

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
DEPARTAMENTO DE MÉTODOS CUANTITATIVOS EN ECONOMÍA Y
GESTIÓN



TESIS DOCTORAL

HERRAMIENTAS PARA LA TOMA DE DECISIONES ECONÓMICAS
EN EL ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD . APORTACIONES
BAYESIANAS CON DATOS CLÍNICOS

MIGUEL ANGEL NEGRÍN HERNÁNDEZ

Las Palmas de Gran Canaria, 2004

HERRAMIENTAS PARA LA TOMA DE DECISIONES
ECONÓMICAS EN EL ANÁLISIS
COSTE-EFECTIVIDAD. APORTACIONES
BAYESIANAS CON DATOS CLÍNICOS

Por

Miguel Ángel Negrín Hernández



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA

EN CUMPLIMIENTO DE LOS REQUERIMIENTOS
PARA LA SOLICITUD DEL GRADO DE DOCTOR
POR LA
UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
2004

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
DEPARTAMENTO DE
MÉTODOS CUANTITATIVOS EN ECONOMÍA Y GESTIÓN

El abajo firmante certifica que ha leído y recomendado a la Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales para su aceptación la tesis titulada “**Herramientas para la toma de decisiones económicas en el Análisis Coste-Efectividad. Aportaciones bayesianas con datos clínicos**” realizada por **Miguel Ángel Negrín Hernández** en cumplimiento de los requerimientos para el grado de doctor por la **Universidad de Las Palmas de Gran Canaria**.

Fecha: Octubre 2004

Director:

Francisco José Vázquez Polo

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN
CANARIA

Fecha: **Octubre 2004**

Autor: **Miguel Ángel Negrín Hernández**
Título: **Herramientas para la toma de decisiones
económicas en el Análisis Coste-Efectividad.
Aportaciones bayesianas con datos clínicos**
Depto.: **Métodos Cuantitativos en Economía y Gestión**
Grado: **Doctor**

Firma del Autor

Prólogo

La comparación de tecnologías sanitarias, y más concretamente el análisis coste–efectividad, ha sido ampliamente desarrollada en la literatura clásica. Esta Memoria se enmarca dentro de la estadística bayesiana, mostrando cómo la aproximación bayesiana es útil en la resolución de problemas aún en estudio en el análisis coste–efectividad.

En los últimos años numerosos trabajos han destacado las ventajas de la perspectiva bayesiana en este tipo de análisis. El creciente interés, y aceptación, de los métodos bayesianos en el terreno de la economía de salud puede observarse, por ejemplo, en el hecho de que la mayoría de las Agencias de Evaluación de tecnologías sanitarias (entre las que se incluye el *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), o el *Food and Drug Administration* (FDA)) utilizan específicamente la aproximación bayesiana en sus estudios.

El rápido desarrollo del análisis bayesiano viene explicado por algunas de sus principales ventajas (O’Hagan y Luce, 2003):

1. Los métodos bayesianos proporcionan una inferencia natural y útil, mediante la aplicación del Teorema de Bayes.
2. Los métodos bayesianos permiten hacer uso de una mayor cantidad de información, lo que habitualmente produce resultados más consistentes.
3. Los métodos bayesianos pueden afrontar problemas de gran complejidad.

4. Los métodos bayesianos son ideales para problemas de toma de decisión, ya que obtienen como resultado la distribución del parámetro de interés dado los datos.
5. Los métodos bayesianos son transparentes en relación a los supuestos que establecen en su implementación.

La Memoria está estructurada en seis Capítulos, siendo el primero de ellos introductorio, mientras que los restantes cinco Capítulos conforman un compendio de investigaciones caracterizadas por poseer cada uno de ellos identidad propia, constituyendo en su conjunto una suma dotada de coherencia interna.

En el Capítulo 1 se exponen, de forma breve, algunos conceptos propios del análisis coste–efectividad, como por ejemplo, los tipos de evaluaciones económicas existentes, sus componentes, las fuentes de datos, las fuentes de incertidumbre y las medidas de toma de decisión. Además, se discuten las ventajas de la metodología bayesiana frente a la clásica y se presenta la aplicación bayesiana al análisis. Una vez contextualizado el tema de investigación, el Capítulo finaliza con la presentación de los objetivos propuestos en este trabajo.

En el Capítulo 2 se presenta la primera propuesta metodológica para la resolución de preguntas aún en estudio. En particular, profundizamos en la modelización del análisis coste–efectividad para más de una medida de efectividad. Analizamos el caso en el que dos medidas de efectividad son consideradas, una de tipo binario en función de si se ha logrado o no un determinado objetivo; y otra de tipo continuo. Un completo análisis es desarrollado proponiendo nuevas medidas para la toma de decisiones.

El Capítulo 3 estudia la incertidumbre asociada a la heterogeneidad entre los pacientes en un estudio coste–efectividad. Propone una metodología completa para el análisis cuando los grupos de tratamiento no son comparables, aislando así el verdadero efecto del tratamiento. Para ello se incluyen características

individuales de los pacientes en un modelo de regresión con el objetivo de reducir el sesgo debido a las diferentes características de los grupos de tratamiento. También se demuestra cómo la incorporación de covariables en el análisis permite reducir la incertidumbre asociada a la toma de decisiones.

Diferentes modelos han sido propuestos para la introducción de covariables. En un primer modelo asumimos independencia entre la efectividad y el coste. Este supuesto nos permite establecer el modelo base a partir del cual se proponen modelos alternativos en los que se modeliza la efectividad y el coste conjuntamente a partir de un modelo de ecuaciones aparentemente no relacionadas, o bien, a partir de un modelo en el que el coste venga explicado por la efectividad. Para cada análisis se proponen modelos alternativos en función de si la efectividad viene definida a partir de una variable continua, discreta, o si los costes presentan asimetría.

El Capítulo 4 centra su análisis en la modelización del centro en el que el paciente ha recibido el tratamiento. Basado en el estudio de los análisis multicéntricos, en este Capítulo se proponen los modelos multinivel como herramienta metodológica adecuada para su modelización.

El Capítulo 5 hace referencia a la incertidumbre acerca del modelo que realmente sigue la efectividad y el coste. Asumiendo un modelo de regresión lineal para la efectividad y el coste, se cuestiona qué variables de las consideradas por el modelo (edad, sexo, existencia de enfermedades concomitantes, tratamiento, etc.) son realmente explicativas de la efectividad o del coste. El análisis consiste en estimar todas las posibles combinaciones de las variables explicativas, asignando una probabilidad para cada modelo. La estimación final se obtiene como una media ponderada de todos los modelos estimados. Para la realización de este análisis se emplea la técnica BMA (Bayesian Model Averaging).

Por último, el Capítulo 6 muestra las conclusiones y líneas futuras de trabajo.

A mis padres.

Agradecimientos

Durante estos cuatro años son muchas las personas e instituciones que han colaborado en este trabajo y a quienes quiero expresar mi gratitud por el apoyo y la confianza que me han prestado.

En primer lugar, quisiera expresar mi sincero agradecimiento al director de esta Tesis, Dr. D. Francisco José Vázquez Polo. Su gran experiencia en el área, junto con una metodología de trabajo rigurosa, ha hecho posible el producto final que supone esta Memoria. Gracias por el esfuerzo llevado a cabo, por las buenas ideas y por ofrecerme la posibilidad de trabajar a su lado.

Quiero extender mi gratitud a todos mis compañeros del Departamento de Métodos Cuantitativos en Economía y Gestión, y en especial a los miembros del grupo de investigación en Técnicas Estadísticas Bayesianas y de Decisión en Economía y Empresa (TEBADM).

A Christian González, a Jorge Vicente Pérez, a José María Pérez y a Jaime Pinilla por brindarme, además de su apoyo científico, su amistad.

Quisiera agradecer las aportaciones realizadas por Dr. D. Anthony O'Hagan durante la estancia que realicé en el "Centre for Bayesian Statistics in Health Economics" de la Universidad de Sheffield, Reino Unido.

Mi dedicación exclusiva al Programa de Doctorado fue posible gracias al disfrute de la Beca de Postgraduado para la realización de tesis doctorales del Gobierno de Canarias (Marzo 2001 - Abril 2001), y la Beca de Postgrado del Programa Nacional de Formación de Profesorado Universitario del Ministerio de

Educación y Cultura (Abril 2001 - Enero 2004).

Este trabajo también ha sido financiado en parte, a través del proyecto del Ministerio de Ciencia y Tecnología (proyecto BEC2001-3774) y del proyecto del Instituto de Salud Carlos III, Red SIG-RIRAG (proyecto G03-061). Quisiera agradecer a la Asociación Española de Economía de la Salud y a Química Farmacéutica Bayer el haberme otorgado la Beca de Investigación en Economía de la Salud en el año 2002. También quisiera expresar mi agradecimiento a la Fundación Universitaria de Las Palmas que, con el patrocinio de La Caja de Canarias, me otorgó una ayuda a la investigación dentro del Programa Innova en el año 2004.

Agradecer a Xavier Badía y a Eli Puigdollers que nos hayan permitido hacer uso de las bases de datos de sus estudios para las aplicaciones prácticas.

Finalmente, a quien más debo agradecer es a mi familia. Mis padres y mi hermano me han apoyado en cada decisión que he tomado en la vida, mostrando siempre una confianza ciega en mí. Y, por supuesto, a Yaiza, que siempre ha estado a mi lado. Tu apoyo, comprensión y cariño han sido claves para el desarrollo de esta Tesis.

Índice general

Prólogo	v
Agradecimientos	xi
1. Introducción	1
1.1. Introducción al análisis coste–efectividad	2
1.1.1. Preliminares	2
1.1.2. Tipos de evaluación económica	3
1.1.3. Componentes del análisis coste–efectividad	8
1.1.4. Fuentes de datos	15
1.1.5. El modelo determinista frente al modelo estocástico	18
1.1.6. Fuentes de incertidumbre en los análisis coste–efectividad	19
1.1.7. Toma de decisión en el análisis coste–efectividad	23
1.2. La perspectiva bayesiana	36
1.2.1. Introducción	36
1.2.2. El caso normal	42
1.2.3. Un modelo general	48
1.3. Metodología y objetivos de la Memoria	53
2. Análisis coste–efectividad con varias medidas de efectividad	61
2.1. Introducción	62

2.2.	Modelo	64
2.3.	Toma de decisión	66
2.4.	Aplicación práctica	68
2.4.1.	Estudio COSTVIR	69
2.4.2.	Estudio PMM	78
2.5.	Conclusiones	81
3.	Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad	87
3.1.	Introducción	88
3.2.	Modelo básico: el modelo independiente	95
3.2.1.	Modelización	96
3.2.2.	Aplicación práctica	112
3.2.3.	Incorporación de información a priori	150
3.3.	Análisis bivalente de la efectividad y el coste	167
3.3.1.	Modelización	167
3.3.2.	Aplicación práctica	174
3.4.	Modelo “asimétrico”	181
3.4.1.	Modelización	183
3.4.2.	Aplicación práctica	188
3.5.	Conclusiones	193
4.	Análisis coste–efectividad bayesiano con datos multicéntricos	199
4.1.	Introducción	200
4.2.	Modelo	203
4.3.	Datos	208
4.4.	Resultados	211
4.5.	Conclusiones	219

5. Incorporando incertidumbre en los modelos de análisis coste-	
 efectividad	223
5.1. Introducción	224
5.2. Metodología	226
5.2.1. Modelo de regresión lineal	226
5.2.2. BMA en modelos de regresión lineal	228
5.2.3. Información a priori y factor Bayes fraccional	230
5.3. Datos	232
5.4. Aplicación práctica	233
5.5. Conclusiones	238
6. Conclusiones y líneas abiertas	241
6.1. Conclusiones	242
6.2. Líneas abiertas	248
Apéndice I: Datos	255
Apéndice II: Códigos WinBUGS	263
Apéndice III: Catálogo de distribuciones	329
Referencias Bibliográficas	333

Capítulo 1

Introducción

Índice General

1.1. Introducción al análisis coste–efectividad	2
1.1.1. Preliminares	2
1.1.2. Tipos de evaluación económica	3
1.1.3. Componentes del análisis coste–efectividad	8
1.1.4. Fuentes de datos	15
1.1.5. El modelo determinista frente al modelo estocástico .	18
1.1.6. Fuentes de incertidumbre en los análisis coste–efectividad	19
1.1.7. Toma de decisión en el análisis coste–efectividad . . .	23
1.2. La perspectiva bayesiana	36
1.2.1. Introducción	36
1.2.2. El caso normal	42
1.2.3. Un modelo general	48
1.3. Metodología y objetivos de la Memoria	53

1.1. Introducción al análisis coste–efectividad

1.1.1. Preliminares

En el ámbito de la investigación en Economía, la Economía de la Salud es uno de los terrenos en los que más intensamente se viene trabajando. A este respecto, una de las mayores preocupaciones de los investigadores es la comparación entre tratamientos o tecnologías. La medición de la efectividad de los distintos tratamientos no es suficiente para tomar decisiones. Si optamos únicamente por esta alternativa estamos aceptando una capacidad ilimitada de recursos destinados a la sanidad, y la realidad confirma que los recursos sanitarios son limitados y “la efectividad tiene un precio”. Como Weinstein y Stason (1977) afirmaron, “para un nivel de recursos disponibles, la sociedad debe maximizar el total agregado de beneficios en salud”. Por tanto, es necesaria la introducción de los costes, así como de alguna medida que los relacione y permita la comparación.

A medida que el control en el gasto sanitario ha aumentado en los últimos veinte años, el término coste–efectividad ha ganado en popularidad. Esta atención creciente al análisis coste–efectividad (CEA) de nuevos o existentes tratamientos ha venido liderada por el desarrollo de agencias de evaluación de tecnologías, tales como el *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) del Reino Unido, que trata de proporcionar guías a los proveedores de salud y decidir qué tratamientos deben ser cubiertos en un contexto de recursos económicos escasos. En los Estados Unidos, por ejemplo, los altos precios de entrada al mercado de nuevos medicamentos, unido al cada vez más estricto presupuesto del sistema sanitario, han inducido la alta demanda de este tipo de estudios. La organización de mantenimiento de la salud (HMO) y las agencias Medicaid habitualmente

solicitan información sobre la efectividad de un determinado fármaco antes de comprarlo (Luce y Brown, 1995). Las empresas farmacéuticas compiten entre ellas para demostrar que sus productos son coste-efectivos. Como resultado, el número de análisis coste-efectividad realizados aumenta cada año.

En otros países, como por ejemplo Australia o Canadá, está regulado que las compañías farmacéuticas deben someter sus productos al análisis coste-efectividad (Henry, 1992; Ontario Ministry of Health, 1994; Canadian Coordinating Office of Health Technology Assessment, 1997).

Actualmente, la mayoría de agencias de evaluación de tecnologías médicas emplean la técnica del análisis coste-efectividad para la comparación de tecnologías. El Cuadro 1.1 muestra las principales agencias de evaluación de tecnologías, la mayoría pertenecientes a la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnología Médica (INAHTA). Los objetivos de la INAHTA son fomentar el intercambio y la colaboración entre diferentes agencias de evaluación, promover y compartir información y prevenir la duplicación innecesaria de actividades.

1.1.2. Tipos de evaluación económica

Una vez medido el coste y la efectividad de las tecnologías a comparar debemos realizar el análisis económico de las mismas. En función de cómo se decida medir el efecto de la tecnología, podemos encontrarnos con varios tipos de metodologías para la evaluación económica: el análisis coste-beneficio, el análisis coste-efectividad y el análisis coste-utilidad.

Cuadro 1.1: Agencias de Evaluación de Tecnologías Médicas

Agencia de Evaluación	Localización
AATM - Agència d’Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques	España
AETMIS - Agence d’Evaluation des Technologies et des Modes d’Intervention en Santé	Canadá
AETS - Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias	España
AETSA - Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía	España
AHFMR - Alberta Heritage Foundation for Medical Research Health Technology Assessment Unit	Canadá
AHRQ - Agency for Health care Research and Quality	Estados Unidos
AHTAC - Australian Health Technology Advisory Committee	Australia
ANAES - Agence Nationale d’Acreditacion et d’Avaluation en Santé	Francia
ASERNIP–S - Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures	Australia
BC Office of Health Technology Assessment	Canadá
CCOHTA - Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment	Canadá
CEDIT - Comité d’Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques Assistance Publique Hôpitaux de Paris	Francia
CÉTS - Conseil d’Evaluation des Technologies de la Santé	Canadá
CMT - Center for Medical Technology Assessment	Suecia
CVZ - College voor Zorgverzekeringen	Holanda
DACEHTA - Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment	Dinamarca
DAHTADIMDI - German Agency for Health Technology Assessment at the German Institute for Medical Documentation and Information	Alemania
DSI - Danish Institute for Health Services Research and Development	Dinamarca
ECRI - Emergency Care Research Institute	Estados Unidos
ETESA - Unidad de Tecnologías de Salud	Chile
FinOHTA - Finnish Office for Health Care Technology	Finlandia
FDA - Food and Drug Administration	Estados Unidos
GR - Health Council of the Netherlands	Holanda
HSURC - Health Services Utilization and Research Commission	Canadá

Cuadro 1.1: Agencias de Evaluación de Tecnologías Médicas (continuación)

Agencia de Evaluación	Localización
HTBS - Health Technology Board of Scotland	Reino Unido
INHEM - Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología	Cuba
ISTAHC - International Society for Technology Assessment in Health Care	Internacional
ITA - Health Technology Assessment Unit of the Institute of Technology Assessment	Austria
MCHPE - Manitoba Centre for Health Policy and Evaluation	Canadá
MSAC - Medicare Services Advisory Committee	Australia
NCCHTA - National Coordinating Centre for Health Technology Assessment	Reino Unido
NHS - The National Health Service	Reino Unido
NHSC - National Horizon Scanning Center	Reino Unido
NICE - National Institute for Clinical Excellence	Reino Unido
NZHTA - New Zealand Health Technology Assessment	Nueva Zelanda
OHCEEN - Ontario Health Care Evaluation Network	Canadá
OSTEBA - Agencia de Evaluación de Tecnologías Vasca	España
SBU - Swedish Council on Technology Assessment in Health Care	Suecia
SMM - The Norwegian Centre for Health Technology Assessment	Noruega
TA-SWISS - Swiss Science and Technology Council Technology Assessment	Suiza
TNO - TNO Prevention and Health	Holanda
VATAP - Department of Veterans Affairs Technology Assessment Program	Estados Unidos
ZonMW - The Netherlands Organization for Health Research and Development	Holanda
HunHTS - Unit of Health Economics and Health Technology Assessment	Hungría
ICTAHC - Israel Center for Technology Assessment in Health Care	Israel

- Análisis coste–beneficio (CBA)

En el análisis coste–beneficio, los costes y los efectos de las tecnologías comparadas se miden en unidades monetarias (Foster, 1980; Mishan, 1988; Albi, 1989; Kamlet, 1992). El criterio para la elección del programa más adecuado es sencillo, que el beneficio sea mayor que el coste. Este análisis tiene la ventaja de que permite comparar tecnologías con medidas de efectividad diferentes. Esto supone también una desventaja ya que resulta muy difícil transformar unidades de salud en unidades monetarias. La medida monetaria del beneficio en salud es obtenida estimando la disposición al pago de los individuos por mejoras en la calidad de vida. La dependencia de este tipo de análisis a la valoración monetaria de la salud y a los métodos empleados para su estimación ha motivado que esta técnica sea cada vez menos utilizada en la evaluación de tecnologías sanitarias.

- Análisis coste–efectividad (CEA)

El análisis coste–efectividad es una técnica de evaluación económica en la que se comparan dos o más tecnologías sanitarias en términos de unidades naturales de efectividad (Desky y Naglie, 1990; Weinstein, 1990; Birch y Gafni, 1992; Gold *et al.*, 1996). La aplicación de esta técnica es muy concreta. Se trata de comparar tecnologías que comparten los mismos objetivos terapéuticos, si bien sus niveles de efectividad difieren. Por lo tanto, no pueden compararse dos tecnologías cuya finalidad sea distinta, a la vez que no tendría sentido un análisis coste–efectividad de dos tecnologías con igual nivel de efectividad. En ese caso, solo sería necesario un estudio de costes. La principal limitación de esta técnica es que solamente permite

comparar tecnologías cuyos resultados en salud puedan ser expresados en las mismas unidades.

