estructuras de las que el experto depende laboralmente¹. En este contexto, el término “entidad comercial” se refiere a cualquier compañía, asociación, organización o cualquier otro tipo de entidad que posea intereses comerciales.

¿Qué es un conflicto de interés? Significa que el experto o la institución con quien mantiene una relación de trabajo, posee un interés financiero o de otra naturaleza que podría influenciar la opinión del experto en relación al tema considerado. Existe un conflicto de interés aparente cuando un interés no necesariamente influencia al experto, pero podría ocasionar que la objetividad del mismo sea cuestionada por terceros. Existe un conflicto de interés potencial cuando hay un interés sobre el cual cualquier persona razonable dudaría si corresponde que sea declarado.

Existen diferentes tipos de *interés financiero o de otra naturaleza*, ya sea personales o con la institución con quien el experto mantiene una relación de trabajo. La siguiente lista, sin ser exhaustiva, resultará orientadora sobre qué situaciones deberían ser declaradas.

1. Propiedad actual de una droga, tecnología o proceso (ejemplo: posesión de una patente) que sea parte del tema a tratar o esté vinculado a él.
2. Interés financiero actual (ejemplo: acciones o bonos) en una entidad comercial con intereses en el tema del trabajo (excepto participación en fondos o entidades similares, donde el experto no posee influencia sobre las inversiones seleccionadas).
3. Empleo, consultoría, dirección u otra posición durante los últimos cuatro años, remunerado o no, en cualquier entidad comercial que tenga intereses en el tema a tratar, o una negociación en curso referida a perspectivas de empleo, u otra asociación con tal entidad comercial.
4. Desempeño de tarea remunerada o de investigación durante los últimos cuatro años comisionado por una entidad comercial con intereses en el tema a tratar.
5. Remuneración u otro apoyo durante los últimos cuatro años o una expectativa de apoyo futuro de una entidad comercial con intereses en el tema a tratar, aun cuando no implique ningún beneficio personal para el experto pero que beneficie su posición en una institución o a la institución en que se desempeña (ejemplos: beca, subsidio, otra remuneración; financiamiento de un cargo o consultoría)

Con respecto a las situaciones descritas, cabe también la declaración de conflicto de interés cuando las relaciones del experto son con drogas, tecnologías, procesos o entidades comerciales, que estén en competencia con las drogas, tecnologías, procesos o entidades comerciales vinculadas al tema a tratar.

Cómo completar la declaración. Tras completar esta Declaración en las últimas dos hojas del presente documento, entréguela al Grupo de ETS del INC. Cualquier interés financiero o de otro tipo que pudiera

constituir un conflicto de interés real, potencial o aparente debería ser declarado, identificándolo como (1) cuando se refiere a Ud. y (2) cuando alude a la institución u organización donde se encuentra empleado. Solo se requiere que se inscriba el nombre de la entidad comercial y el tipo de interés, sin mencionar montos (aunque esta información puede suministrarla si considera que ayudará a evaluar el interés). Con respecto a los ítems 1 y 2 de la lista anterior, los intereses debieran ser declarados solo si son actuales. En relación a los ítems 3, 4 y 5 debieran declararse los intereses durante los cuatro años previos. Si el interés ya no existe, enuncie el año en que cesó. Con respecto al ítem 5, se considera que el interés cesa cuando el puesto o la beca han cesado o cuando el apoyo para una actividad ha finalizado.

Evaluación y conclusiones. La información que Ud. provea en las dos próximas páginas, será evaluada por el área de ETS del INC para concluir si los intereses declarados constituyen un conflicto de interés real, potencial o aparente. Ello podría resultar en que: (1) se le requiera no intervenir en una parte de la discusión o la tarea vinculada al interés; (2) se le requiera abstenerse de participar por completo en el encuentro o tarea a llevar a cabo; (3) si el Área de ETS lo considerara adecuado a las circunstancias y con su consentimiento, se le invite a tomar parte en la actividad, haciendo público el conflicto de interés existente.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

¿Posee Ud. algún interés financiero o de otra naturaleza en el tema a tratar, que pudiera constituir un conflicto de interés real, potencial o aparente?