- Análisis coste–utilidad

Este método ha sido desarrollado específicamente en el campo sanitario. El análisis coste–efectividad no es válido para comparar intervenciones cuyos efectos en salud sean cualitativamente diferentes. El objetivo era buscar una medida para los efectos de los tratamientos que capturase las dimensiones importantes de la salud, y por lo tanto, integrase cantidad y calidad de vida. Las unidades obtenidas son los años de vida ajustados por calidad (QALYs) (Torrance *et al.*, 1972; Torrance, 1976; Kaplan y Bush, 1982; Torrance, 1986; Drummond *et al.*, 1987; Torrance, 1987; Mehrez y Gafni, 1989; Torrance y Feeny, 1989; Torrance, 1995; entre otros). Para el cálculo del QALY se asigna a cada periodo de tiempo un peso, con valores de 0 a 1, que corresponde a la calidad de vida del periodo, donde un peso 1 señala un perfecto estado de salud y el valor 0 equivale al peor estado de salud imaginable. El QALY se obtendrá como la suma de dichos pesos.

El QALY también puede ser interpretado como el número de años saludables equivalentes al verdadero estado de salud. La principal ventaja de este tipo de análisis es la posibilidad de comparar diferentes tipos de intervenciones o programas sanitarios, expandiendo considerablemente el rango de aplicación.

El análisis coste–utilidad es considerado por algunos autores (Weinstein y Stason, 1977; Eisenberg, 1989) como un tipo particular de análisis coste–efectividad con QALYs como medida de efectividad. En esta Memoria

adoptaremos esta definición y hablaremos de análisis coste–efectividad en general.

Históricamente no hay un único fundamento teórico del análisis coste–efectividad. Sus raíces pueden asociarse a diferentes fuentes y áreas, como el análisis de decisión o la investigación operativa. Muchas herramientas del CEA, tales como las técnicas de optimización necesarias para su aplicación o los instrumentos desarrollados para medir la calidad de vida, reflejan la contribuciones de autores de muy distintas líneas de investigación. Algunos autores afirman que el CEA se desarrolló como una técnica de ingeniería aplicada para la asignación de recursos (Garber *et al.*, 1996). Algunos economistas (Garber y Phelps, 1995) han relacionado el CEA con las raíces teóricas de la economía del bienestar.

1.1.3. Componentes del análisis coste–efectividad

- **Efectividad**

La efectividad de un tratamiento constituye uno de los elementos indispensables de la práctica clínica. Por efectividad entendemos el grado en el que un tratamiento o intervención sanitaria logra alcanzar los objetivos para los que fue diseñado en un escenario real. La efectividad debe distinguirse de un concepto muy relacionado: la eficiencia, que hace referencia al grado de realización de los objetivos en unas condiciones ideales.

Uno de las fases claves de todo análisis coste–efectividad es la selección

cuál es la medida de salud relevante para comparar tratamientos. Un error en la elección de la medida de efectividad adecuada puede dar lugar a conclusiones erróneas en el análisis.

Existe una amplia variedad de posibles medidas de efectividad. Esta variedad incluye desde medidas basadas en datos clínicos, por ejemplo la carga viral en pacientes infectados por el virus VIH o la probabilidad de sufrir un infarto en pacientes con problemas cardíacos, hasta medidas de mejora de calidad de vida, medida a través del EQ5-D (Brooks y el grupo EuroQol, 1996; Badía *et al.*, 1999), la escala de Nottingham (Alonso *et al.*, 1994) u otros instrumentos.

Muchos estudios han utilizado el incremento en la esperanza de vida o los años de vida ganados como resultado principal del análisis. Sin embargo, en muchos casos, los años de vida ganados son una medida de efectividad insuficiente en el análisis coste-efectividad. Además de los años de vida ganados es necesario incorporar la mejora en calidad de vida como resultado relevante en salud. Por lo tanto es necesario obtener información de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQL) asociada a cada intervención. En general la calidad de vida se mide de forma continua a través de un índice acotado entre 0 y 1. El valor 1 indica el estado de salud óptimo. El estado de salud óptimo es un concepto abstracto y ha sido considerado por diferentes instrumentos como “el estado de salud normal”, “salud libre de enfermedades” o “el mejor estado de salud imaginable”. El valor 0 se asocia al peor estado de salud imaginable, que puede ser considerado la muerte o no.

La comparación de tratamientos o intervenciones requiere la combinación de los años de vida y la HRQL en una única medida, dando lugar al QALY. En el QALY a cada estado de salud se le asigna un peso (Weinstein y Stason, 1977).

Sin embargo, en el caso de muchos tratamientos, los QALYs no son una medida adecuada para el análisis de la efectividad. Así por ejemplo, si realizamos un análisis para valorar la efectividad de un nuevo medicamento para tratar la lumbalgia, no tendría sentido utilizar los años de vida ajustados por calidad, ya que el nuevo medicamento no supondría un aumento de los años de vida. En este análisis, podría ser adecuado emplear como medida de efectividad únicamente la mejora en la calidad de vida, la reducción del dolor o el grado de discapacidad.

En definitiva, aún no existe consenso sobre qué medida de efectividad debe ser utilizada en cada análisis coste–efectividad. Así, los investigadores deberán seleccionar la medida de efectividad adecuada para cada análisis.

En varios estudios (Yates, 1979; Sudre *et al.*, 1992; Yates *et al.*, 1999; Bassi *et al.*, 2003; Kamath *et al.*, 2003) se han considerado más de una medida de efectividad para la comparación entre tecnologías. La solución más frecuente es llevar a cabo análisis coste–efectividad independientes para cada medida de efectividad. Si las conclusiones coinciden para las diferentes medidas de efectividad, la decisión será sencilla de tomar. En cambio, si existen contradicciones en relación a qué tecnología es más coste–efectiva, el decisor deberá elegir la medida de efectividad que considere más adecuada o tratará de buscar alguna solución intermedia. Esta forma de resolver el

análisis coste–efectividad no tiene en cuenta la correlación existente entre las diferentes medidas de efectividad.

Recientemente, Bjøner y Keiding (2004) propusieron un análisis coste–efectividad con múltiples medidas de efectividad, aplicando análisis envolvente de datos. Su método sustituye el concepto coste–efectividad por el de coste–efectividad *relativa*, donde los tratamientos son comparados para diferentes formas de agregación de las medidas de efectividad. De hecho, los tratamientos que no están dominados, es decir, aquellos para los que no hay ningún otro tratamiento que obtenga mayor efectividad por unidad de coste para cada una de las medidas de efectividad considerada, no pueden ser comparados entre sí. Los tratamientos dominados solo son comparados con los proyectos no dominados.

Usualmente la efectividad viene medida a través de una variable continua, como por ejemplo los años de vida ganados, la mejora en calidad de vida, los QALYs, etc. Sin embargo, en ocasiones la efectividad de un tratamiento viene medida a través de una variable dicotómica en función de si se ha logrado o no un determinado objetivo. En ese caso, el tratamiento más efectivo es aquel que tiene una mayor probabilidad de alcanzar el resultado positivo. Ejemplos de probabilidades usadas en análisis coste–efectividad son: la probabilidad de que un paciente tenga una determinada enfermedad (prevalencia), la probabilidad de que el paciente desarrolle la enfermedad (incidencia), la probabilidad de obtener un resultado positivo en un determinado test teniendo la enfermedad o la probabilidad de que un paciente tenga la enfermedad habiendo obtenido el resultado positivo en un

determinado test (Weinstein *et al.*, 1980; Sox *et al.*, 1988), la probabilidad de que un paciente responda al tratamiento, la probabilidad de que un paciente desarrolle una reacción tóxica a una droga, o la probabilidad de que un paciente muera durante un intervalo determinado de tiempo. En el desarrollo de esta Memoria se muestran modelos alternativos según venga medida la efectividad a través de una variable continua o discreta.

■ Coste

El análisis de los costes de una intervención incluye la identificación, medida y valoración de todos los recursos que son utilizados en una determinada intervención. La Figura 1.1 indica de forma general qué uso de recursos debe ser considerado, identificado, estimado en términos cuantitativos y valorado monetariamente.

Pueden distinguirse los siguientes tipos de costes:

- Costes directos: Los costes directos incluyen el valor de todos los bienes y servicios que son consumidos en el desarrollo de una determinada intervención. Los costes directos engloban todo tipo de uso de recursos, incluyendo el consumo de tiempo por parte de profesionales, familiares (tipo D en la Figura 1.1), voluntarios (D) o el propio paciente (C). Pueden estar asociados directamente con los servicios sanitarios (A, E, en la Figura 1.1), como pueden ser los costes del medicamento, las pruebas diagnósticas, consultas, coste del tratamiento de los efectos adversos, hospitalización, etc.; o tratarse de costes no–sanitarios (B) como son el traslado al hospital, servicios sociales, fisioterapia,

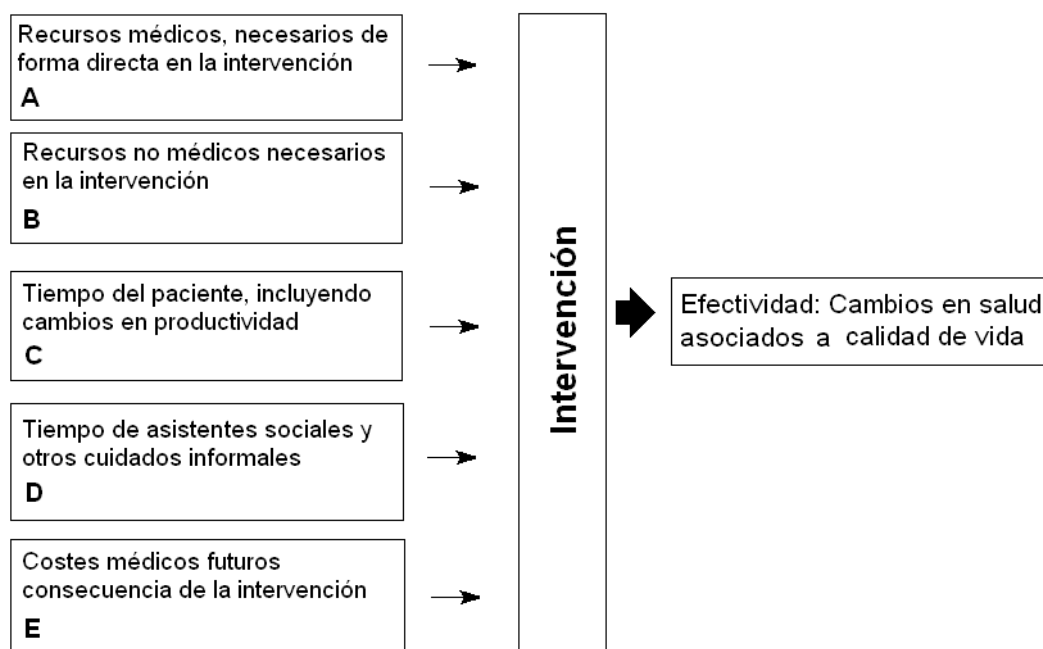


Figura 1.1: Uso de recursos (Brouwer *et al.*, 2001).

cuidados en casa, etc.

- Costes indirectos: También conocidos como costes de productividad (C). Son aquellos costes relacionados con variaciones en la capacidad productiva del paciente, como pueden ser los días de trabajo perdidos. Estos costes indirectos pueden estar asociados a la morbilidad, por pérdida de productividad debido a una enfermedad, o a la mortalidad, por pérdida de productividad debido a la muerte. Existe una amplia literatura que discute la incorporación o no de estos costes en la evaluación económica (Oliva, 1999).

El peso de los costes indirectos en el total dependerá de la tecnología

evaluada. Por ejemplo, tecnologías relacionadas con el tratamiento de la gripe o ciertas alergias pueden tener unos costes directos bajos pero supondrían un importante ahorro de costes indirectos debido a la reducción de bajas laborales.

- Costes intangibles: Son los costes relacionados con el dolor o el sufrimiento de los pacientes. No se suelen incluir en los costes globales de las tecnologías debido a su difícil cuantificación.

La valoración de los costes supone uno de los mayores problemas en la evaluación económica. En relación a los costes directos, para aquellos bienes y servicios para los que exista mercado se acepta el precio como coste de oportunidad. Sin embargo, una gran variedad de bienes y servicios sanitarios no se encuentran en un mercado (servicios públicos). La opción más habitual es medir los costes en términos medios, dividiendo el presupuesto del hospital por el número de estancias anuales eliminando los costes de los recursos no relacionados con la tecnología a estudiar. Lo más adecuado sería contabilizar todos los recursos utilizados por el paciente durante el tratamiento: medicamentos, pruebas realizadas, días de hospitalización, personal, etc. Desde luego, una correcta contabilidad analítica en los centros sanitarios públicos facilitaría la tarea del cálculo de costes directos.

En cuanto al cálculo de los costes indirectos, se podría realizar a través de los valores de salarios medios para una determinada cohorte de pacientes. Sin embargo, este método presentaría problemas para valorar la productividad de determinados colectivos como los jubilados, estudiantes, etc.

1.1.4. Fuentes de datos

El ensayo clínico está generalmente aceptado como la herramienta más poderosa para analizar la efectividad de un tratamiento, intervención, medicamento o tecnología sanitaria. Se caracteriza por presentar una metodología estandarizada. Se apoya en unos principios científicos claramente fundamentados, los cuales han sido incorporados en las disposiciones legales sobre evaluación clínica de medicamentos. Así, el Committee Property Medicinal Products (CPMP), órgano consultor de la Agencia Europea del Medicamento, ha establecido los estándares bajo los cuales deben realizarse los ensayos clínicos.

Los sujetos son distribuidos aleatoriamente entre los tratamientos estudiados, minimizando así el sesgo de selección. Esta distribución también permite la comparabilidad de los grupos de estudio y de control y proporciona resultados mejores para inferir que los obtenidos a través de un estudio observacional.

Para la realización de un ensayo clínico se requiere un plan clínico (un protocolo), donde se definan los estudios a realizar.

En general, se suelen distinguir dos tipos de estudios, aunque se pueden realizar a la vez: los estudios confirmatorios, que tratan de verificar la efectividad de una tecnología a partir de un conjunto muy elaborado y concreto de cuestiones a responder, y los estudios exploratorios, que tratan de dar respuesta a un abanico más amplio de cuestiones, las cuales no presentan el grado de precisión que es atribuible a los primeros.

Preguntas del estilo de ¿debe tomarse la tensión arterial a todos los pacientes?, ¿qué alternativa farmacológica es mejor para el tratamiento de la hipertensión arterial leve? o, sencillamente, si debe o no introducirse un tratamiento para

dejar de fumar, se plantean en el día a día de la práctica clínica y en la gestión sanitaria, y en ellos interviene en último término la efectividad de una tecnología sanitaria.

Un tercio de las tecnologías utilizadas habitualmente en la práctica clínica suelen experimentarse a través de ensayos clínicos.

Las principales desventajas asociadas a los ensayos clínicos son:

- La delicada selección de pacientes.

Los pacientes elegidos para un ensayo clínico están, en general, muy definidos. Este aspecto facilita que las conclusiones sean muy específicas pero puede hacer que la muestra no sea representativa de la población de estudio. Por ejemplo, puede ocurrir que aquellos pacientes que acepten participar en la prueba clínica sean los pacientes que presenten mejores resultados en salud. Es lo que se denomina el efecto del voluntario saludable (Hunter *et al.*, 1987; Goodwin *et al.*, 1988; Mandel *et al.*, 1993).

Otro problema relacionado con la selección de pacientes es la poca representación de los grupos minoritarios. Sin embargo, en ocasiones son estos grupos minoritarios los que presentan mayores niveles de riesgo.

- La diferencia entre el impacto de la intervención en condiciones de ensayo clínico, comparado con los resultados en situación real.

Los resultados de un ensayo clínico en ocasiones representan más la eficacia del tratamiento que su efectividad. El ensayo clínico generalmente reproduce las condiciones ideales para la implementación de la intervención, condiciones que raramente se dan en la práctica ordinaria.

- Horizonte temporal limitado

El horizonte temporal de las pruebas clínicas suele ser limitado por lo que en muchas ocasiones obtenemos resultados intermedios. Es posible que la efectividad a largo plazo difiera de la observada en el periodo de duración de la prueba clínica.

- Coste de recogida de datos

Los recursos empleados para la realización de una prueba clínica habitualmente son elevados.

Además de las pruebas clínicas, los datos para el análisis coste-efectividad pueden venir dados por estudios observacionales. Existen dos tipos principales de estudios observacionales, los estudios observacionales por cohorte y los estudios caso-control. Los estudios observacionales difieren del ensayo clínico en que el investigador no tiene control sobre qué pacientes reciben el tratamiento.

En los estudios observacionales por cohortes, una determinada muestra es analizada en el tiempo para observar la efectividad del tratamiento. Normalmente presentan un mayor sesgo que los ensayos clínicos ya que cada tratamiento puede ser elegido por pacientes con diferentes características físicas o sociales que tienen un efecto en la efectividad y el coste. Es por tanto necesario en este tipo de estudios controlar por las variables que puedan tener un efecto relevante en los resultados del tratamiento.

Una ventaja de los estudios observacionales es que los resultados obtenidos se asemejan más a la verdadera efectividad del tratamiento que en los ensayos clínicos. Además, suelen tener mayor duración e incluir un mayor número de pacientes.

Un estudio de caso–control es un estudio epidemiológico, observacional, analítico, en el que se distinguen entre los sujetos que presenten la enfermedad, o en general un determinado efecto, frente a los que no la tengan (control). Una vez seleccionados los individuos de cada grupo, se investiga si estuvieron expuestos o no a una característica de interés (intervención o tratamiento) y se compara la proporción de expuestos en el grupo de casos frente a la del grupo de controles.

Los estudios caso–control son útiles para estudiar eventos raros. Permiten el estudio con tamaños muestrales relativamente pequeños, exigen poco tiempo en su ejecución y son relativamente baratos comparados con los estudios por cohortes.

1.1.5. El modelo determinista frente al modelo estocástico

Para la realización de un análisis coste–efectividad podemos adoptar un modelo determinista o un modelo estocástico.

El modelo determinista asume certeza en relación al valor de algunos parámetros, mientras que los modelos estocásticos explícitamente incorporan la incertidumbre como parte del cálculo.

Por ejemplo, supongamos que estamos interesados en conocer el número de pacientes con una determinada enfermedad que fallecerán en los próximos diez años y conocemos la tasa anual de mortalidad de esa enfermedad, un 10%, y la tasa de mortalidad media por otra causa, el 1%. Si aplicamos un modelo determinista podríamos calcular el número de fallecidos debido a la enfermedad multiplicando los porcentajes de supervivencia por el número de supervivientes en cada uno de los diez años. Este sería un modelo determinista porque la proporción de fallecimientos al año es supuesta como cierta (Frame *et al.*, 1993; Goeree *et al.*,

1999; Craig y Tseng, 2002).

Los modelos estocásticos realizarían el cálculo de forma diferente. Cada evento de salud es simulado usando números aleatorios para representar la probabilidad del suceso. De esta forma, el número de personas que sobreviven los diez años en la simulación es usado como estimador del verdadero valor. Si el número de simulaciones es muy elevado, los valores simulados serán muy similares a los del análisis determinista. Esta simulación se denomina simulación de primer orden.

También puede ser considerada la simulación de segundo orden, donde los parámetros de interés también se consideran inciertos. Es decir, en el ejemplo anterior la tasa anual de mortalidad del 10% puede ser considerada como la media de la distribución de probabilidad en el rango de 0% al 100%. Cada réplica representaría un valor aleatorio de la distribución de los posibles valores del parámetro.

Los modelos estocásticos tienen la ventaja de considerar no solo efectos medios sino también medir la incertidumbre de la estimación.