SÍ NO

Si su respuesta fue sí, por favor complete los detalles en la siguiente tabla (puede añadir filas en caso de ser necesario)

| Tipo de interés (patente, acciones, asociación, remuneración) | Nombre de la entidad comercial | ¿Le pertenece a Ud.? | ¿Interés actual? (o año de cese del interés) |
|--|--------------------------------|----------------------|--|
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos | | | |
| Honorarios como expositor (conferencias, cursos...) | | | |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...) | | | |
| Financiación por participar en una investigación | | | |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías | | | |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía (patentes...) farmacéutica o financiadora de salud privada | | | |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (como propietario, empleado, consultor, auditor, accionista, ...), que puede ser significativo en relación a la autoría de la guía. | | | |

¿Existe alguna otra circunstancia que pudiera afectar su objetividad e independencia en la tarea a desempeñar o que pudiera afectar la percepción que otros tienen de su objetividad e independencia?

Declaro que la información expuesta es correcta y que no estoy en conocimiento de ninguna otra situación de conflicto de interés real, potencial o aparente. Me comprometo a informar cualquier cambio en estas circunstancias, incluyendo si el mismo se produjera durante las actividades del presente trabajo.

ANEXO 5. EVALUACIÓN DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (GPC) POR MEDIO DEL INSTRUMENTO AGREEII

INSTRUCTIVO PARA CADA REVISOR

Para la evaluación de la GPC se empleará un instrumento validado y adaptado al idioma español (AGREEII).

El AGREE II es una herramienta genérica diseñada principalmente para ayudar a elaboradores y usuarios de guías de práctica clínica en la evaluación de la calidad metodológica de éstas. Evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la calidad de algunos aspectos de las recomendaciones. Ofrece una valoración de la validez de una guía, es decir, la probabilidad de que la guía logre los resultados esperados. **No valora el impacto de una guía sobre los resultados en los pacientes.**

El instrumento comprende 23 ítems agrupados en 6 dominios. Cada dominio intenta abarcar una dimensión diferenciada de la calidad de la guía:

Alcance y objetivo (ítems 1-3) se refiere al propósito general de la guía, a las preguntas clínicas específicas y a la población diana de pacientes.

Participación de los implicados (ítems 4-7) se refiere al grado en el que la guía representa los puntos de vista de los usuarios a los que está destinada.

Rigor en la elaboración (ítems 8-14) hace referencia al proceso utilizado para reunir y sintetizar la evidencia y los métodos para formular las recomendaciones y actualizarlas.

Claridad y presentación (ítems 15-18) se ocupa del lenguaje y del formato de la guía.

Aplicabilidad (ítems 19-21) hace referencia a las posibles implicaciones de la aplicación de la guía en aspectos organizativos, de comportamiento y de costos.

Independencia editorial (ítems 22-23) tiene que ver con la independencia de las recomendaciones y el reconocimiento de los posibles conflictos de intereses por parte del grupo de desarrollo de la guía.

HOMOGENEIZACIÓN DE CRITERIOS DEL AGREE

Antes de aplicar el AGREE II, deberá leer atentamente cada uno de los dominios que lo componen, y analizar su significado y alcance. En caso de duda, podrá consultar al coordinador.

Se le entregarán los documentos completos de la guía a evaluar y una planilla para la carga de resultados de las evaluaciones. Una vez evaluada la GPC, deberá remitir los resultados al coordinador, quien analizará los resultados e identificará inconsistencias. Estas inconsistencias serán discutidas luego por todo el grupo de trabajo.

APLICACIÓN DEL INSTRUMENTO

Se le entregará una base de datos en Excel con la información de las GPC a evaluar. Deberá seguir las instrucciones del AGREE II para su aplicación y consignar los resultados de la evaluación en la planilla de carga correspondiente. Una vez que finalice la evaluación de la GPC, deberá remitir la planilla al coordinador.

Para la GPC, deberá consignar el tiempo que le insumió su evaluación en el campo correspondiente (**Tiempo**).

Una vez que finalice su evaluación, se le solicitará su impresión acerca de la GPC, para lo cual se utilizará una escala de 1-7 (siendo 1 "Muy en desacuerdo" y 7 "Muy de acuerdo").