1.1.6. Fuentes de incertidumbre en los análisis coste–efectividad

El estudio de la incertidumbre en el análisis coste–efectividad ha sido ampliamente revisado por Manning *et al.* (1996), Briggs y Gray (1999) y Briggs (2000). En esta sección mostramos diferentes fuentes de incertidumbre en el análisis coste–efectividad:

1. Variabilidad inevitable. Se trata de aquella incertidumbre inevitable intra–individuos. Hace referencia a la variabilidad existente en relación a los

resultados de un determinado tratamiento, efectividad o coste, entre individuos homogéneos. También se denomina incertidumbre de primer orden (Briggs, 2000).

2. Heterogeneidad. Hace referencia a la variabilidad entre individuos en los resultados esperados, debido a (a) subgrupos de individuos identificables con características comunes como la edad, sexo u otra característica, ó (b) diferencias no medidas o variables latentes. Este tipo de incertidumbre es denominado por Briggs (2000) como "características de los pacientes".

La mayoría de los estudios coste–efectividad comparan los resultados de efectividad y coste obtenidos por los diferentes grupos de tratamiento, asumiendo así que las diferencias muestrales entre grupos no son relevantes para la explicación de la efectividad y el coste.

3. Incertidumbre sobre los parámetros. Hace referencia a la incertidumbre dentro del modelo del verdadero valor del parámetro. Los parámetros pueden dividirse en dos tipos:
 - Parámetros estado, que en teoría pueden ser medidos con precisión si se tuviera disponible la suficiente evidencia. También son conocidos como parámetros que pueden ser muestreados (Briggs, 2000). Desde una perspectiva bayesiana estos parámetros tienen distribuciones de probabilidad asociadas a ellos, dando lugar a lo que se denominada incertidumbre de segundo–orden.
 - Parámetros supuestos, que son decisiones cuantitativas del modelo que pueden ser precisas si existe consenso, por ejemplo la tasa de descuento

del beneficio en salud. Estos parámetros son fuente de la denominada incertidumbre metodológica definida por Briggs (2000).

Tradicionalmente, la incertidumbre sobre los parámetros se ha examinado usando análisis de sensibilidad. En un análisis de sensibilidad, algunos componentes claves del modelo son modificados, estableciendo como límites la peor y la mejor situación. Los resultados del modelo se expresan en términos de intervalos que reflejan la peor y mejor situación posible, analizando así la sensibilidad de los resultados.

En los últimos años ha crecido el interés por el desarrollo de modelos estadísticos que incluyen medidas de incertidumbre. En este sentido encontramos:

- Análisis de sensibilidad probabilístico.

En este tipo de modelos se asume que los parámetros desconocidos siguen algún tipo de distribución. El resultado final puede ser simulado tomando realizaciones aleatorias para cada distribución. Willard y Critchfield (1986) desarrollan un análisis de sensibilidad probabilístico para el caso de la trombosis venosa profunda usando como distribuciones la normal y la beta. Doubilet *et al.* (1985) utilizan la distribución normal logística para comparar tres opciones de cuidado para pacientes con infecciones por herpes simple.

Una vez las distribuciones han sido especificadas para cada parámetro, la distribución final de los mismos puede ser simulada. La definición de las distribuciones de cada parámetro debe de considerar si los

parámetros son independientes o no.

- Análisis Bootstrap.

Este método no requiere especificar la distribución de los parámetros. Si los datos incluyen n observaciones, entonces el análisis bootstrap toma muestras aleatorias de n observaciones con reemplazamiento. Los parámetros de interés son estimados para cada una de las muestras bootstrap. La distribución observada de cada parámetro resultado proporciona una estimación de su verdadera distribución. Efron y Tibshirani (1993) describen cómo realizar este método para ratios, como la ratio coste–efectividad. Algunas aplicaciones del análisis bootstrap en estudios coste–efectividad son Tambour y Zethraeus (1995), Briggs *et al.* (1997), Gray *et al.* (2000), O’Hagan y Stevens (2003) y Korthals-de Bos *et al.* (2004).

- Estimaciones bayesianas.

La metodología bayesiana permite un tratamiento natural de la incertidumbre ya que los parámetros del modelo son considerados variables aleatorias con distribuciones de probabilidad asociadas. De esta forma, el análisis bayesiano ofrece, a través de lo que se denomina distribución a posteriori del parámetro, la estimación puntual del parámetro (media, moda o mediana) y la incertidumbre del mismo a través de los intervalos de credibilidad.

Una de las primeras aplicaciones de esta metodología en el contexto médico la encontramos en Eddy *et al.* (1992). Spiegelhalter *et al.* (1994) y Jones (1996) discuten la aproximación bayesiana para la

inferencia estadística en la comparación de tecnologías sanitarias. Más recientemente, Parmigiani (2002) discute la modelización bayesiana en las tomas de decisiones en salud. Existen muchos ejemplos en la literatura del uso de la perspectiva bayesiana aplicada a la comparación de tratamientos (Brophy y Joseph, 1995; Heitjan, 1997; Al y Van Hout, 2000; Fryback *et al.*, 2001; Vanness y Kim, 2002; entre otros).

4. Incertidumbre en el modelo. La incertidumbre entre modelos hace referencia a la carencia de conocimiento en relación a la apropiada estructura cualitativa del modelo, por ejemplo, la distribución de los costes o de la efectividad. Es también una componente de la incertidumbre metodológica (Briggs, 2000).

1.1.7. Toma de decisión en el análisis coste–efectividad

El análisis coste–efectividad trata de combinar información tanto de la efectividad clínica como de los costes. La medida central usada en el análisis coste–efectividad es la ratio coste–efectividad. El objetivo de la ratio coste–efectividad es la comparación entre dos alternativas. Generalmente una de las alternativas comparadas es el tratamiento o intervención nueva bajo estudio mientras que el otro tratamiento puede ser el que se lleva realizando hasta ese momento, otro tratamiento alternativo o la no intervención. Por esta razón, los tratamientos comparados suelen denominarse tratamiento alternativo o nuevo (T1) y el tratamiento control (T0), respectivamente.

Si suponemos conocido el coste medio γ_0 y γ_1 de los dos tratamientos que están siendo comparados, así como la efectividad media de cada tratamiento, ε_0

y ε_1 , entonces podemos definir $\Delta C = \gamma_1 - \gamma_0$ y $\Delta E = \varepsilon_1 - \varepsilon_0$ como el coste medio incremental y la efectividad media incremental, respectivamente. La ratio coste–efectividad incremental (ICER) se obtendrá como:

$$ICER = \frac{\gamma_1 - \gamma_0}{\varepsilon_1 - \varepsilon_0} = \frac{\Delta C}{\Delta E}. \quad (1.1.1)$$

La ICER puede ser interpretada como el coste por unidad de incremento de efectividad al adoptar el tratamiento alternativo (T1) en lugar del tratamiento control (T0).

La ICER ha sido la medida más utilizada para la toma de decisiones en los análisis coste–efectividad. Sin embargo esta medida ha sido cuestionada en los últimos años debido a las dificultades en su interpretación, así como en el cálculo de su intervalo de confianza, principalmente cuando el denominador es cercano a cero.

Para la representación de la ratio anterior se emplea el plano dividido en cuatro cuadrantes donde, en el eje x se mide la diferencia en efectividad (ΔE) y en el eje y se mide la diferencia en costes (ΔC) (ver Figura 1.2). Los cuatro cuadrantes muestran las diferentes combinaciones posibles en relación al signo de la efectividad y el coste incremental.

Los cuadrantes II y IV se corresponden con dominancia del tratamiento T0 y T1, respectivamente. El cuadrante II indica que el tratamiento T1 es más costoso y menos efectivo que el tratamiento T0. En cambio, en el cuadrante IV el tratamiento T1 es más efectivo y más barato. En ambos cuadrantes el valor de la ratio ICER es negativo.

Esta ratio por sí sola no nos permite comparar tratamientos. Una dificultad

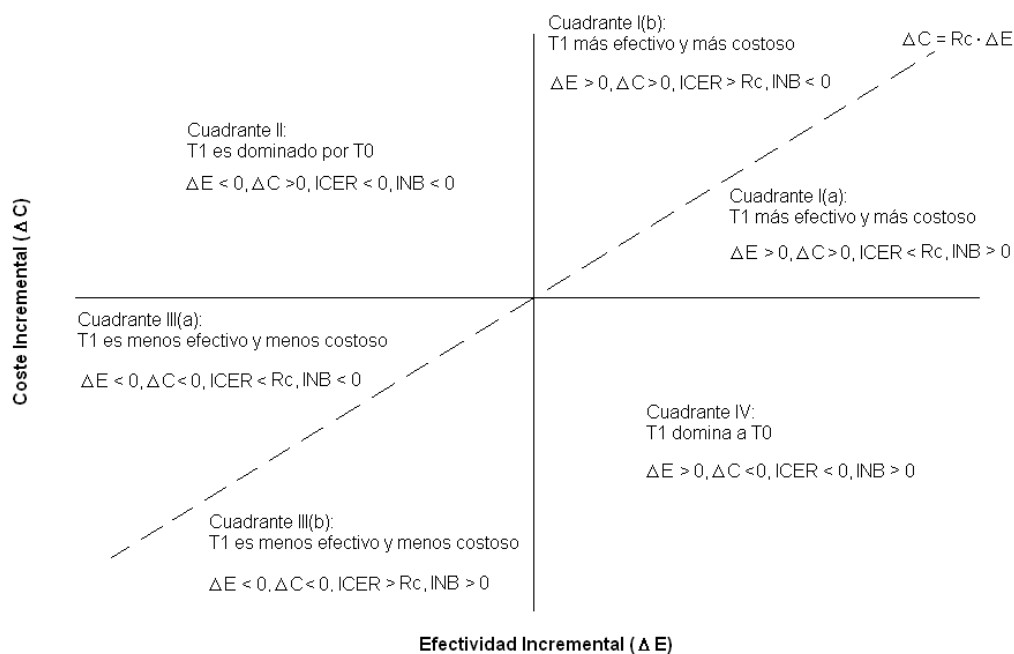


Figura 1.2: Plano Coste-Efectividad (Spiegelhalter *et al.*, 2004).

conceptual de la ICER es que su interpretación cambia en función del signo de ΔE . Así, un mismo valor negativo puede estar indicando dominancia del nuevo tratamiento o dominancia del tratamiento control.

En el primer cuadrante, el nuevo tratamiento es más efectivo pero también más costoso. En esta ocasión el tratamiento T1 será preferido cuando el coste por unidad de efectividad (ICER) sea menor que una cantidad fija R_c . El valor R_c representa el máximo coste aceptable por unidad de efectividad. La Figura 1.2 muestra la recta $\Delta C = R_c \cdot \Delta E$. El área por debajo de dicha recta en el cuadrante I correspondería con valores de la ICER inferiores a R_c , lo que implica preferencia por el tratamiento T1. En el área superior el tratamiento T0 sería preferido.

En el cuadrante III el nuevo tratamiento es menos efectivo pero más barato. En este cuadrante, el tratamiento T1 será preferido si la reducción de los costes por pérdida de unidad de efectividad es mayor que el valor R_c . En caso contrario el mejor tratamiento sería el T0.

En definitiva, el tratamiento T1 es preferido para valores pequeños de la ICER si el incremento de la efectividad es positivo (cuadrante I), o para valores elevados de la ICER si el incremento de la efectividad es negativo (cuadrante III). Para la toma de decisión, la estimación de la ICER debe venir acompañada de información acerca del cuadrante en el que se encuentra la solución. También se comprueba que el área del plano que muestra la preferencia por el tratamiento T1 es aquella que se encuentra por debajo de la recta $\Delta C = R_c \cdot \Delta E$. Para una mayor discusión e ilustraciones de los problemas interpretativos de la ICER ver Heitjan *et al.* (1999) y O’Hagan *et al.* (2000).

Por tanto, la toma de decisiones a partir del valor de la ICER no debe estar basada únicamente en la estimación puntual del mismo. Es necesario el análisis de la incertidumbre asociada a dicha estimación.

Además de los problemas interpretativos que presenta la ICER, también se observan limitaciones en el cálculo de sus intervalos de confianza (Tambour *et al.*, 1998). Para fijar la precisión de las estimaciones de la ICER surgen distintas técnicas de cálculo de intervalos de confianza (Polsky *et al.*, 1997), enmarcadas en la estadística clásica, que exponemos a continuación:

- Método *Box*. El método Box emplea límites de confianza calculados separadamente para el coste y la efectividad con el objeto de calcular un intervalo de confianza para la ICER (O’Brien *et al.*, 1994; Wakker y Klaasen,

1995). El límite inferior del intervalo de confianza se define como el límite inferior del coste incremental dividido por el límite superior de la efectividad incremental. El límite superior del intervalo ICER se define como el límite superior del coste incremental dividido por el límite inferior de la efectividad incremental. La Figura 1.3 muestra un ejemplo gráfico del método de caja.

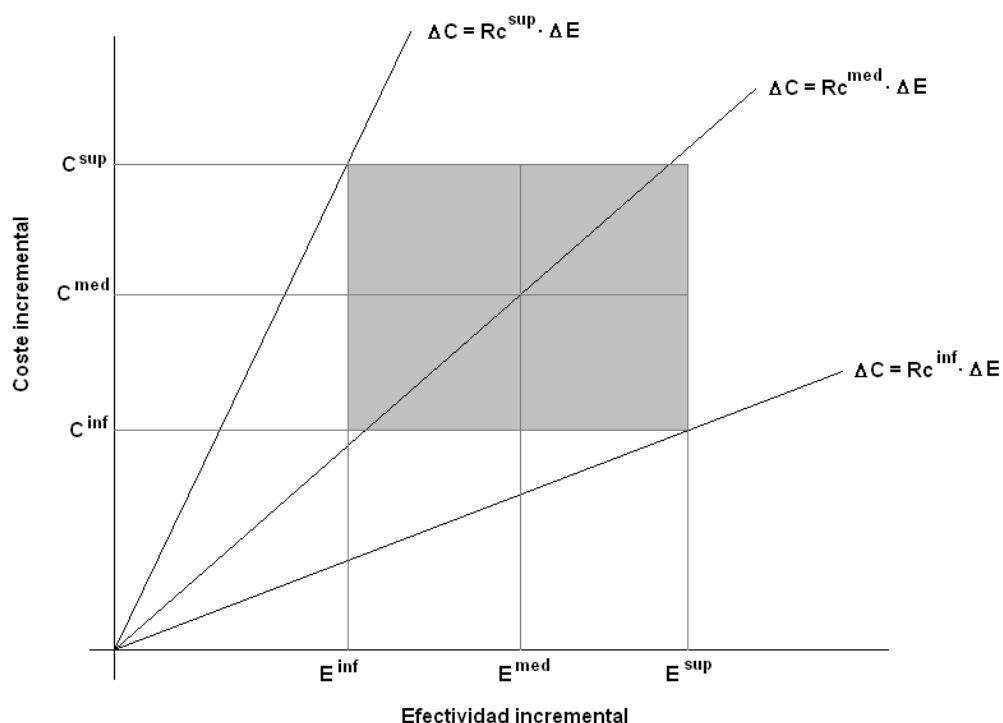


Figura 1.3: Caja de confianza sobre el plano coste-efectividad. (Briggs, 2001)

El método *Box* implícitamente asume que la correlación entre el coste incremental y la efectividad incremental es cero pero no realiza restricciones sobre la normalidad o simetría de la distribución de la ICER.

- Series de *Taylor*. Este método incorpora la estimación del error estándar

de la ICER a través de las series de Taylor (O'Brien *et al.*, 1994). El intervalo de confianza es definido por dos puntos, cada uno de los cuales se sitúa a 1.96 errores estándar estimados de la ratio muestral. Este método incorpora la correlación entre el coste y la efectividad incremental en el cálculo del error estándar, pero asume que la estimación de la ICER se distribuye normalmente, supuesto altamente discutible en muchas aplicaciones prácticas (Thompson y Barber, 2000; O'Hagan y Stevens, 2001b, 2003).

- *Bootstrapping* no–paramétrico (Chaudhary y Stearns, 1996; Briggs *et al.*, 1997). Se seleccionan un número elevado de muestras bootstrap con reemplazamiento a partir de la muestra principal y se calcula la ICER para cada una de las submuestras. Las distintas estimaciones son ordenadas en orden ascendente. Existen diferentes métodos para identificar el intervalo de confianza del 95 % dentro de dicha distribución ordenada. El método de los percentiles es uno de los más sencillos de calcular pero no es tan exacto como otros métodos. Así por ejemplo, cuando se realizan 1000 estimaciones bootstrap, el método de los percentiles usaría como límite inferior el número 26 de la serie ordenada y como límite superior el número 975. La Figura 1.4 muestra un ejemplo de la estimación del intervalo de confianza de la ICER a través del método bootstrapping.

El método bootstrapping no–paramétrico considera la correlación entre el coste y la efectividad incremental. Además, no realiza supuestos paramétricos en la distribución de la ratio, tales como normalidad o simetría.

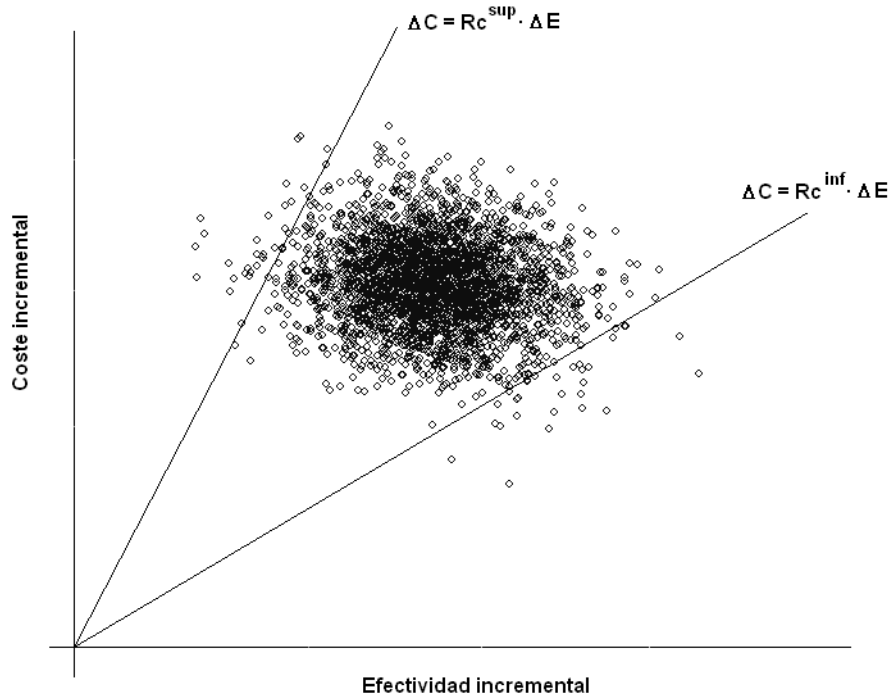


Figura 1.4: Estimación del intervalo de confianza de la ICER a través del método bootstrapping (Briggs, 2001).

- Método *Fieller*. Este método es una aplicación del teorema de Fieller (Fieller, 1954). Se trata de un método paramétrico de cálculo de intervalos de confianza de una ratio basado en el supuesto de que el numerador y denominador de la ratio siguen una distribución normal bivalente. Chaudhary y Stearns (1996) y Willan y O'Brien (1996) han propuesto la aplicación de este método a la estimación de intervalos de confianza para la ICER. La correlación estimada entre el coste y la efectividad incremental se incluye en el cálculo. El teorema de Fieller no asume la restricción de normalidad ni simetría en la distribución de la ratio. El

método de Fieller presenta problemas cuando el denominador del cociente, la efectividad incremental, no es significativamente diferente de cero, como muchas veces ocurre en la práctica clínica. En tales casos puede producir intervalos infinitos (Laska *et al.*, 1997; Heitjan, 2000).