MATERIAL QUE SE ENTREGA

- Instructivo
- Guía para la aplicación del instrumento AGREE
- Planilla de carga

ANEXO 6. LISTA DE COMPROBACIÓN CHEERS PARA EVALUACIONES ECONÓMICAS⁸

| Sección / Ítem | Nro. | Recomendación | Reportado en página/ línea nro. |
|--------------------------------|-------------|--|--|
| Título y Resumen | | | |
| Título | 1 | Identifique el estudio como una evaluación económica o utilice términos más específicos tal como “análisis de costo- efectividad”, y describa las intervenciones comparadas. | |
| Resumen | 2 | Provea un resumen estructurado de los objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluyendo diseño del estudio y parámetros) resultados (incluyendo caso base y análisis de incertidumbre) y conclusiones. | |
| Introducción | | | |
| Antecedentes y objetivos | 3 | Provea una descripción explícita del contexto general del estudio. Presente la pregunta de investigación y su relevancia para la política de salud o las decisiones en la práctica clínica. | |
| Métodos | | | |
| Población objetivo y subgrupos | 4 | Describa las características de la población del caso base y de los subgrupos analizados, incluyendo el porqué de la elección. | |
| Contexto y lugar | 5 | Consigne el/los aspecto/s relevante/s del/los sistema/s en el/los que la/s decisión/es debe/n ser tomada/s. | |
| Perspectiva del estudio | 6 | Describa la perspectiva del estudio y relaciónela con los costos evaluados. | |
| Comparadores | 7 | Describa las intervenciones o estrategias que se comparan e indique por qué fueron elegidas. | |
| Horizonte temporal | 8 | Indique el/los horizonte/s temporal/es utilizado/s para evaluar los costos y las consecuencias, y explique por qué es/son apropiado/s. | |

⁸ Augustovski, F., García Martí, S., & Pichon-Riviere, A. (2013). Estándares Consolidados de Reporte de Evaluaciones Económicas Sanitarias: Versión en Español de la Lista de Comprobación CHEERS. Value in Health Regional Issues, 2(3), 338–341. doi:10.1016/j.vhri.2013.10.004

| | | |
|---|------|---|
| Tasa de descuento | 9 | Reporte la elección de la/s tasa/s de descuento utilizada/s para costos y desenlaces y explique por qué es/son apropiada/s. |
| Selección de los desenlaces sanitarios | 10 | Describa qué desenlaces se usaron como medida de beneficio en la evaluación y su relevancia para el tipo de análisis realizado. |
| Medición de efectividad | 11a | Estimaciones basadas en un estudio único: Describa en forma completa las características del diseño del estudio único de efectividad y por qué dicho estudio fue una fuente suficiente de datos de efectividad clínica. |
| | 11b | <i>ESTIMACIONES BASADAS en síntesis de EVIDENCIA:</i> Describa en forma completa los métodos usados para la identificación de los estudios incluidos así como para la síntesis de los datos de efectividad clínica. |
| Medición y valoración de desenlaces basados en preferencias | 12 | Si corresponde, describa la población y métodos utilizados para obtener las preferencias para cada desenlace. |
| Estimación del uso de recursos y costos | 13 a | <i>EVALUACIONES ECONÓMICAS BASADAS en un estudio único:</i> Describa los enfoques utilizados para estimar el uso de recursos asociado a cada alternativa. Describa los métodos de investigación primaria o secundaria para valorar cada ítem de recurso en términos de su costo unitario. Describa cualquier ajuste utilizado para aproximarse a los costos de oportunidad. |
| | 13b | <i>EVALUACIONES ECONÓMICAS BASADAS en modelos:</i> Describa los enfoques y las fuentes de datos utilizados para estimar el uso de recursos asociados a los estados de salud del modelo. Describa los métodos de investigación primaria o secundaria para valorar cada ítem de recurso en términos de su costo unitario. Describa cualquier ajuste utilizado para aproximarse a los costos de oportunidad. |
| Moneda, fecha de costos y conversión | 14 | Reporte las fechas correspondientes a la estimación de las cantidades de recursos y costos unitarios. De ser necesario, describa los métodos utilizados para ajustar los costos unitarios estimados al año de los costos reportados. Describa los métodos utilizados para convertir los costos a una moneda común y el tipo de cambio. |

- | | |
|---------------------|--|
| Elección del modelo | 15 <i>Si corresponde^b</i> , describa el tipo específico de modelo de análisis de decisión utilizado y los motivos para su elección. Es fuertemente recomendado ilustrar la estructura del modelo con una figura. |
| Supuestos | 16 Describa todos los supuestos estructurales o de otro tipo que sustentan el modelo de análisis de decisión. |
| Métodos de análisis | 17 Describa todos los métodos de análisis que dan apoyo a la evaluación. Esto puede incluir métodos para hacer frente a datos asimétricos, faltantes, o censurados; métodos de extrapolación; métodos para sintetizar datos; enfoques utilizados para validar o realizar ajustes (como las correcciones de mitad de ciclo) a un modelo; y métodos para manejar la heterogeneidad poblacional y la incertidumbre. |