- Las elipses de confianza. Van Hout *et al.* (1994) extienden el uso de la clase normal a una clase más general que la incluye, la clase elíptica de distribuciones, desarrollando así la idea de que la distribución conjunta del coste y la efectividad incremental es elíptica. A partir de esta idea derivan la fórmula de la elipse asumiendo que la efectividad y el coste siguen una distribución normal bivalente. La ventaja de este método con respecto al método caja es que asume la existencia de cierta correlación entre el coste y la efectividad. La Figura 1.5 muestra un ejemplo de la estimación de intervalos de confianza para la ICER.

Las líneas de contorno de la elipse sobre el plano coste–efectividad representan aquellas combinaciones de efectividad y coste incremental en los que la función de densidad se mantiene constante.

Como hemos visto anteriormente, cada uno de los métodos diseñados para la estimación clásica de los intervalos de confianza de la ICER presentan limitaciones metodológicas serias. El beneficio neto incremental (INB) ha sido propuesto como una medida alternativa de toma de decisión en el análisis coste–efectividad que no posee los problemas asociados con la ICER (Stinnett y Mullahy, 1998). Es definido como:

$$INB = R_c \cdot \Delta E - \Delta C, \quad (1.1.2)$$

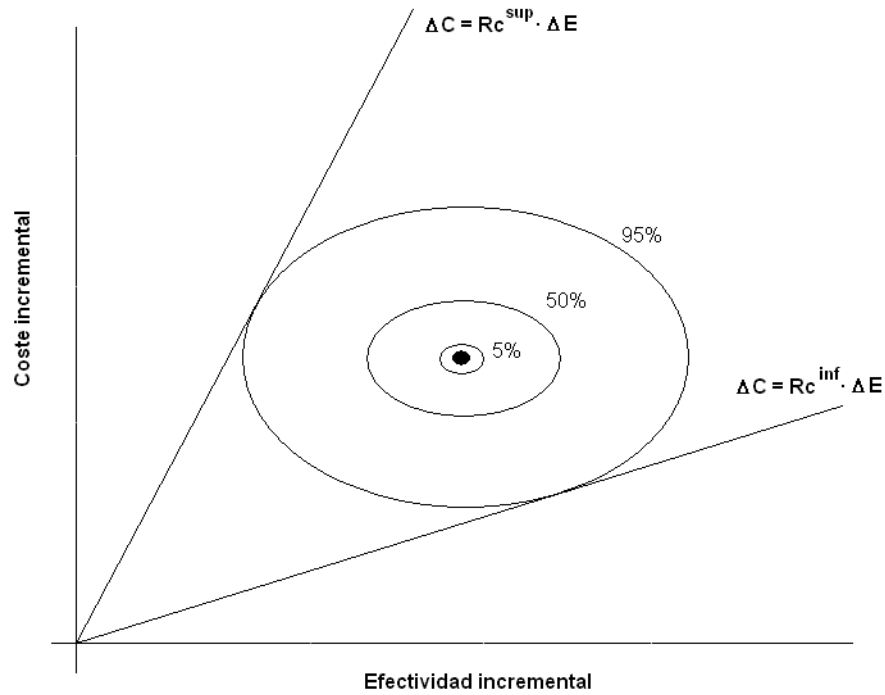


Figura 1.5: Elipses de confianza sobre el plano coste-efectividad (Briggs, 2001).

donde R_c se interpreta como el coste que está dispuesto a pagar el decisor por incrementar la efectividad en una unidad.

El beneficio neto incremental así definido vendrá medido en unidades monetarias. El INB puede ser transformado en el beneficio en salud neto incremental (INHB) a través de la siguiente expresión:

$$INHB = \frac{INB}{R_c} = \Delta E - \frac{\Delta C}{R_c}. \quad (1.1.3)$$

La relación entre el INB y la ICER vendrá explicada para cada uno de los cuatro cuadrantes de la Figura 1.2:

- **Cuadrante I:** En este área, tanto el incremento del coste como el incremento de la efectividad toman valores positivos. En este caso el beneficio neto será positivo cuando:

$$INB > 0 \implies R_c \cdot \Delta E - \Delta C > 0 \implies R_c > \frac{\Delta C}{\Delta E} = ICER,$$

por tanto, valores positivos del beneficio neto se corresponden con valores de la ICER por debajo del límite fijado por R_c .

- **Cuadrante II:** En este caso, el nuevo tratamiento reduce la efectividad y aumenta los costes del tratamiento control, por tanto se trata de un área en la que domina el control. En este caso el INB tomará siempre valores negativos ya que el valor R_c es siempre positivo
- **Cuadrante III:** En este cuadrante, tanto el incremento del coste como el de la efectividad son negativos. El INB tomará valor positivo si:

$$INB > 0 \implies R_c \cdot \Delta E - \Delta C > 0 \implies R_c < \frac{\Delta C}{\Delta E} = ICER,$$

por tanto, un INB positivo implica que el descenso de los costes en términos de efectividad es mayor que el mínimo exigido a través del R_c .

- **Cuadrante IV:** Los valores del INB son siempre positivos. Valores de la ICER en este cuadrante indican que el nuevo tratamiento domina al control ya que aumenta la efectividad ahorrando costes.

Queda claro, por tanto, que valores positivos del beneficio neto incremental (INB) indican preferencia por el nuevo tratamiento T1 frente al tratamiento control T0.

Observemos que de la Expresión (1.1.2) se deduce trivialmente que:

$$INB = 0 \iff R_c = \frac{\Delta C}{\Delta E} = ICER.$$

Así, si el valor que está dispuesto a pagar el decisor por incrementar la efectividad en una unidad (R_c) coincide con el incremento en coste por unidad de efectividad del tratamiento T1 frente al T0 (ICER), el beneficio neto incremental será nulo.

En contraste con la ICER, donde la varianza no está definida, la varianza del beneficio neto se obtiene de forma simple a partir de la combinación lineal de dos variables asintóticamente normales. La varianza puede venir definida por:

$$\text{var}(INB) = (R_c)^2 \cdot \text{var}(\Delta E) + \text{var}(\Delta C) - 2 \cdot R_c \cdot \text{cov}(\Delta E, \Delta C), \quad (1.1.4)$$

para el beneficio neto en términos monetarios, o:

$$\text{var}(INHB) = \text{var}(\Delta E) + \frac{1}{(R_c)^2} \text{var}(\Delta C) - \frac{2}{R_c} \cdot \text{cov}(\Delta E, \Delta C) \quad (1.1.5)$$

para el beneficio neto en términos de beneficio en salud.

Aunque el beneficio neto incremental puede venir dado de ambas maneras, nosotros adoptaremos la definición más extendida: el INB en términos monetarios.

A diferencia de la ICER, la varianza del beneficio neto incremental es matemáticamente tratable y, con una muestra suficientemente grande, su distribución muestral se aproxima a una normal. El problema surge en su cálculo, ya que supone el conocimiento del valor R_c , necesario para la toma de decisiones.

Ante la dificultad de fijar un único valor R_c es preferible trabajar con un rango de posibles valores. De esta forma surge la curva de aceptabilidad

coste–efectividad (CEAC). Dicha curva se obtiene representando gráficamente la probabilidad de obtener un INB positivo para cada valor de un rango de valores de R_c (Van Hout *et al.*, 1994). La Figura 1.6 muestra un ejemplo de curva de aceptabilidad coste–efectividad:

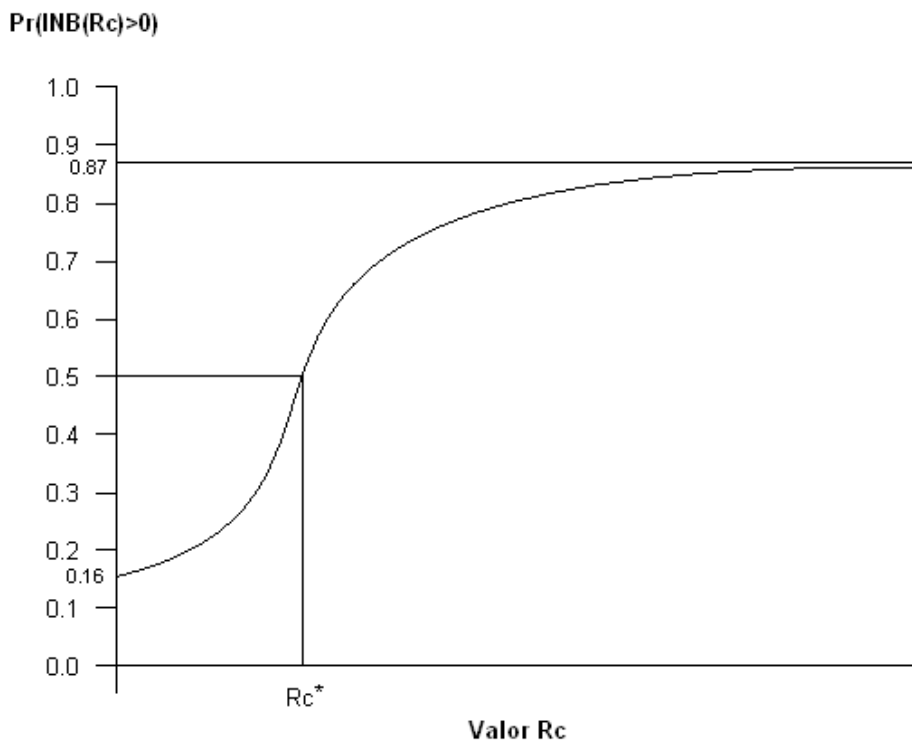


Figura 1.6: Curva de aceptabilidad coste–efectividad.

Fenwick *et al.* (2004) analizan las características de la curva de aceptabilidad coste–efectividad. Un valor del $R_c = 0$ indicaría que el decisor no está dispuesto a pagar nada por aumentar la efectividad. Por lo tanto, la decisión de qué tratamiento es preferido se adoptaría en función de los costes. La probabilidad

de que el beneficio neto sea positivo para un valor del $R_c = 0$ coincide con la probabilidad de que el nuevo tratamiento T1 sea más barato. Gráficamente coincidiría con la ordenada en el origen de la curva de aceptabilidad coste–efectividad. En el ejemplo mostrado en la Figura 1.6 esta probabilidad es del 16 %.

Un criterio para seleccionar qué tratamiento es preferido puede ser elegir aquel que tenga una mayor probabilidad de tener un beneficio neto positivo. El valor del R_c que suponga una probabilidad del 50 % (R_c^*) se convierte así en el valor crítico a partir del cual variará la decisión de qué tratamiento es preferido. Obviamente éste es un valor de referencia y en cada situación práctica se podrán fijar valores de referencia distintos en función del grado de seguridad que se desee alcanzar

La curva de aceptabilidad coste–efectividad presenta una asíntota horizontal para valores del R_c que tienden a infinito. Valores del R_c elevados indican que el decisor está dispuesto a pagar mucho por incrementar la efectividad. A medida que aumenta el valor R_c la efectividad es más valorada y los costes disminuyen su peso en la toma de decisión. Para valores del R_c que tienden al infinito, la decisión se basa únicamente en qué tratamiento es más efectivo. Por lo tanto, la curva de aceptabilidad coste–efectividad presenta una asíntota horizontal que coincide con la probabilidad de que el nuevo tratamiento T1 sea más efectivo.

La curva de aceptabilidad coste–efectividad ha sido desarrollada desde una perspectiva clásica a partir de la definición del p –valor (Lothgren y Zethraeus, 2000). El nivel de confianza para el cual el beneficio estimado es significativamente distinto de cero es representado como función de R_c . La forma natural de interpretar estas curvas es en términos de probabilidad, probabilidad de que el

INB sea positivo, o en otras palabras, probabilidad de que la nueva intervención T1 sea preferida al tratamiento control T0, dado un R_c . De hecho, ésta es la forma en la que las curvas de aceptabilidad coste–efectividad han sido interpretadas en gran parte de la literatura clásica (Van Hout *et al.*, 1994; Briggs y Fenn, 1998; Raikou *et al.*, 1998). La interpretación de la curva aceptabilidad coste–efectividad en términos de probabilidad únicamente es posible si se adopta una perspectiva bayesiana.

1.2. La perspectiva bayesiana

1.2.1. Introducción

Han sido muchas las técnicas estadísticas aplicadas a la comparación de tecnologías sanitarias. La perspectiva clásica ha sido la más empleada para la comparación entre tratamientos (Van Hout *et al.*, 1994; Wakker y Klaasen, 1995; Willan y O’Brien, 1996; Laska *et al.*, 1997; Stinnett y Mullahy, 1998; Tambour *et al.*, 1998; entre otros). Sin embargo, el análisis clásico presenta determinados inconvenientes, en especial, el tratamiento de la incertidumbre, a los que la aproximación bayesiana puede dar una respuesta adecuada.

La investigación clínica es esencialmente un proceso dinámico, en el cual todo estudio se enmarca en un contexto de actualización de conocimientos. El método bayesiano se ajusta a este comportamiento dada su naturaleza dinámica, en el que las creencias iniciales, recogidas a través de la distribución a priori, son modificadas por los nuevos datos a través del teorema de Bayes. Existe una extensa literatura en la aplicación de métodos bayesianos, entre los que destacan los textos de Box y Tiao (1973), Gelman *et al.* (1995) y Berry (1996) entre

muchos otros. Briggs (1999) define, sin detalles técnicos ni datos, la aproximación bayesiana al CEA.

Para una primera aproximación a los métodos bayesianos aplicados a la evaluación de tecnologías sanitarias se recomiendan los textos de Spiegelhalter *et al.* (2000a) y O'Hagan y Luce (2003).

El primer trabajo que presenta un análisis explícito haciendo uso de información a priori y demostrando el valor de tal información es el realizado por O'Hagan *et al.* (2001). Dicho trabajo está realizado bajo el supuesto de normalidad en coste y efectividad. En un trabajo posterior, O'Hagan y Stevens (2001b) rompen dicho supuesto y proponen un marco general de aplicación.

Stevens y O'Hagan (2001) realizan una interesante comparación entre la metodología clásica y bayesiana, aplicada al CEA.

Una de las principales diferencias entre ambas técnicas estadísticas se encuentra en el modo en que resuelven el problema de la inferencia. En una aproximación frecuentista o clásica, los parámetros de interés no se suponen variables aleatorias, de hecho, se trata de cantidades fijas y desconocidas, lo que impide el cálculo de probabilidades para distintos valores del parámetro. Ésta es una de las principales diferencias entre la inferencia clásica y la bayesiana. En la metodología bayesiana, los parámetros se suponen variables aleatorias, con distribuciones de probabilidad asociadas.

Otra característica del análisis bayesiano es la posibilidad de incorporar información a priori sobre los parámetros de interés. Dependiendo del origen de la información inicial, los métodos bayesianos pueden ser clasificados en tres grupos. Cuando las distribuciones a priori se basan en información estadística

previa hablamos de Bayes empírico. Una segunda aproximación sería asumir que carecemos de información acerca del parámetro de interés por lo que se adoptaría una posición de desconocimiento a priori. La tercera aproximación es conocida como Bayes subjetivo ya que la información es asignada, o elicitada, a partir de las creencias personales de expertos del tema en cuestión.

Existe una extensa literatura acerca del proceso de asignación o elicitación de distribuciones de probabilidad subjetiva a partir del conocimiento de expertos (Savage, 1971; Murphy y Winkler, 1977; Genest *et al.*, 1986). Chaloner (1996) proporciona una revisión de los métodos de elicitación de información a priori en pruebas clínicas, incluyendo entrevistas con clínicos, cuestionarios, etc. Otros trabajos que estudian el proceso de elicitación con datos clínicos son Freedman y Spiegelhalter (1983), Spiegelhalter y Feedman (1986), Wolpert (1989), Spiegelhalter *et al.* (1994), Kadane y Wolfson (1995), Spiegelhalter *et al.* (1995), Chaloner y Rhame (2001) y Vázquez-Polo y Negrín (2004).

De forma análoga a la definición de estimadores insesgados de parámetros desconocidos, test de hipótesis y cálculo de intervalos de confianza en la estadística clásica, la estadística bayesiana también puede generar resultados a partir de la consideración de la distribución a posteriori del parámetro o parámetros de interés. Es posible la realización de estimaciones puntuales (media, moda o mediana según la función de pérdidas que consideremos) o el cálculo de intervalos de credibilidad a partir de la distribución a posteriori, permitiendo la interpretación en términos de probabilidad.

Supongamos que el parámetro θ es alguna cantidad desconocida y de interés para el análisis, como por ejemplo la efectividad media de un determinado

tratamiento. En la estadística bayesiana se parte de una densidad a priori $\pi(\theta)$ que describe el conocimiento sobre el parámetro θ al inicio del estudio. Supongamos además que disponemos de algún tipo de evidencia en forma de datos x cuya verosimilitud depende de θ . Esta función de verosimilitud $\ell(x|\theta)$ ó plausibilidad de los datos observados dado θ describe la información aportada por los datos. Ahora estamos interesados en conocer la probabilidad del parámetro θ incorporando los datos x en el análisis. El conocimiento a priori y la verosimilitud son combinados a través del teorema de Bayes. La densidad a posteriori $\pi(\theta|x)$ describe el conocimiento *a posteriori* acerca del parámetro. La expresión de dicha densidad a posteriori se obtiene como:

$$\pi(\theta|x) = \frac{\pi(\theta) \cdot \ell(x|\theta)}{\int \pi(u) \cdot \ell(x|u) du} \propto \pi(\theta) \cdot \ell(x|\theta), \quad (1.2.1)$$

donde el símbolo \propto hace referencia al factor de proporcionalidad.

Para el caso que nos ocupa del CEA, supongamos que $\theta = (\Delta E, \Delta C)$ es el parámetro bivalente de interés. Si denominamos $\pi(\Delta E, \Delta C|x)$ como la distribución a posteriori de la efectividad y el coste incremental, $(\Delta E, \Delta C) = (\varepsilon_1 - \varepsilon_0, \gamma_1 - \gamma_0)$, podemos calcular de manera natural las siguientes cantidades de interés en los análisis coste–efectividad:

- La probabilidad a posteriori de que el nuevo tratamiento incremente tanto los costes como la efectividad, es decir, la probabilidad a posteriori de que la ratio coste–efectividad incremental se sitúe en el primer cuadrante de la Figura 1.2. Ésta se obtiene como la integral definida para valores positivos de ΔE y ΔC de la distribución a posteriori conjunta:

$$\int_0^{+\infty} \int_0^{+\infty} \pi(\Delta E, \Delta C|x) d\Delta C d\Delta E.$$

- La probabilidad a posteriori de que el nuevo tratamiento disminuya tanto los costes como la efectividad (Figura 1.2, cuadrante III). Se obtiene a través de la integral:

$$\int_{-\infty}^0 \int_{-\infty}^0 \pi(\Delta E, \Delta C|x) d\Delta C d\Delta E.$$

- La probabilidad a posteriori de que el nuevo tratamiento domine tanto en costes como en efectividad al tratamiento control (Figura 1.2, cuadrante IV). Se obtiene a través de la expresión:

$$\int_0^{+\infty} \int_{-\infty}^0 \pi(\Delta E, \Delta C|x) d\Delta C d\Delta E.$$

- Por último, la probabilidad a posteriori de que el control domine al tratamiento alternativo (Figura 1.2, cuadrante II):

$$\int_{-\infty}^0 \int_0^{+\infty} \pi(\Delta E, \Delta C|x) d\Delta C d\Delta E.$$

Como vemos, bajo esta interpretación, cada uno de los cuadrantes tiene asociada una probabilidad que nos permite la toma de decisiones, cosa que no es posible desde el punto de vista frecuentista.

La estimación bayesiana de la ratio coste-efectividad incremental es desarrollada por Heitjan *et al.* (1999). Un nuevo tratamiento será susceptible de ser aplicado tanto si la ratio ICER se sitúa en el cuarto cuadrante como si toma valores en el primer y tercer cuadrante. En el primer cuadrante, el nuevo tratamiento será preferido si la ICER estimada es inferior al valor R_c que define el coste máximo que el decisor está dispuesto a pagar por un incremento unitario de la efectividad. Del mismo modo, en el tercer cuadrante, el nuevo tratamiento será preferido si la ICER estimada es superior al valor R_c ya que indicaría que

la reducción de los costes compensa la pérdida de efectividad. De esta forma, podemos obtener la probabilidad de que el nuevo tratamiento T1 sea preferido como:

$$\int_0^{+\infty} \int_{-\infty}^0 \pi(\Delta E, \Delta C|x) d\Delta C d\Delta E + \int_0^{+\infty} \int_0^{R_c \cdot \Delta E} \pi(\Delta E, \Delta C|x) d\Delta C d\Delta E + \int_{-\infty}^0 \int_{-\infty}^{R_c \cdot \Delta E} \pi(\Delta E, \Delta C|x) d\Delta C d\Delta E. \quad (1.2.2)$$

Si calculamos esta probabilidad para un rango de valores de R_c podemos construir la curva de aceptabilidad coste–efectividad.

Por su propia definición, la interpretación natural de la curva de aceptabilidad coste–efectividad en términos de probabilidad solo es posible con la aproximación bayesiana (Briggs, 1999). Una vez estimada la distribución a posteriori del beneficio neto incremental, la probabilidad de que el INB tome valores positivos puede ser representada como función de R_c con el objeto de generar las curvas de aceptabilidad coste–efectividad (Figura 1.6). De la Expresión (1.2.1) se deduce fácilmente que la curva de aceptabilidad coste–efectividad usando una distribución a priori no–informativa coincide con la curva basada en la verosimilitud muestral. Aunque con interpretaciones distintas, la presentación de la curva de aceptabilidad coste–efectividad en el contexto de un análisis frecuentista puede considerarse equivalente a un análisis bayesiano coste–efectividad asumiendo información difusa a priori.

Actualmente, aún no siendo la norma, existe una importante variedad de trabajos que proponen la perspectiva bayesiana en la comparación de tratamientos a través de los análisis coste–efectividad (Heitjan, 1997; Briggs,

1999; Heitjan *et al.*, 1999; Al y Van Hout, 2000; O'Hagan y Stevens, 2001b,a; O'Hagan *et al.*, 2001; O'Hagan y Stevens, 2003; Vázquez-Polo *et al.*, 2004a,b).

1.2.2. El caso normal

O'Hagan *et al.* (2001) desarrollan por primera vez un modelo formal explícito del análisis coste-efectividad en el marco de la estadística bayesiana.

Supongamos que tenemos observaciones e_{ij} y c_{ij} para $i = 1, 2, \dots, n_j$ y $j = 0, 1$. Es decir, tenemos una medida de efectividad e_{ij} y coste c_{ij} para cada paciente en una prueba con dos tratamientos, siendo n_j el número de pacientes asociados al grupo de tratamiento j .

Consideraremos el caso en que tanto los costes como la efectividad del tratamiento se distribuyen según una distribución normal. Es importante reconocer que en muchas pruebas la efectividad o los costes siguen distribuciones claramente no normales. Por ejemplo, la efectividad en ocasiones es medida a través de variables no cuantitativas sino cualitativas según se haya logrado o no un determinado objetivo. Por otro lado, los costes a menudo presentan un alto grado de asimetría, donde unos pocos pacientes muestran costes muy superiores al resto. El caso normal puede considerarse como el modelo base para el desarrollo de modelos posteriores y, en ocasiones, ha sido justificado para el caso de tamaños muestrales grandes por el Teorema Central del Límite.

Si bien es razonable asumir independencia entre pacientes, es necesario asumir cierta correlación entre la efectividad y el coste para un paciente dado. Por tanto, el vector compuesto por la efectividad y el coste de un determinado paciente seguirá una distribución normal multivariante de la siguiente forma:

$$x_{i,j} = (e_{ij}, c_{ij})' | \theta \sim \mathcal{N}(\alpha_j, \Sigma_j), \quad j = 0, 1, \quad (1.2.3)$$

siendo $\theta = (\alpha_0, \alpha_1, \Sigma_0, \Sigma_1)$ el parámetro de interés, y $x_{ij} = (e_{ij}, c_{ij})$ el conjunto de datos. El vector α_j será un vector compuesto por la efectividad y el coste medio del tratamiento j .

Siendo $\alpha_j = (\varepsilon_j, \gamma_j)'$, el primer interés se centra en el vector de diferencia de medias:

$$\Delta = \alpha_1 - \alpha_0 = \begin{pmatrix} \varepsilon_1 - \varepsilon_0 \\ \gamma_1 - \gamma_0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \Delta E \\ \Delta C \end{pmatrix}, \quad (1.2.4)$$

donde ΔE es el incremento en eficacia del tratamiento 1 frente al 0, y ΔC es el correspondiente incremento en costes.

El beneficio neto incremental vendrá definido por:

$$INB(R_c) = R_c \cdot \Delta E - \Delta C. \quad (1.2.5)$$

El valor R_c es interpretado como el coste económico por unidad de eficacia añadida que el decisor está dispuesto a pagar. De hecho, si $INB(R_c) > 0$ el tratamiento 1 es preferido al 0. En la práctica no es fácil asignar valores a R_c , por ello calculamos la probabilidad a posteriori de que $INB(R_c)$ sea positivo,

$$\Pr [INB(R_c) > 0 | x], \quad (1.2.6)$$

como función de R_c . La representación gráfica daría lugar a la curva de aceptabilidad coste-efectividad (CEAC), como en la Figura 1.6.

Se propone una formulación general con distribuciones a priori condicionadas que permita la incorporación flexible de los conocimientos a priori. Asumimos que la distribución conjunta a priori puede ser factorizada como:

$$\pi(\theta) = \pi(\alpha_0, \alpha_1) \cdot \pi(\Sigma_0) \cdot \pi(\Sigma_1). \quad (1.2.7)$$

Es decir, asumimos independencia entre (α_0, α_1) , los vectores de efectividad y coste medio de cada tratamiento, y Σ_0 y Σ_1 , las matrices de varianzas–covarianzas.

Asumimos la distribución a priori inversa de Wishart para las matrices de varianzas–covarianzas Σ_0 y Σ_1 , y una distribución normal multivariante para α_0 y α_1 . Estas distribuciones son conjugadas condicionalmente para la verosimilitud (O’Hagan, 1994).

Concretamente, $\Sigma_j \sim \mathcal{IW}(A_j, f_j)$, para $j = 0, 1$. Su distribución a priori vendrá dada por:

$$\pi(\Sigma_j) \propto |\Sigma_j|^{-(f_j+3)/2} \exp\left(-\frac{1}{2} (\text{tr}(\Sigma_j^{-1} A_j))\right), \quad (1.2.8)$$

donde f_j indica los grados de libertad a priori del parámetro y $(f_j - 3)^{-1} A_j$ es la media a priori de Σ_j , para $f_j > 3$.

Combinando α_0 y α_1 es un único vector $\alpha = (\alpha'_0, \alpha'_1)$, asumimos que α sigue una distribución a priori normal, $\alpha \sim \mathcal{N}(m, V)$

Aplicando el teorema de Bayes mostrado en (1.2.1) que combina la función de verosimilitud con la distribución a priori obtenemos la siguiente distribución a posteriori:

$$\pi(\theta|x) \propto |\Sigma_1|^{-(n_1+f_1+3)/2} |\Sigma_2|^{-(n_2+f_2+3)/2} \exp(-B/2), \quad (1.2.9)$$

donde

$$B = \text{tr}(\Sigma_1^{-1}(A_1 + S_1)) + \text{tr}(\Sigma_2^{-1}(A_2 + S_2)) + (\alpha - m)'V^{-1}(\alpha - m) \\ + n_1(\alpha_0 - \bar{x}_1)' \Sigma_1^{-1}(\alpha_0 - \bar{x}_1) + n_2(\alpha_1 - \bar{x}_2)' \Sigma_2^{-1}(\alpha_2 - \bar{x}_2)$$

y

$$\bar{x}_i = n_i^{-1} \sum_{j=1}^{n_i} x_{ij}, \quad S_i = \sum_{j=1}^{n_i} (x_{ij} - \bar{x}_i)(x_{ij} - \bar{x}_i)'$$

Definiendo el vector $b(R_c) = (-R_c, 1, R_c, -1)'$, podemos definir el beneficio neto incremental como $\text{INB}(R_c) = b(R_c)'\alpha$. En este caso nos interesa realizar inferencia sobre $\text{INB}(R_c)$. Desafortunadamente, no podemos derivar de forma analítica la distribución a posteriori de $\text{INB}(R_c)$. Sin embargo, la distribución a priori propuesta es conjugada condicionalmente para la verosimilitud, lo que significa que podemos obtener la densidad marginal de α integrando con respecto a Σ_0 y Σ_1 :

$$\pi(\alpha|x) \propto [1 + n_1(\alpha_1 - \bar{x}_1)'(A_1 + S_1)^{-1}(\alpha_1 - \bar{x}_1)]^{-(n_1+f_1)/2} \\ \times [1 + n_2(\alpha_2 - \bar{x}_2)'(A_2 + S_2)^{-1}(\alpha_2 - \bar{x}_2)]^{-(n_2+f_2)/2} \\ \times \exp [-(\alpha - m)'V^{-1}(\alpha - m)/2].$$

Podríamos evaluar $\Pr[\text{INB}(R_c) > 0|x]$ a través de la integración numérica sobre las cuatro dimensiones de la distribución anterior. Sin embargo, es aconsejable el uso de la técnica de muestreo de Gibbs, en el marco de los modelos de simulación Markov Chain Monte Carlo (MCMC) (Geman y Geman,

1984; Gelman *et al.*, 1995; Gilks *et al.*, 1996; Tweedie, 1998), por la robustez y simplicidad de este método. El muestreo de Gibbs es uno de los métodos MCMC más utilizados. A continuación mostramos una breve descripción del mismo.

Denotamos de forma general al vector $\theta = (\theta_1, \theta_1, \dots, \theta_p)$ como el vector que incluye los p parámetros de interés. Siendo $\pi(\theta|x)$ la distribución a posteriori conjunta de los parámetros, la distribución de cada parámetro condicionada al resto puede obtener de forma general como:

$$\pi_a(\theta_a|\theta_1, \dots, \theta_{a-1}, \theta_{a+1}, \dots, \theta_p, x) = \frac{\pi(\theta|x)}{\int \pi(\theta|x) d\theta_a}.$$

Supongamos que es posible obtener muestras de cada una de las distribuciones condicionadas unidimensionales de los parámetros de interés. El muestreo de Gibbs consiste en el muestreo de la distribución a posteriori conjunta a partir de las distribuciones condicionadas empleando para ello un método cíclico.

El método requiere de la definición de los valores arbitrarios de partida, $\theta^{(0)} = (\theta_1^{(0)}, \theta_2^{(0)}, \dots, \theta_p^{(0)})$. A partir de ellos generamos las diferentes muestras $\theta^{(1)}, \theta^{(2)}, \theta^{(3)}$, donde $\theta^{(m+1)}$ se obtiene de $\theta^{(m)}$ de la siguiente forma:

$$\begin{array}{ll} \theta_1^{(m+1)} & \text{es muestreado de } \pi_1(\theta_1|\theta_2^{(m)}, \theta_3^{(m)}, \dots, \theta_p^{(m)}), \\ \theta_2^{(m+1)} & \text{es muestreado de } \pi_2(\theta_2|\theta_1^{(m+1)}, \theta_3^{(m)}, \dots, \theta_p^{(m)}), \\ \theta_3^{(m+1)} & \text{es muestreado de } \pi_3(\theta_3|\theta_1^{(m+1)}, \theta_2^{(m+1)}, \theta_4^{(m)}, \dots, \theta_p^{(m)}), \\ \dots & \dots \\ \theta_p^{(m+1)} & \text{es muestreado de } \pi_p(\theta_p|\theta_1^{(m+1)}, \theta_2^{(m+1)}, \dots, \theta_{p-1}^{(m+1)}). \end{array}$$

El proceso de muestreo aleatorio de cada iteración se desarrolla independientemente. El muestreo de Gibbs es un proceso estocástico en el que la

estimación el vector θ_a se obtiene a través de un muestreo aleatorio obtenido a partir de las distribuciones condicionadas.

Las primeras muestras obtenidas en el proceso de Gibbs vienen determinadas por los valores iniciales $\theta^{(0)}$. Este hecho puede corregirse desechando las h primeras realizaciones muestrales, la denominada muestra “burn in”. Es decir, dada la secuencia muestral

$$\theta^{(0)}, \theta^{(1)}, \dots, \theta^{(h-1)}, \theta^{(h)}, \theta^{(h+1)}, \dots, \theta^{(H)}$$

se desechan las h primeras realizaciones muestrales estimando los parámetros a posteriori a partir de la muestra $\theta^{(h)}, \dots, \theta^{(H)}$. La muestra definitiva, una vez eliminada la muestra “burn in”, puede ser reordenada como $\theta^{(1)}, \dots, \theta^{(M)}$, donde $M = H - h$ es el tamaño de la muestra MCMC.

La cadena de Markov obtenida a través del proceso de Gibbs se define como una cadena de Markov “homogénea”, ya que la distribución de transición es la misma en cada paso. Uno de los principales resultados del análisis de las cadenas de Markov es que bajo ciertas condiciones generales una cadena de Markov homogénea converge. La convergencia se define como el hecho de que la distribución de $\theta^{(m)}$ dado el valor inicial $\theta^{(0)}$ converge para $m \rightarrow \infty$ a la distribución límite $\pi(\theta|x)$ que es independiente de $\theta^{(0)}$ y depende solo de las distribuciones de transición. Para más detalles de las propiedades de convergencia de las cadenas de Markov ver Feller (1968), O’Hagan (1994) y Grimmett y Stirzaker (2001).

Volviendo al modelo de estudio, aplicando este método obtendremos una buena aproximación de la distribución a posteriori conjunta. Los distintos valores simulados de α pueden ser denotados por $\alpha^{(1)}, \alpha^{(2)}, \dots, \alpha^{(M)}$. Para cada R_c dado

obtendremos cada $INB(R_c)^{(m)} = b(R_c)' \alpha^{(m)}$, para $m = 1, 2, \dots, M$, estimando $\Pr [INB(R_c) > 0|x]$ como la proporción de estos valores que son positivos. Para M suficientemente grande el error de esta estimación es despreciable. Repitiendo el cálculo para un rango de R_c valores obtendremos una estimación de la curva de aceptabilidad coste–efectividad.

El software empleado para la obtención de la muestra MCMC es el programa WinBUGS (Spiegelhalter *et al.*, 2000b), que se encuentra disponible de forma gratuita. En el Apéndice II se ofrece el código de WinBUGS asociado al análisis coste–efectividad normal.

Las Figuras 1.7 y 1.8 muestran un ejemplo concreto de la estimación del plano coste–efectividad y la curva de aceptabilidad coste–efectividad a partir del modelo normal.

1.2.3. Un modelo general

El modelo presentado en la sección anterior asume que los datos de efectividad y coste siguen una distribución normal, tal como ha sido propuesto en una amplia literatura (Van Hout *et al.*, 1994; Wakker y Klaasen, 1995; Willan y O’Brien, 1996; Laska *et al.*, 1997; Stinnett y Mullahy, 1998; Tambour *et al.*, 1998; Heitjan *et al.*, 1999; O’Hagan *et al.*, 2000).

En la práctica, los datos en muchas ocasiones no siguen una distribución normal. Así, por ejemplo, la efectividad puede venir medida a través de variables cualitativas, por ejemplo una variable binaria como la presencia de una úlcera, la existencia de recaídas o incluso haber sobrevivido a la intervención; o una variable ordinal según el estado de salud del paciente (0=mal, 1=regular, 2=bien). De igual forma los costes presentan habitualmente un alto grado de asimetría. En

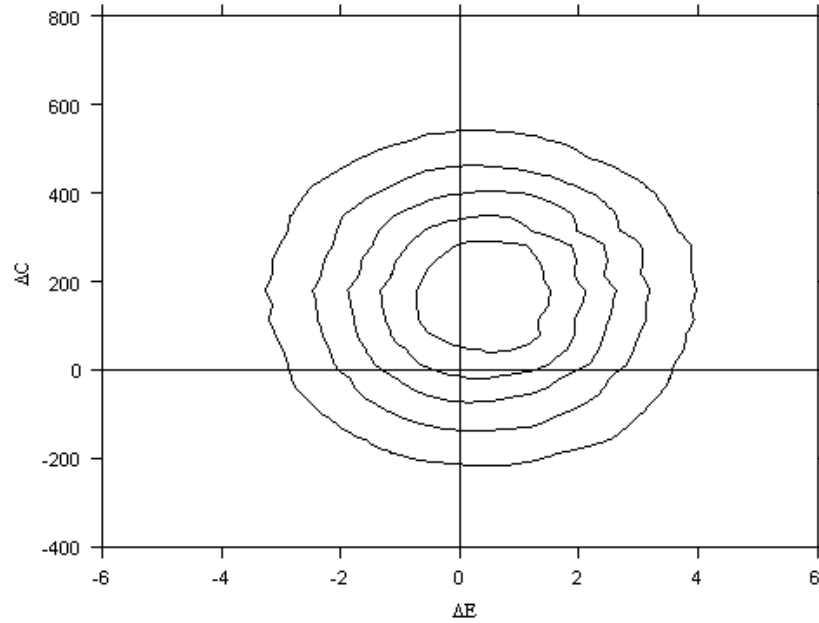


Figura 1.7: Plano coste–efectividad. El caso normal.

esta sección mostramos un caso más general, propuesto por O’Hagan y Stevens (2001b).

De forma similar al apartado anterior supongamos que tenemos datos de efectividad y coste de cada paciente i recibiendo el tratamiento j , $x_{ij} = (e_{ij}, c_{ij})'$. Supongamos que una determinada observación x tiene una distribución de la familia $\mathcal{F} = \{f(\cdot|\theta) : \theta \in \Theta\}$, definida por el parámetro θ . El verdadero valor del parámetro para las observaciones del tratamiento j es θ_j . De esta forma, asumimos que las observaciones $x_{10}, x_{20}, \dots, x_{n_00}$ son una muestra de $f(\cdot|\theta_0)$ y $x_{11}, x_{21}, \dots, x_{n_11}$ son una muestra de $f(\cdot|\theta_1)$. La verosimilitud será:

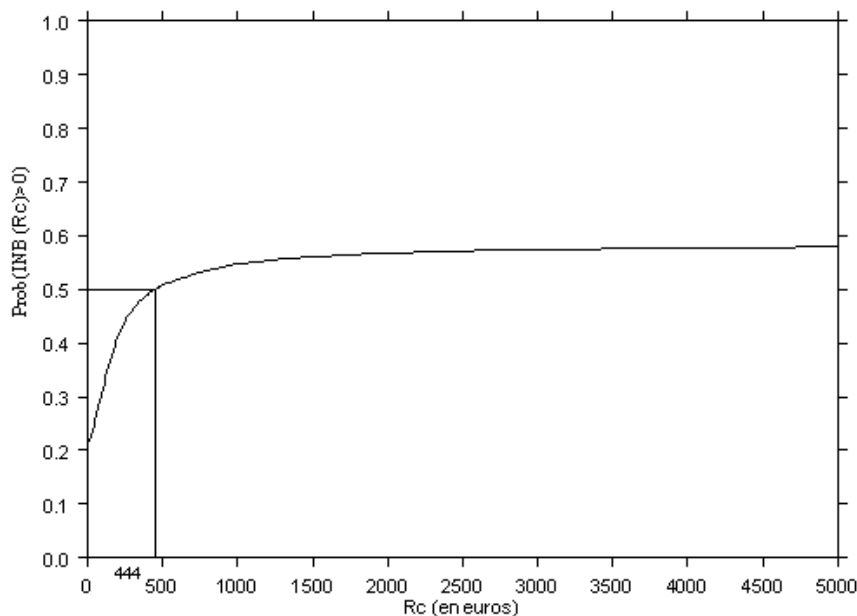


Figura 1.8: Curva de aceptabilidad coste–efectividad. El caso normal.

$$\pi(x|\theta_0, \theta_1) = \prod_{j=0}^1 \prod_{i=1}^{n_j} f(x_{ij}|\theta_j).$$

Para realizar el análisis coste–efectividad del tratamiento 1 en relación al tratamiento control necesitamos comparar la efectividad y el coste esperado para cada tratamiento. Si denotamos por $\alpha(\theta) = (\varepsilon(\theta), \gamma(\theta))'$ la media de la función $f(\cdot|\theta)$, la efectividad media del tratamiento T0 será $\varepsilon(\theta_0)$ y el coste medio del tratamiento T1 será $\gamma(\theta_1)$.