Resultados

- | | |
|-----------------------------------|---|
| Parámetros del estudio | 18 Reporte los valores, rangos, referencias y, si fueron utilizadas, las distribuciones de probabilidad de todos los parámetros. Reporte los motivos o las fuentes de las distribuciones utilizadas para representar la incertidumbre cuando sea apropiado. Se recomienda fuertemente proveer una tabla que muestre los valores |
| Costos y desenlaces incrementales | 19 Para cada intervención, reporte los valores promedio de las principales categorías de costos y desenlaces de interés, así como las diferencias medias entre los grupos comparados. Si es aplicable, reporte las razones de costo-efectividad incrementales. |
| Caracterizando la incertidumbre | 20a <i>EVALUACIONES ECONÓMICAS BASADAS en un estudio único:</i> describa los efectos de la incertidumbre muestral para los parámetros estimados de costo y efectividad incremental; así como el impacto de los supuestos metodológicos (como la tasa de descuento o la perspectiva del estudio). |
| | 20b <i>EVALUACIONES ECONÓMICAS BASADAS en un modelo:</i> Describa los efectos en los resultados de la incertidumbre para todos los parámetros, y la incertidumbre relacionada a la estructura del modelo y los supuestos. |

Caracterizando la heterogeneidad 21 Si corresponde, reporte las diferencias en costos, desenlaces o costo-efectividad que pueden ser explicadas por variaciones entre subgrupos de pacientes con diferentes características basales u otra variabilidad observada en los efectos que no puede reducirse con más información.

Resuma los hallazgos principales del estudio y describa como dan soporte a las conclusiones. Discuta las limitaciones y la generalizabilidad de los hallazgos y como los mismos se ajustan a los conocimientos actuales.

Describa cómo fue financiado el estudio y el rol del financiador en la identificación, diseño, conducción y reporte del análisis.

Describa otras fuentes de apoyo no monetario.

Describa cualquier conflicto de interés potencial de los participantes del estudio de acuerdo a la política de la publicación científica. Ante la ausencia de una política de la publicación científica, recomendamos seguir las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Publicaciones Médicas (ICMJE).

Discusión

Hallazgos del estudio, limitaciones, generalizabilidad y conocimientos actuales 22

Otros

Fuente de financiamiento 23

Conflictos de interés 24

Nota de adaptación al español: algunos términos de la lista tienen varias acepciones en español (por ejemplo costos y costes). Se intentó elegir para esta traducción la acepción más neutra de mayor uso a criterio de los autores y los revisores.

Para la consistencia, el formato de la lista de comprobación CHEERS está basado en el de la lista de la declaración CONSORT.

^a CHEERS: sigla en inglés de “Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards”, (Estándares Consolidados de Reporte de Evaluaciones Económicas Sanitarias).

^b El texto en *itálica* fue un agregado de la versión en español.

BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez, Javier Soto. 2009. «Modelos de simulación de eventos discretos: ¿por qué, cómo y cuándo?» *PharmacoEconomicsSpanish Research Articles* 6(3): 83-89.
- . 2014. Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias:: Principios, métodos y aplicaciones en política sanitaria. SpringerScience& Business Media.
- Brasil.Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 2014. «Diretrizes Metodológicas - Diretriz de AvaliaçãoEconômica 2 ed.»
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2017. «Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada (4th Edition)».
- Carrasquilla, Gabriel y cols. 2014. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano Versión completa final.
- Collège des Économistes de la Santé,. 2004. «French Guidelines For The Economic Evaluation Of Health Care Technologies».
- Confalone, Mónica, Silvana Cesaroni, María Celeste Díaz, y Julia Ismael. 2015. «Guía para la realización de Guías de práctica clínica en Evaluación de Tecnologías Sanitarias del INC».
- Consejo de Salubridad General de México. 2015. «Guía para la Conducción de Estudios de Evaluación Económica para la Actualización del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud en México.»
- Cookson, Richard y cols. 2017.«Using Cost-Effectiveness Analysis to Address Health Equity Concerns». *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 20(2): 206-12.
- Cuomo, Raphael E., Robert L. Seidman, y Tim K. Mackey. 2017. «Country and regional variations in purchase prices for essential cancer medications». *BMC Cancer* 17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5571501/> (25 de junio de 2019).
- Department of Health and Human Services. 2016. «Guidelines for Preparing a Submission to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Version 5.0».
- Dodd, Darren, y Sarah Neville. 2019. «Poor countries pay up to 30 times more for medicines». *Financial Times*. <https://www.ft.com/content/06b5ee76-8ebo-11e9-a24d-b42f641eca37> (17 de junio de 2019).
- Drummond, Michael, y David Banta. 2009. «Health Technology Assessment in the United Kingdom». *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 25 Suppl 1: 178-81.
- Drummond, Michael F. y cols. 2015. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford University Press.

- Gálvez González, Ana Maria. 2004. «Guía metodológica para la evaluación económica en salud: Cuba, 2003». *Revista Cubana de Salud Pública* 30(1): 0-0.
- Howard, David H., Peter B. Bach, Ernst R. Berndt, y Rena M. Conti. 2015. «Pricing in the Market for Anticancer Drugs». *The Journal of Economic Perspectives: A Journal of the American Economic Association* 29(1): 139-62.
- Husereau, Don y cols. 2013. «Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force». *Value in Health* 16(2): 231-50.
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). 2008. «Methods for Assessment of the Relation of Benefits to Costs in the German Statutory Health Care System».
- López Bastida, Julio y cols. 2010. «Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias». *Gaceta Sanitaria* 24(2): 154-70.
- Mar, Javier, Fernando Antoñanzas, Roberto Pradas, y Arantzazu Arrospe. 2010. «Los modelos de Markov probabilísticos en la evaluación económica de tecnologías sanitarias: una guía práctica». *Gaceta Sanitaria* 24(3): 209-14.
- Marseille, E et al. (2015). Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ* , 118-124.
- Mauskopf, Josephine A. y cols. 2007. «Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Budget Impact Analysis». *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 10(5): 336-47.
- Mauskopf, Josephine A., Stephanie Earnshaw, y C. Daniel Mullins. 2005. «Budget Impact Analysis: Review of the State of the Art». *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 5(1): 65-79.
- MERCOSUR. 2013. «Guía Metodológica para Estudios de Evaluación Económica de Tecnologías Sanitarias del Mercosur».
- Ortega Eslava, Ana y cols. 2016. «Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v 4.0.»
- Osteba. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco. 1999. «Guía de Evaluación Económica en el Sector Sanitario. Osteba».
- Ouwens, Mario J. N. M., Zoe Philips, y Jeroen P. Jansen. 2010. «Network Meta-Analysis of Parametric Survival Curves». *Research Synthesis Methods* 1(3-4): 258-71.
- Pichon-Riviere A. et al. (2015). The Efficiency Path: An Estimation of Cost-Effectiveness Thresholds for 185 Countries Based on Per Capita Health Expenditures and Life Expectancy. *Value in Health* , A695-A696.

- Plotly Technologies Inc. 2015. *Collaborative data science* Publisher: Plotly Technologies Inc. Montreal, Quebec. <https://plot.ly>.
- Rabarison, Kristina M., Connie L. Bish, Mehran S. Massoudi, y Wayne H. Giles. 2015. «Economic Evaluation Enhances Public Health Decision Making». *Frontiers in Public Health* 3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4478374/> (24 de junio de 2019).
- Rodríguez Barrios, José Manuel, David Serrano, Toni Monleón, y Jaime Caro. 2008. «Los modelos de simulación de eventos discretos en la evaluación económica de tecnologías y productos sanitarios». *Gaceta Sanitaria* 22(2): 151-61.
- Rohatgi, Ankit. 2019. *WebPlotDigitizer*. San Francisco, California, USA. <https://automeris.io/WebPlotDigitizer>.
- Schulenburg, J.-M. Graf von der, y C. Hoffmann. 2000. «Review of European Guidelines for Economic Evaluation of Medical Technologies and Pharmaceuticals». *Health Economics in Prevention and Care* 1(1): 2-8.
- Tappenden, Paul y cols. 2006. «Methodological Issues in the Economic Analysis of Cancer Treatments». *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 42(17): 2867-75.
- Thokala, Praveen y cols. 2016. «Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making--An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force». *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 19(1): 1-13.
- Woods B et al. (2016). Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: Initial Estimates and the Need for Further Research. *Value Health* , 929-935.
- Workman, Paul, Giulio F. Draetta, Jan H. M. Schellens, y René Bernards. 2017. «How Much Longer Will We Put Up With \$100,000 Cancer Drugs?» *Cell* 168(4): 579-83.