Este sería el marco general de todo análisis coste–efectividad. La efectividad puede venir medida a través de una variable continua, por ejemplo el nivel de hemoglobina en la sangre, o a través de una variable binaria, por ejemplo la

existencia de recaídas el año siguiente a la intervención. Cada caso demandará una distribución diferente para $f(\cdot|\theta)$. Lo mismo ocurrirá con los costes. La función $f(\cdot|\theta)$ variará según consideremos que los costes siguen una distribución normal u otra distribución si recoja la existencia de un alto grado de asimetría.

A continuación mostramos como ejemplo el caso en el que la efectividad viene medida a través de una variable dicotómica y los costes son asimétricos:

Distribución Bernoulli para la efectividad y distribución log-normal para los costes

Como en muchas situaciones prácticas, supongamos que la efectividad es una variable binaria, con valor 1 si el paciente obtiene un resultado positivo, y valor 0 si el resultado de la efectividad es negativo.

También asumimos que los costes pueden presentar un alto grado de asimetría. En ese caso es más realista asumir que los costes siguen una distribución log-normal. No existe consenso en la literatura de costes acerca de qué distribución se ajusta mejor a los datos. Otras distribuciones como la gamma o la mixtura de distribuciones normales han sido propuestas.

Como hemos asumido que los costes siguen una distribución log-normal, necesitamos un mecanismo para incluir en el análisis los pacientes con costes cero. Una posible solución es asumir que existe una probabilidad, p , de que el paciente tenga costes no nulos. Denotamos por z a una variable dicotómica que tomará valor 0 si el paciente tiene costes nulos y 1 en caso contrario.

Podemos construir ahora la distribución conjunta de los parámetros del modelo. Supongamos que para cada tratamiento existe una probabilidad ϕ_j de obtener un resultado positivo ($e = 1$), $e_{ij} \sim \mathcal{B}e(\phi_j)$.

Cuadro 1.2: Formulación del modelo de distribución Bernoulli para la efectividad y de distribución log-normal para los costes.

Tratamiento control (T0)			
Efectividad positiva		Efectividad negativa	
ϕ_0		$1 - \phi_0$	
Costes cero	Costes positivos	Costes cero	Costes positivos
$1 - p_{10}$	p_{10}	$1 - p_{00}$	p_{00}
$\log(c)$		$\log(c)$	
$\mathcal{N}(m_{10}, \sigma_{10}^2)$		$\mathcal{N}(m_{00}, \sigma_{00}^2)$	
Tratamiento nuevo o alternativo (T1)			
Efectividad positiva		Efectividad negativa	
ϕ_1		$1 - \phi_1$	
Costes cero	Costes positivos	Costes cero	Costes positivos
$1 - p_{11}$	p_{11}	$1 - p_{01}$	p_{01}
$\log(c)$		$\log(c)$	
$\mathcal{N}(m_{11}, \sigma_{11}^2)$		$\mathcal{N}(m_{01}, \sigma_{01}^2)$	

En relación a los costes, asumimos que éstos son diferentes según se tenga una efectividad positiva o no. Así, si $e = 1$, la variable $z_{ij} \sim \mathcal{Be}(p_{1j})$, mientras que si $e = 0$, la variable $z_{ij} \sim \mathcal{Be}(p_{0j})$. Por último, si el paciente tiene costes no nulos, si $e = 1$, el logaritmo de los costes sigue una distribución normal, $\log(c_{ij}) \sim \mathcal{N}(m_{1j}, \sigma_{1j}^2)$, mientras que si $e = 0$, la transformación de los costes se distribuye $\log(c_{ij}) \sim \mathcal{N}(m_{0j}, \sigma_{0j}^2)$.

El Cuadro 1.2 muestra una representación del modelo.

En este modelo la efectividad media del tratamiento j viene dada por el parámetro ϕ_j . El coste medio del tratamiento j se obtiene como:

$$(1 - \phi_j)p_{0j} \exp(m_{0j} + \sigma_{0j}^2/2) + \phi_j p_{1j} \exp(m_{1j} + \sigma_{1j}^2/2).$$

Por tanto, los parámetros del tratamiento T0 son

$$\theta_0 = (\phi_0, p_{10}, p_{00}, m_{10}, m_{00}, \sigma_{10}^2, \sigma_{00}^2)$$

y los del tratamiento T1 son

$$\theta_1 = (\phi_1, p_{11}, p_{01}, m_{11}, m_{01}, \sigma_{11}^2, \sigma_{01}^2).$$

Al tratarse de un análisis bayesiano debemos asignar distribuciones a priori para los parámetros del modelo. En este caso, asumimos distribuciones independientes Beta para los parámetros que denoten probabilidades (ϕ_j, p_{0j}, p_{1j}) . La distribución Beta es conveniente para este tipo de parámetros al ser conjugada para verosimilitudes Bernoulli. Para los parámetros de medias (m_{0j}, m_{1j}) asumimos distribuciones a priori normales y para los parámetros de varianza $(\sigma_{0j}^2, \sigma_{1j}^2)$ asumimos distribuciones a priori inversa-gamma.

Este modelo es condicionalmente conjugado por lo que puede ser simulado mediante algoritmos MCMC. El Apéndice II muestra el código de WinBUGS propio de este ejemplo.

1.3. Metodología y objetivos de la Memoria

Las secciones anteriores han pretendido aportar, de una manera concisa y resumida, una panorámica de la situación actual de las metodologías de los estudios coste-efectividad para la evaluación de nuevas tecnologías sanitarias. De su lectura podemos extraer de manera rápida varias conclusiones:

- Las metodologías “clásicas” para la inferencia y toma de decisiones han sido las más utilizadas en la literatura pero al mismo tiempo, recientemente han

recibido fuertes críticas debido a las inconsistencias y debilidades de estos procedimientos. La metodología bayesiana se ha revelado como una manera natural y coherente de realizar estas inferencias.

- De entre las líneas abiertas y temas frontera de la investigación, surgen algunas cuestiones por resolver, entre las que destacan:
 - (1) ¿Qué medida de efectividad se debe utilizar?
 - (2) Si existiese más de una medida de efectividad, ¿sería posible plantear un análisis coste-efectividad completo?
 - (3) ¿Es posible incorporar la incertidumbre del modelo de forma natural?
 - (4) ¿Podemos reducir la incertidumbre de las estimaciones debidas a la heterogeneidad muestral a través de la incorporación de toda la información en el análisis?
 - (5) ¿Es posible realizar el análisis coste-efectividad cuando los grupos de tratamiento no son comparables?
 - (6) ¿Es posible plantear modelos alternativos cuando la efectividad viene medida a través de variables cualitativas y el coste se distribuye de forma asimétrica?
 - (7) ¿Podemos generalizar los modelos a la comparación de más de dos tratamientos?
 - (8) El modelo bayesiano permite la incorporación de información previa al análisis. ¿Podemos definir mecanismos sencillos de incorporación de esta información inicial?

- (9) ¿Cómo podemos modelizar los análisis coste–efectividad con datos multicéntricos o multinacionales?
- (10) De todos los modelos posibles, ¿existe algún método para elegir qué modelo es preferido?, o, mejor aún, ¿podemos utilizar la información de todos los modelos para obtener una estimación óptima?

En esta Memoria tratamos de dar respuestas a estos interrogantes, ofreciendo aportaciones metodológicas e interpretativas a la teoría existente. Cada uno de los Capítulos de los que consta esta Memoria se centra directa o indirectamente en uno o varios de los interrogantes anteriores, mostrando la situación actual del análisis y su resolución. El Cuadro 1.3 señala qué pregunta de las expuestas es tratada en cada Capítulo.

En el Capítulo 2 se aporta una nueva visión al análisis coste–efectividad cuando más de una medida de efectividad es considerada. Varios estudios (Yates, 1979; Sudre *et al.*, 1992; Yates *et al.*, 1999; Bassi *et al.*, 2003; Kamath *et al.*, 2003) han considerado más de una medida de efectividad para la comparación entre tecnologías. Sin embargo, estos trabajos consistían únicamente en realizar análisis coste–efectividad independientes para cada medida de efectividad.

Cuadro 1.3: Cuestiones a resolver en esta Memoria.

Cuestión	Capítulo	Cuestión	Capítulo
(1)	2	(6)	2,3,4
(2)	2	(7)	2,3,4
(3)	2,3,4,5	(8)	3,5
(4)	3,4,5	(9)	4
(5)	3,4,5	(10)	5

Pocos han sido los esfuerzos realizados en el desarrollo de una metodología completa para el análisis coste–efectividad con más de una medida de efectividad. Recientemente, Bjøner y Keiding (2004) propusieron un análisis coste–efectividad con múltiples medidas de efectividad, aplicando análisis envolvente de datos. Su método sustituye el concepto coste–efectividad por coste–efectividad *relativa* donde los tratamientos son comparados para diferentes formas de agregación de las medidas de efectividad. De hecho, los tratamientos que no estén dominados, es decir, aquellos para los que no hay ningún otro tratamiento que obtenga mayor efectividad por unidad de coste para cada una de las medidas de efectividad consideradas, no pueden ser comparados entre sí. Los tratamientos dominados únicamente son comparables con los no dominados.

En el Capítulo 2 proponemos una modelización del análisis coste–efectividad para más de una medida de efectividad. En particular analizamos el caso en el que son consideradas dos medidas de efectividad, una de tipo binario en función de si se ha logrado o no un determinado objetivo; y otra de tipo continuo. Se propone el plano de aceptabilidad coste–efectividad como medida de toma de decisión alternativa a la curva de aceptabilidad coste–efectividad.

En el Capítulo 3 mostramos la incorporación del análisis econométrico en el análisis coste–efectividad. La mayoría de los trabajos realizados hasta el momento se limitan a comparar la efectividad y el coste medio de cada grupo de tratamiento para calcular la efectividad y el coste incremental. Este tipo de análisis supone que las muestras de pacientes sometidos a uno u otro tratamiento tienen características similares y, en consecuencia, las diferencias en los resultados vendrían explicadas únicamente por el tratamiento aplicado. En el Capítulo 3

rompemos este supuesto.

Para obtener el verdadero efecto que el tratamiento empleado tiene sobre la efectividad y el coste definimos un modelo de regresión en el que se incluyen otras variables explicativas, como la edad, el sexo o el periodo de padecimiento de la enfermedad hasta el momento de la prueba clínica.

En ocasiones, la efectividad no es medida de forma cuantitativa, sino de forma discreta en función de si se ha logrado o no un determinado objetivo. Desarrollamos por tanto dos modelos de regresión alternativos, un modelo de regresión lineal múltiple para el caso continuo; y un modelo de regresión discreta cuando la efectividad viene definida por una variable binaria.

Asimismo, la mayoría de los trabajos existentes en la literatura asumen normalidad en la distribución generadora de los costes (Willan y O'Brien, 1996; Laska *et al.*, 1997; Stinnett y Mullahy, 1998; Tambour *et al.*, 1998; Heitjan *et al.*, 1999). Sin embargo, en la práctica, los costes suelen presentar un elevado grado de asimetría por lo que el supuesto de normalidad no sería adecuado. O'Hagan y Stevens (2001b) comprueban, a partir de una aplicación práctica, la importancia del tratamiento de la asimetría en costes, obteniendo resultados diferentes a los alcanzados bajo el supuesto de normalidad.

Además, en la mayoría de evaluaciones coste-efectividad se comparan únicamente dos tratamientos. En esta Memoria también se muestra un modelo que permite la comparación de más de dos tratamientos.

El Capítulo 4 centra su análisis en la modelización del centro del paciente. Cada vez son más numerosos los análisis coste-efectividad que son realizados a partir de estudios multicéntricos. El centro puede tener efecto en los costes o la

efectividad de los tratamientos comparados. Este hecho debe ser considerado y modelizado. Pocos son los trabajos que analizan de una forma específica el efecto de los centros en evaluaciones económicas.

Los modelos multinivel se han mostrado como adecuados para analizar el efecto de la estructura jerárquica en los resultados (Goldstein, 1995; Snijders y Bosker, 1999). Este tipo de modelos es útil cuando los datos poseen una estructura jerárquica natural, consistente en múltiples unidades micro, pacientes, anidadas en unidades macro, centros. Los modelos multinivel permiten definir y explorar variaciones en cada nivel de la jerarquía, incluyendo además variables explicativas que puedan ser relevantes. Aunque las primeras aplicaciones de estos modelos se realizan en la economía de la educación, su aplicación en economía de la salud ha llegado a ser bastante común en la literatura reciente (Rice y Leyland, 1996; Rice y Jones, 1997; Carey, 2000; Leyland y Goldstein, 2001; Goldstein *et al.*, 2002).

En los Capítulos 3 y 4 de esta Memoria se propone la inclusión de covariables en el análisis coste–efectividad para minimizar el sesgo y la incertidumbre en la estimación de la efectividad y el coste incremental. La elección por parte del investigador de las covariables que deben ser incluidas en el modelo ignora la incertidumbre en la selección de modelos.

Los modelos BMA (“Bayesian Model Averaging”) ofrecen una atractiva solución al problema. La solución BMA se obtiene como una media de los coeficientes obtenidos por todas las posibles combinaciones de las covariables, ponderadas por la probabilidad a posteriori de cada modelo. Leamer (1978) fue el primero en presentar el paradigma de los modelos BMA. Algunas de las propiedades de los BMA son estudiadas por Min y Zellner (1993), Raftery

et al. (1997), Hoeting *et al.* (1999) y Fernández *et al.* (2001a), entre otros. En el Capítulo 5 de esta Memoria se aplican los modelos BMA al análisis coste–efectividad incluyendo covariables.

En definitiva, y a modo de resumen, con el propósito de profundizar y contribuir en la metodología bayesiana aplicada al análisis coste–efectividad, se plantean los siguientes objetivos que se pueden considerar aportaciones relevantes en este terreno:

- (1) Desarrollar una metodología completa del análisis coste–efectividad para más de una medida de efectividad, proponiendo además medidas de toma de decisión claras y de fácil interpretación.
- (2) Ampliar la literatura existente en la aplicación de los métodos econométricos en el análisis coste–efectividad. Dicha metodología debe abarcar el mayor marco de aplicación posible, considerando distintas distribuciones de probabilidad de la efectividad y el coste, así como la posibilidad de comparar más de dos tratamientos. Al tratarse de una aplicación bayesiana, los modelos propuestos deben permitir la incorporación de información a priori de forma sencilla.
- (3) Proponer una modelización adecuada para los análisis coste–efectividad multicéntricos o multinacionales, donde los datos poseen una estructura jerárquica.
- (4) La incorporación de características del paciente o del centro en el análisis coste–efectividad implica la elección de qué variables poseen capacidad predictiva de las variables a explicar. La elección de un único modelo entre

todos los modelos no considera la incertidumbre asociada a la elección del modelo correcto. Uno de los objetivos de esta Memoria es buscar un método que permita que sean los propios datos, y no el investigador, los que definan el modelo adecuado.

Capítulo 2

Análisis coste–efectividad con varias medidas de efectividad

Índice General

2.1. Introducción	62
2.2. Modelo	64
2.3. Toma de decisión	66
2.4. Aplicación práctica	68
2.4.1. Estudio COSTVIR	69
2.4.2. Estudio PMM	78
2.5. Conclusiones	81

2.1. Introducción

En muchos análisis costes–efectividad no es obvio definir qué medida de efectividad debe ser utilizada. Así, por ejemplo, a la hora de evaluar un determinado medicamento para pacientes infectados por el virus VIH, el investigador puede elegir entre una medida de mejora en la calidad de vida del paciente, o una variable de tipo clínico como puede ser la carga viral al final del estudio.

En el caso de que existan dos o más medidas susceptibles de ser empleadas como medida de efectividad es el investigador quien debe elegir aquella que considere más adecuada de acuerdo a sus propósitos. La elección de la medida de efectividad en ocasiones está asociada a criterios arbitrarios. Sin embargo, esta decisión puede tener importantes consecuencias en la elección del tratamiento más efectivo.

Los años de vida ajustados por calidad (QALYs), los años de discapacidad ajustados por calidad (DALYs), o los años de vida saludables han sido propuestos como medidas resumen de efectividad, permitiendo así expresar la efectividad en una unidad común (Weinstein y Stason, 1977; Murray y López, 1996; Hyder *et al.*, 1998; Murray *et al.*, 2000). Los beneficios y oportunidades de estas medidas de efectividad han sido examinados por diferentes autores (Anand y Hanson, 1997; Williams, 1999; Murray y López, 2000; Murray *et al.*, 2000, 2002).

Sin embargo, la metodología empleada para calcular QALYs no es siempre consistente, y en ocasiones ha sido criticada por estar pobremente justificada (Richardson y Manca, 2004). El uso de diferentes metodologías en el cálculo de los QALYs puede influir en la magnitud y dirección de los resultados de la

evaluación. Los analistas deben ser consistentes y completamente transparentes en la metodología empleada para el cálculo de los QALYs.

Además, en el caso de muchos tratamientos los QALYs no son una medida adecuada para el análisis de la efectividad. Así por ejemplo, si realizamos un análisis para valorar la efectividad de un nuevo medicamento para tratar la lumbalgia no tendría mucho sentido utilizar los años de vida ajustados por calidad ya que el nuevo medicamento no supondría un aumento de los años de vida. En este análisis podría ser adecuado emplear como medida de efectividad únicamente la mejora en la calidad de vida, la reducción del dolor o el grado de discapacidad.

Varios estudios han considerado más de una medida de efectividad para comparar tecnologías (Yates, 1979; Sudre *et al.*, 1992; Yates *et al.*, 1999; Bassi *et al.*, 2003; Kamath *et al.*, 2003). Generalmente, en dichos trabajos se realizan análisis coste–efectividad independientes para cada medida de efectividad. Sin embargo, este tipo de análisis no considera la correlación existente entre las diferentes medidas de efectividad. Además, si el tratamiento coste–efectivo es diferente en función de la medida de efectividad utilizada, el decisor deberá establecer preferencias entre ellas para poder tomar una decisión.

Lynd y O’Brien (2004) proponen un modelo de simulación probabilístico para estimar la función de densidad conjunta de dos medidas de efectividad: el riesgo y los beneficios en salud. Realizan así un análisis riesgo–beneficio proponiendo la curva de aceptabilidad riesgo–beneficio como medida de toma de decisiones. Sin embargo, no incluyen el coste en términos monetarios en su análisis.

Recientemente, Bjøner y Keiding (2004) muestran un análisis coste–efectividad con múltiples medidas de efectividad, aplicando para ello el análisis

envolvente de datos. En su análisis, sustituyen el concepto de coste–efectividad por el de coste–efectividad relativo, donde cada tratamiento sólo es comparado con un subgrupo de tratamientos. Sin embargo, con su método, los tratamientos que no están dominados, es decir, aquellos para los que no existe ningún otro tratamiento que obtenga valores mayores de efectividad por unidad de coste para cada una de las medidas de efectividad utilizadas, no pueden ser comparados entre sí. De forma similar, aquellos tratamientos que sí están dominados solo pueden ser comparados con tratamientos no dominados. Aunque los autores afirman que este método puede ser útil en un gran número de casos reales, presenta algunas limitaciones.

En este Capítulo proponemos una metodología alternativa para el desarrollo de un análisis coste–efectividad con más de una medida de efectividad, desde un punto de vista bayesiano (Negrín y Vázquez-Polo, 2004). En particular, se analiza el caso con dos medidas de efectividad, una de tipo binario en función de si se ha logrado o no un determinado objetivo; y otra de tipo continuo. El modelo es perfectamente ampliable para más de dos medidas de efectividad o para diferentes distribuciones de la efectividad.

2.2. Modelo

Dada una muestra de n pacientes, supongamos que se conocen los datos de coste (c_{ij}) y de dos medidas de efectividad (e_{1ij} y e_{2ij}) para cada paciente i que recibe el tratamiento j . El número de pacientes que reciben el tratamiento j es denotado por n_j . Supongamos que cada paciente recibe uno de los T tratamientos que están siendo comparados, y hagamos $n = \sum_{j=1}^T n_j$.

Se considera el caso particular en el que una de las medidas de efectividad (e_{1ij}) es definida a través de una variable binaria. Así, $e_{1ij} = 1$ si el resultado del paciente i , que recibe el tratamiento j , es positivo. En caso contrario, $e_{1ij} = 0$.

La segunda medida de efectividad (e_{2ij}) será continua y asumimos que sigue una distribución normal.

En relación a los costes (c_{ij}), habitualmente presentan un alto grado de asimetría por lo que es realista asumir que siguen una distribución log–normal (O’Hagan y Stevens, 2001b; Stevens *et al.*, 2003).

La distribución conjunta de los parámetros de interés será la siguiente. Primero, para cada grupo de tratamiento existe una probabilidad ϕ_j de obtener un resultado positivo para la primera medida de efectividad ($e_{1ij} = 1$). Si el resultado para la primera efectividad es positivo, asumimos que el vector $(e_{2ij}, \log(c_{ij}))$ sigue una distribución normal multivariante, $(e_{2ij}, \log(c_{ij})) \sim \mathcal{N}(m_{1j}, \Sigma_{1j})$, mientras que si el resultado para la primera efectividad es negativo, $e_{1ij} = 0$, entonces $(e_{2ij}, \log(c_{ij})) \sim \mathcal{N}(m_{2j}, \Sigma_{2j})$.

Siguiendo esta estructura, la efectividad media del tratamiento j para cada una de las medidas de efectividad es definida a través del siguiente vector $(\phi_j, \phi_j \cdot m_{1j}[1] + (1 - \phi_j) \cdot m_{2j}[1])$, donde $a[b]$ hace referencia a la componente b del vector a . De forma similar, el coste medio del tratamiento j vendrá definido por $\gamma_j = (\phi_j \cdot \exp(m_{1j}[2] + \Sigma_{1j}[2, 2]/2) + (1 - \phi_j) \cdot \exp(m_{2j}[2] + \Sigma_{2j}[2, 2]/2))$. A modo de resumen, los parámetros desconocidos del modelo y que trataremos de estimar para cada tratamiento son $\theta_j = (\phi_j, m_{1j}, \Sigma_{1j}, m_{2j}, \Sigma_{2j})$. El Apéndice III muestra un análisis detallado de todas las distribuciones de probabilidad empleadas en este Capítulo y en la Memoria en general.

Se propone una estructura a priori general: distribuciones Beta para los parámetros ϕ_j para $j = 0, \dots, T - 1$, distribución normal multivariante para los vectores m_{1j} y m_{2j} para $j = 0, \dots, T - 1$ y, por último, distribución Wishart para las matrices de varianzas-covarianzas Σ_{1j} y Σ_{2j} para $j = 0, \dots, T - 1$.

$$\begin{aligned}
 \phi_j &\sim \mathcal{B}e(a_j, b_j) \quad \forall j = 0, \dots, T - 1, \\
 m_{1j} &\sim \mathcal{N}(m_{1j}^0, V_{1j}^0) \quad \forall j = 0, \dots, T - 1, \\
 m_{2j} &\sim \mathcal{N}(m_{2j}^0, V_{2j}^0) \quad \forall j = 0, \dots, T - 1, \\
 \Sigma_{1j} &\sim \mathcal{IW}(A_{1j}, f_{1j}) \quad \forall j = 0, \dots, T - 1, \\
 \Sigma_{2j} &\sim \mathcal{IW}(A_{2j}, f_{2j}) \quad \forall j = 0, \dots, T - 1.
 \end{aligned} \tag{2.2.1}$$

A partir de esta distribución a priori y la función de verosimilitud se obtiene la distribución a posteriori aplicando el teorema de Bayes.

La distribución a posteriori de los coeficientes de interés puede ser estimada empleando técnicas de simulación numéricas Markov-Chain Monte Carlo (MCMC). Los códigos WinBUGS se muestran en el Apéndice II.

2.3. Toma de decisión

La medida estándar para comparar el coste y la efectividad de los diferentes tratamientos es la ratio coste-efectividad incremental (ICER). Sin embargo, esta medida presenta importantes problemas interpretativos, así como de estimación de los intervalos de confianza, problemas comentados en el Capítulo 1.

El beneficio neto incremental (INB) ha sido propuesto como una alternativa a la ICER (Mullahy y Stinnett, 1998). El INB del tratamiento T1 frente al tratamiento T0 cuando se considera una sola medida de efectividad viene definido por:

$$INB(R_c) = R_c \cdot (\varepsilon_1 - \varepsilon_0) - (\gamma_1 - \gamma_0) = R_c \cdot \Delta E - \Delta C, \quad (2.3.1)$$

donde ε_j y γ_j hacen referencia a la efectividad media y al coste medio del tratamiento j , y el valor R_c es interpretado por O’Hagan y Stevens (2001b) como el coste que está dispuesto a aceptar por incrementar la efectividad en una unidad.

Si consideramos dos medidas de efectividad, el INB puede ser construido como una extensión de la Expresión (2.3.1) de la siguiente manera:

$$INB(R_{1c}, R_{2c}) = R_{1c}(\varepsilon_{11} - \varepsilon_{10}) + R_{2c}(\varepsilon_{21} - \varepsilon_{20}) - (\gamma_1 - \gamma_0) = R_{1c}\Delta E_1 + R_{2c}\Delta E_2 - \Delta C. \quad (2.3.2)$$

En esta situación, los decisores deben definir dos disposiciones al pago, una para cada medida de efectividad (R_{1c} y R_{2c}).

Las disposiciones al pago para cada medida de efectividad pueden no ser independientes. Así, si el decisor está dispuesto a pagar una gran suma por incrementar la primera efectividad, es posible que su disposición al pago por la segunda sea baja. Esta relación es específica en cada análisis. Si existiese, el análisis presentado en este Capítulo no se vería afectado. Solo se debería tener en cuenta que la posible combinación de (R_{1c}, R_{2c}) no sería \mathbb{R}^2 sino aquellos valores que satisfacen la relación $\{(R_{1c}, R_{2c}) \in \mathbb{R}^2 / R_{2c} = f(R_{1c})\}$.

Cuando se emplean dos medidas de efectividad, es común que una de ellas sea

considerada la medida principal, y la otra una medida secundaria. En ese caso, la Expresión (2.3.2) puede ser reescrita como:

$$INB(R_{1c}, R_{2c}) = R_{1c} \left(\Delta E_1 + \frac{R_{2c}}{R_{1c}} \cdot \Delta E_2 \right) - \Delta C, \quad (2.3.3)$$

donde el decisor debe definir la disposición al pago por incrementar la efectividad de la medida principal (R_{1c}), y el peso relativo de la segunda medida de efectividad (R_{2c}/R_{1c}). Este segundo término puede ser interpretado como que un incremento de una unidad en la efectividad secundaria sería equivalente a un incremento de R_{2c}/R_{1c} unidades de la efectividad principal.

En ocasiones no es sencillo para el decisor definir un único valor para la disposición al pago por incrementar la efectividad (R_c). De esta forma, y para una sola medida de efectividad, surge la curva de aceptabilidad coste–efectividad (CEAC) como la representación gráfica de la probabilidad de tener un INB positivo para un rango de valores del R_c .

Si se consideran dos medidas de efectividad, se puede representar la probabilidad de obtener un beneficio neto positivo para cada combinación de valores (R_{1c}, R_{2c}), dando lugar al “plano” de aceptabilidad coste–efectividad (CEAP).

2.4. Aplicación práctica

En esta sección se presentan los resultados empíricos obtenidos a partir de dos bases de datos correspondientes a dos estudios reales. Para un mayor conocimiento de los estudios originales de los que fueron obtenidos los datos, consultar el Apéndice I.

2.4.1. Estudio COSTVIR

Se poseen datos de cuatro pautas de protocolo antirretroviral de gran actividad. Las cuatro terapias triples son (d4T+3TC+IND), (d4T+ddl+IND), (AZT+ 3TC+IND) y (AZT+ddl+IND). Dos son las medidas de efectividad consideradas. La primera es el porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles indetectables de carga viral al finalizar el estudio. La efectividad por tanto solo es expresada con dos valores, valor 1 si el paciente logró el objetivo de carga viral indetectable, y 0 en caso contrario. La segunda medida de efectividad es la mejora en la calidad de vida del paciente medida como el cambio en la escala visual analógica (VAS) al principio y al final del estudio. El Cuadro 2.1 muestra la estadística descriptiva de los datos.

Análisis comparando dos tratamientos

La mayoría de los análisis coste–efectividad comparan dos tratamientos o tecnologías alternativas, denominadas tratamiento control y tratamiento nuevo o alternativo. Aunque este ejemplo incluye cuatro tratamientos, tomamos los dos grupos de tratamiento con un mayor número de pacientes, (d4T+3TC+IND) y (d4T+ddl+IND), para presentar el análisis con dos medidas de efectividad y dos tratamientos.

El desarrollo del modelo bayesiano requiere de la definición de la información a priori de los parámetros de interés. Aunque el análisis bayesiano permite la incorporación de información previa al estudio, y debido al objetivo ilustrativo de este ejemplo, asumimos ignorancia a priori acerca del valor de los parámetros, por

Cuadro 2.1: Estadísticos descriptivos de la base de datos COSTVIR. Efectividad (cambio en el VAS y porcentaje de pacientes con niveles de carga viral indetectable (% PCVI)) y coste (en euros).

	(d4T+3TC+IND)	(d4T+ddl+IND)
% PCVI	0.68	0.54
VAS	4.56	4.83
(de)	(15.12)	(13.78)
Coste	7142.87	7302.70
(de)	(1568.09)	(1693.86)
<i>n</i>	269	95
	(AZT+3TC+IND)	(AZT+ddl+IND)
% PCVI	0.53	0.60
VAS	4.02	3.92
(de)	(14.29)	(13.04)
Coste	6239.50	6228.99
(de)	(926.46)	(544.36)
<i>n</i>	91	25

lo que el peso total de la estimación a posteriori viene dado por la verosimilitud.

Aunque no será tratado en este Capítulo, existe una extensa literatura acerca del proceso de elicitación de distribuciones de probabilidad a priori basadas en el conocimiento de expertos (Savage, 1971; Murphy y Winkler, 1977; Genest *et al.*, 1986; Kadane y Wolfson, 1998). En relación al análisis clínico, Chaloner (1996) revisa algunos métodos de elicitación de información a priori en pruebas clínicas, incluyendo entrevistas con clínicos, cuestionarios, etc. Otros trabajos que estudian el proceso de elicitación con datos clínicos son Freedman y Spiegelhalter (1983), Spiegelhalter y Feedman (1986), Wolpert (1989), Spiegelhalter *et al.* (1994), Kadane y Wolfson (1995), Spiegelhalter *et al.* (1995), Chaloner y Rhame (2001) y Vázquez-Polo y Negrín (2004).

La información difusa puede venir expresada por los siguientes valores de los

parámetros de las distintas distribuciones a priori del modelo, mostradas en la Expresión (2.2.1):

$$a_j = 1, b_j = 1, V_{1j} = \begin{pmatrix} 10^{10} & 0 \\ 0 & 10^{10} \end{pmatrix}, V_{2j} = \begin{pmatrix} 10^{10} & 0 \\ 0 & 10^{10} \end{pmatrix},$$

$$A_{1j} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}, A_{2j} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}, f_{1j} = 2, f_{2j} = 2$$

$\forall j = 0, \dots, 1.$

Los resultados de la estimación de la distribución a posteriori se muestran en el Cuadro 2.2. Los códigos WinBUGS empleados en el cálculo de los momentos a posteriori se muestran en el Apéndice II.

Cuadro 2.2: Momentos a posteriori: Media y desviación estándar.

	(d4T+3TC+IND)	(d4T+ddl+IND)
ϕ	0.65 (0.03)	0.54 (0.05)
$m[1]$	4.54 (0.93)	4.83 (1.45)
γ	7124 (65.71)	7278 (103.20)
	(AZT+3TC+IND)	(AZT+ddl+IND)
ϕ	0.53 (0.05)	0.59 (0.09)
$m[1]$	4.03 (1.55)	4.00 (2.85)
γ	6247 (107.80)	6236 (116.80)

Si observamos la primera medida de efectividad, la proporción de pacientes con niveles indetectables de carga viral, la efectividad media del tratamiento (d4T+3TC+IND) es de 0.65, frente al 0.54 obtenido por el tratamiento (d4T+ddl+IND). Si tomamos como medida de efectividad el cambio en la VAS, la efectividad media del tratamiento (d4T+3TC+IND) es de 4.54 unidades, frente a la efectividad media de 4.83 unidades estimada para el tratamiento (d4T+ddl+IND). El coste medio estimado para el tratamiento (d4T+3TC+IND)

es de 7124 euros, mientras que para el tratamiento (d4T+ddl+IND), el coste medio estimado es de 7278 euros.

Se observa así cómo la elección del tratamiento más efectivo depende de la medida de efectividad utilizada. La curva de aceptabilidad coste–efectividad (CEAC) muestra la probabilidad de elegir el tratamiento T1 frente al tratamiento T0 para cada disposición al pago por un incremento unitario de la efectividad (R_c). En este análisis hemos considerado dos medidas de efectividad por lo que podemos obtener la CEAC para cada una de ellas. Así, el decisor deberá establecer dos diferentes disposiciones al pago para cada una de las medidas de efectividad (R_{1c} y R_{2c}).

El valor R_{1c} puede ser interpretado como el coste que el decisor está dispuesto a aceptar por incrementar la proporción de pacientes con carga viral indetectable en un 1%. De forma similar, el valor R_{2c} puede ser interpretado como el coste que el decisor está dispuesto a aceptar por incrementar la mejora en la VAS en una unidad.

Además de la CEAC para cada una de las medidas de efectividad de forma independiente, podemos obtener la probabilidad de elegir el tratamiento T1 frente al tratamiento T0 para cada combinación de valores (R_{1c} y R_{2c}), siguiendo la definición del beneficio neto mostrada en la Ecuación (3.3.2). La representación gráfica de la probabilidad de obtener un INB positivo para cada par de valores (R_{1c} y R_{2c}) definirá lo que denominamos “plano” de aceptabilidad coste–efectividad (CEAP).

La Figura 2.1 muestra la CEAC para cada medida de efectividad, así como la CEAP.

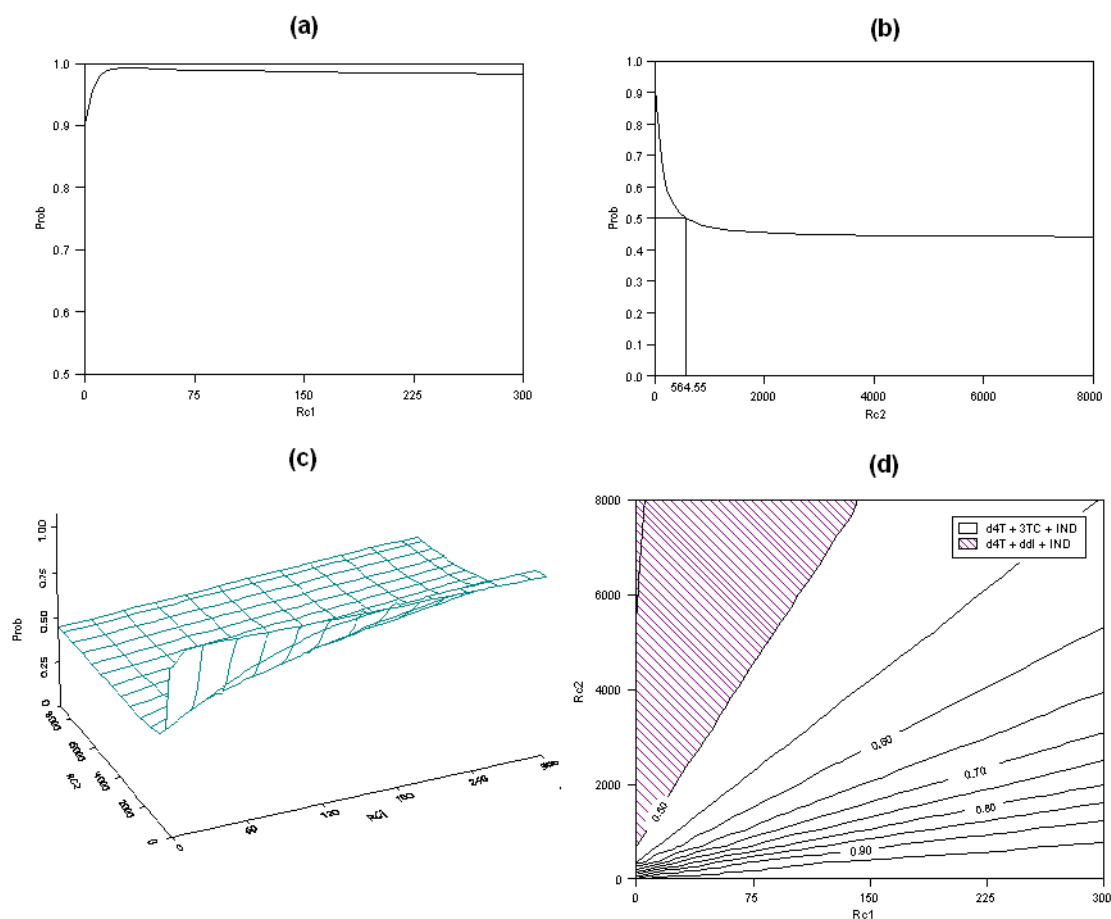


Figura 2.1: (a) CEAC para (d4T+3TC+IND) frente a (d4T+ddl+IND) si empleamos como medida de efectividad el porcentaje de pacientes con niveles indetectables de carga viral. (b) CEAC para (d4T+3TC+IND) frente a (d4T+ddl+IND) si empleamos como medida de efectividad el cambio en la VAS. (c) CEAP. (d) Curvas de nivel del CEAP.

- (a) La primera CEAC muestra los resultados del análisis coste–efectividad cuando se emplea como medida de efectividad la proporción de pacientes con niveles indetectables de carga viral. Como muestra el Cuadro 2.2, para esta medida de efectividad el tratamiento (d4T+3TC+IND) es más efectivo y menos costoso que el tratamiento (d4T+ddl+IND). La probabilidad de preferir el tratamiento (d4T+3TC+IND) como el tratamiento más coste–efectivo es superior al 90 % para cualquier disposición al pago R_{1c} .
- (b) Para la segunda medida de efectividad, el cambio en la VAS, el tratamiento (d4T+ddl+IND) es más efectivo. La CEAC muestra como el tratamiento más barato, (d4T+3TC+IND), será preferido para una disposición al pago baja por incrementar la efectividad, inferior a 564.55 euros. Si el decisor está dispuesto a pagar más de dicha cantidad por unidad de mejora en la VAS el tratamiento preferido sería el tratamiento más efectivo, (d4T+ddl+IND).
- (c) Cuando ambas medidas de efectividad son consideradas, podemos calcular la probabilidad de preferir el tratamiento (d4T+3TC+IND) frente al tratamiento (d4T+ddl+IND) para cada combinación de disposiciones al pago (R_{1c}, R_{2c}), dando lugar al CEAP.
- (d) Con el objeto de facilitar la interpretación del CEAP, se muestran sus curvas de nivel. Esta figura muestra para cada combinación de (R_{1c}, R_{2c}) la probabilidad de elegir el tratamiento (d4T+3TC+IND). Así, por ejemplo, si el decisor está dispuesto a pagar 2 euros por un incremento de un 1 % en la probabilidad de alcanzar niveles indetectables de carga viral, y 2000

euros por incrementar en una unidad la mejora en la VAS, entonces la probabilidad de elegir el tratamiento (d4T+3TC+IND) como el tratamiento coste–efectivo es de 69.86%. La probabilidad de preferir el tratamiento (d4T+3TC+IND) aumenta para valores bajos de R_{2c} y valores altos de R_{1c} .

Análisis con múltiples tratamientos

Un análisis similar pueden ser llevado a cabo cuando más de dos tratamientos están siendo comparados. En este apartado mostramos la extensión del análisis para cuatro tratamientos.

La estimación de los parámetros a posteriori se realizaría de forma idéntica a la del apartado anterior. La medias y desviaciones típicas estimadas a posteriori se muestran en el Cuadro 2.2. Se observa así que el tratamiento (d4T+3TC+IND) presenta la mayor probabilidad de alcanzar niveles indetectables de carga viral. Si consideramos como medida de efectividad la mejora en la VAS, el tratamiento más efectivo es el tratamiento (d4T+ddl+IND). En relación al coste, el tratamiento estimado como menos costoso es el tratamiento (AZT+ddl+IND).

Para realizar la comparación con varios tratamientos, debemos calcular la CEAC para cada tratamiento como la probabilidad de que dicho tratamiento sea el óptimo en un rango de valores R_c . Un tratamiento será óptimo para cada valor R_c si lleva asociado un mayor INB (Fenwick *et al.*, 2001).

Si realizamos el análisis conjunto con ambas medidas de efectividad podemos construir los CEAP para cada uno de los tratamientos. La representación de los cuatro planos en una gráfica en 3 dimensiones sería difícilmente interpretable.

Por ello, se prefiere representar en el plano qué tratamiento es preferido para cada combinación (R_{1c}, R_{2c}) , así como la probabilidad de esta preferencia. Así se construye la “frontera” del plano de aceptabilidad coste–efectividad (CEAPF). La Figura 2.2 muestra la CEAC y el CEAPF para los cuatro tratamientos.

- (a) La CEAC muestra la probabilidad de elegir cada tratamiento para cada valor del R_{1c} cuando la medida de efectividad es el porcentaje de pacientes con niveles indetectables de carga viral. Para una disposición al pago inferior a 1.83 euros el tratamiento preferido es el menos costoso, (AZT+ddl+IND). A medida que el decisor está dispuesto a pagar más por incrementar la efectividad el tratamiento preferido será más efectivo. En concreto, si la disposición al pago es mayor a dicho umbral, 1.83 euros, el tratamiento preferido es el más efectivo, (d4T+3TC+IND).
- (b) El análisis es similar para la segunda medida de efectividad, el cambio en la VAS. El tratamiento preferido es (AZT+3TC+IND) para una disposición al pago inferior a 3945 euros. Si el decisor valora la mejora en calidad de vida por encima de dicha cantidad, el tratamiento preferido es (d4T+ddl+IND).
- (c) La Figura 2.2 también muestra qué tratamiento es preferido para cada combinación de valores (R_{1c}, R_{2c}) , así como la probabilidad de aceptar dicho tratamiento. Esta representación gráfica es denominada “frontera” del plano de aceptabilidad coste–efectividad (CEAPF). Si la disposición al pago por incrementar la proporción de pacientes con carga viral indetectable es elevada, el tratamiento preferido es (d4T+3TC+IND). Si el decisor valora de forma notable la mejora en calidad de vida

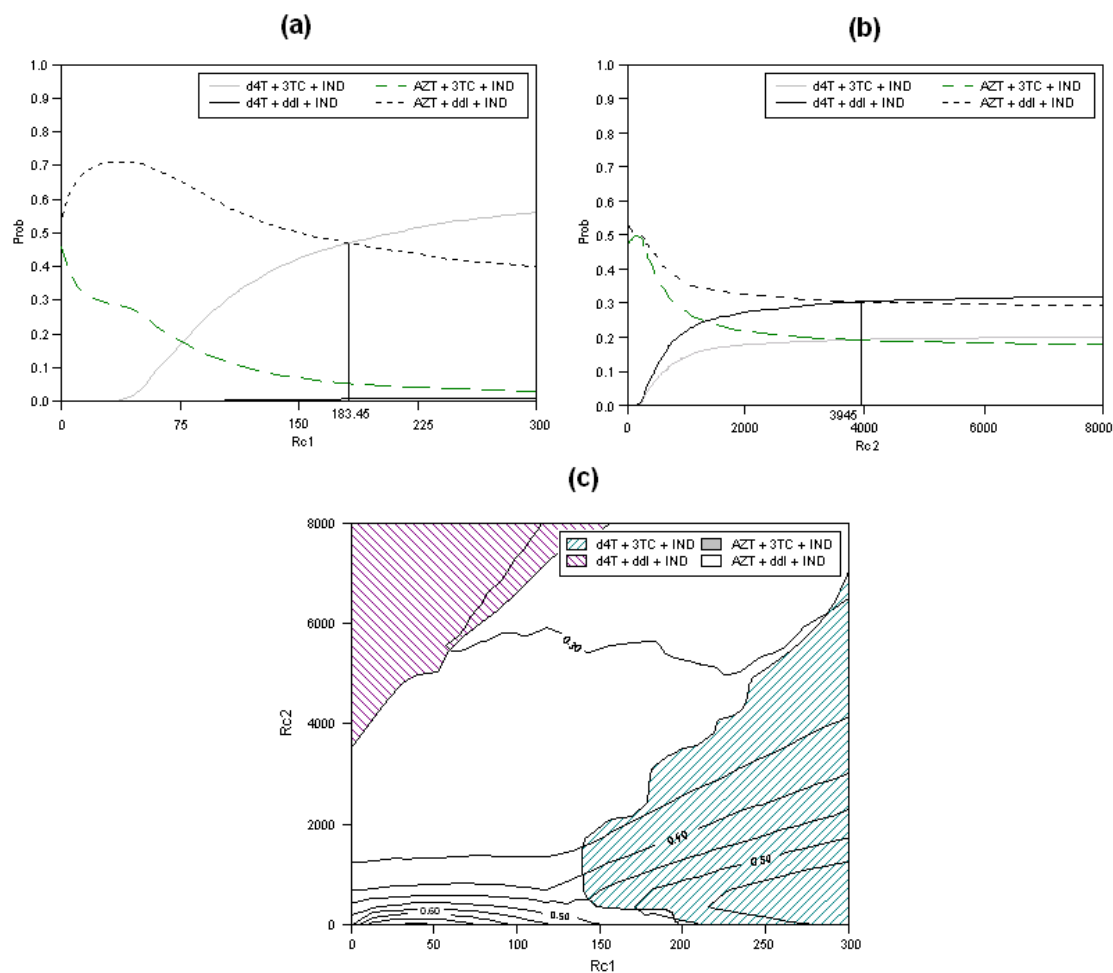


Figura 2.2: (a) CEAC para los cuatro tratamientos si empleamos como medida de efectividad el porcentaje de pacientes con niveles indetectables de carga viral. (b) CEAC para los cuatro tratamientos si empleamos como medida de efectividad el cambio en la VAS. (c) CEAPF.

(R_{2c}), estando dispuesto a pagar poco por incrementar la proporción de pacientes con carga viral indetectable (R_{1c}), el tratamiento preferido es (d4T+ddl+IND). Si las disposiciones al pago para ambas medidas de efectividad son bajas, o ambas medidas de efectividad son valoradas de forma equivalente, el tratamiento preferido será el más económico, en este caso el tratamiento (AZT+ddl+IND). La CEAPF también muestra las curvas de nivel para la probabilidad de elegir cada tratamiento. Así por ejemplo, si el decisor está dispuesto a pagar 2 euros por incrementar la probabilidad de alcanzar niveles indetectables de carga viral en un 1%, y 2000 euros por incrementar la VAS en una unidad, el tratamiento preferido es el tratamiento (d4T+3TC+IND), con una probabilidad del 38.34% de que sea el tratamiento más coste-efectivo entre los cuatro comparados.

2.4.2. Estudio PMM

Los datos empleados en este segundo ejemplo provienen de un estudio multicéntrico que compara tres programas de mantenimiento con metadona (PMM) para pacientes adictos a los opiáceos (Puigdollers *et al.*, 2002).

Se realizó un estudio de seguimiento durante 12 meses de 477 pacientes utilizando dos medidas de efectividad. La primera fue la mejora en calidad de vida relacionada con al salud, medida a través del Perfil de Salud de Nottingham (NHP). La diferencia entre el valor del NHP al principio y al mes de tratamiento fue empleada como medida de efectividad. Por otro lado, una de las medidas de mayor interés en pacientes adictos a opiáceos es el porcentaje de pacientes que logran terminar el estudio.

El Cuadro 2.3 muestra algunos estadísticos descriptivos de los tres PMM

comparados.

Cuadro 2.3: Estadísticos descriptivos de la base de datos. Efectividad (cambio en el NHP y porcentaje de pacientes que completan el tratamiento) y coste (en euros).

	Inten. alta	Inten. media	Inten. baja	Total
Dif–NHP (de)	19.3 (22.9)	18.3 (22.1)	15.1 (21.2)	17.6 (22.1)
% abandonos	33.0	38.0	32.8	34.64
Coste (de)	668.9 (394.0)	607.0 (350.4)	524.8 (295.9)	602.0 (354.5)
<i>n</i>	156	166	155	477

Estas dos medidas de efectividad son empleadas para realizar un análisis coste–efectividad bayesiano con dos medidas de efectividad.

Cuadro 2.4: Momentos a posteriori: Media y desviación estándar.

	Alta intensidad	Media intensidad	Baja intensidad
ϕ	0.669 (0.03317)	0.6188 (0.03401)	0.6703 (0.03426)
$m[1]$	18.66 (1.941)	18.34 (1.76)	14.96 (1.709)
γ	711 (29.09)	641.8 (25.76)	541.6 (22.31)

De igual forma que en el apartado anterior asumimos carencia de información a priori acerca de los parámetros de interés. El Cuadro 2.4 muestra la media y desviación típica a posteriori de los parámetros de interés del modelo. Como era de esperar, el programa de alta intensidad obtiene los mayores niveles de efectividad en relación a la mejora en calidad de vida. Sin embargo, el programa en el que terminan una mayor proporción de pacientes es el programa de baja intensidad. A medida que aumenta la intensidad del programa, éste resulta más costoso.

La Figura 2.3 muestra las CEAC y el CEAPF para este estudio.

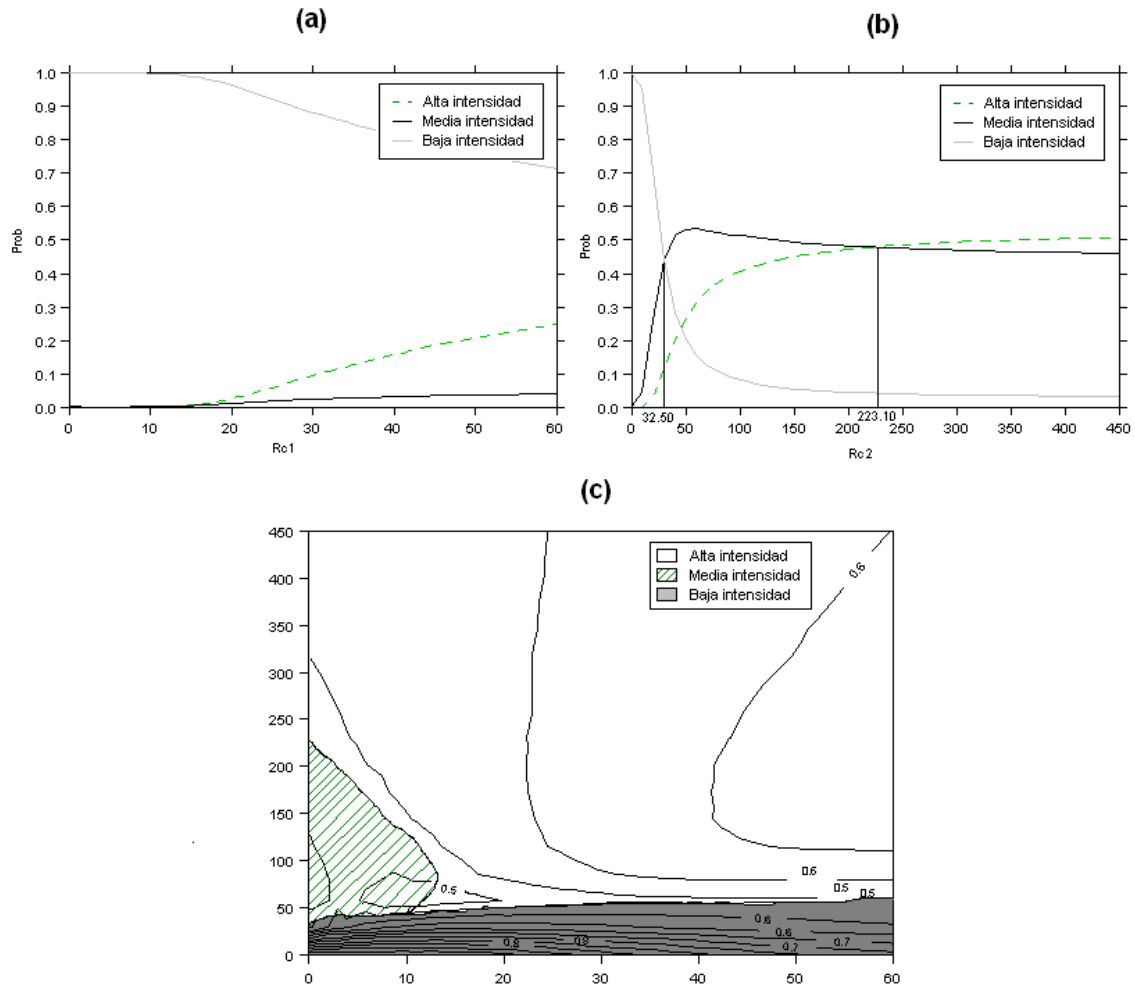


Figura 2.3: (a) CEAC para los tres programas si empleamos como medida de efectividad el porcentaje de pacientes que finalizaron el estudio. (b) CEAC para los tres programas si empleamos como medida de efectividad el cambio en el NHP. (c) CEAPF.

- (a) Si consideramos como medida de efectividad el porcentaje de pacientes que realizan el seguimiento completo al programa, el programa de baja intensidad se muestra como el más efectivo, siendo además el de menor coste. Es por ello que la CEAC muestra preferencia por este tratamiento para cualquier valor del R_{1c} .
- (b) Si la medida de efectividad es la mejora en la calidad de vida, el tratamiento preferido varía en función de cuánto está dispuesto a pagar el decisor por incrementar la efectividad. Si la disposición al pago del decisor es menor a 32.50 euros, el programa preferido es el de baja intensidad al ser el más económico. Si la disposición al pago se sitúa entre 32.50 euros y 223.10 euros, el programa de intensidad media es el preferido. Si la disposición al pago es mayor a 223.10 euros el programa preferido es el más efectivo, el programa de alta intensidad.
- (c) La CEAPF muestra el programa preferido para cada combinación de valores (R_{1c}, R_{2c}) . El programa de baja intensidad es preferido para valores bajos de R_{2c} . El programa de media intensidad es el preferido si el decisor valora muy poco la proporción de pacientes que realizan el seguimiento completo, y su disposición al pago al incrementar la calidad de vida se sitúa ente 32.50 y 223.10 euros. Para cualquier otra combinación de disposiciones al pago del decisor, el programa preferido es el de alta intensidad.

2.5. Conclusiones

Bjønner y Keiding (2004) recientemente destacaron el hecho de que en muchas decisiones reales de comparación de tratamientos existen múltiples medidas de

efectividad y el uso de una única medida resumen, como pueden ser los QALYs, no es siempre adecuada. En sus palabras:

“Un importante problema en este área está relacionado con la dimensionalidad de los resultados médicos. Si el resultado es unidimensional, los nuevos tratamientos o fármacos pueden ser comparados a través de sus ratios coste–efectividad. Sin embargo, este método falla en el caso de tener resultados multidimensionales por la simple razón de que la ratio coste–efectividad no está definida. Intentos de reemplazar los resultados multidimensionales inherentes a un estudio a través de medidas unidimensionales resumen (como por ejemplo índices de salud o calidad de vida) y calcular las ratios coste–efectividad con este índice (a través de los análisis coste–utilidad), presentan problemas de consistencia ya que se utilizan formas de agregación que son, como mínimo, arbitrarias y en algunos casos engañosas.”

Los QALYs son una medida práctica e interpretable de la calidad de vida en muchos problemas de decisión clínica y su uso es cada día más común. Sin embargo, no debemos olvidar que existen algunos problemas con el uso de los QALYS y su cálculo. Recientemente, Richardson y Manca (2004) realizaron la siguiente observación:

“La metodología empleada para calcular QALYs no es siempre consistente, así como pobremente justificada. El uso de diferentes metodologías en el cálculo de los QALYs puede influir en la magnitud

y dirección de los resultados de la evaluación. Los analistas deben ser consistentes y completamente transparentes en la metodología empleada para el cálculo de los QALYs.”

En definitiva, en muchas situaciones prácticas los resultados de un determinado tratamiento o tecnología son múltiples. Así, el investigador deberá elegir entre las medidas de efectividad existentes aquella que más se ajuste a su propósito, o aquella que ha sido utilizada habitualmente en la literatura.

En este Capítulo mostramos un modo alternativo de llevar a cabo un análisis coste–efectividad con más de una medida de efectividad (Negrín y Vázquez-Polo, 2004).

Hemos analizado el caso en el que existen dos medidas de efectividad, una de tipo binario y otra de tipo continuo. Sin embargo, este método es fácilmente ampliable a diferentes distribuciones de las medidas de efectividad, como puede ser el caso de dos medidas de efectividad continuas. Así, asumiendo normalidad en ambas medidas de efectividad, la verosimilitud de ambas efectividades y de la transformación logarítmica de los costes puede ser expresada a través de una distribución normal multivariante.

Las medidas de toma de decisión están diseñadas para la comparación de una medida de efectividad y el coste entre diferentes tecnologías. Por lo tanto será necesario diseñar una nueva medida de toma de decisión cuando se consideren dos medidas de efectividad. A partir de la definición de la curva CEAC para una medida de efectividad, se proponen el plano de aceptabilidad coste–efectividad (CEAP) y la frontera del plano de aceptabilidad coste–efectividad (CEAPF) como medidas de toma de decisión para dos o más tratamientos, con dos medidas de

efectividad. Ambas representaciones muestran de forma sencilla qué tratamiento es preferido para cada combinación de disposiciones al pago por incrementar cada una de las medidas de efectividad (R_{1c} y R_{2c}). Además, proporcionan información sobre la certeza que se tiene en la decisión a través de la probabilidad de que dicho tratamiento sea el más coste-efectivo.

Con el objeto de validar el modelo se presentan dos aplicaciones prácticas usando los estudios COSTVIR y PMM. En el primer estudio, que compara cuatro tratamientos alternativos para pacientes asintomáticos infectados con el virus VIH, las dos medidas de efectividad consideradas fueron la mejora en calidad de vida y el porcentaje de pacientes con niveles indetectables de carga viral.

El estudio PMM compara tres programas de metadona de diferente intensidad en pacientes adictos a opiáceos. Las medidas de efectividad consideradas fueron la mejora en calidad de vida y el porcentaje de pacientes que completaron el año de estudio.

En ambos análisis, el tratamiento preferido difiere si se utiliza una u otra medida de efectividad. En un análisis convencional, con una única medida de efectividad, es el investigador el que limita las conclusiones finales al elegir una u otra medida de efectividad, antes incluso de conocer los datos.

El análisis presentado en este Capítulo ofrece una solución natural al problema sin perjuicio de la interpretación de las medidas de toma de decisión.

La ampliación a más de dos medidas de efectividad es posible. Sin embargo el uso de más medidas de efectividad presentaría dos problemas principales. El primero, la dificultad para el decisor de tener que definir disposiciones al pago por incrementar tres o más medidas de efectividad. Y la segunda, la dificultad de

interpretación de la frontera del plano de aceptabilidad coste–efectividad en una representación en tres o más dimensiones.

Capítulo 3

Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad

Índice General

3.1. Introducción	88
3.2. Modelo básico: el modelo independiente	95
3.2.1. Modelización	96
3.2.2. Aplicación práctica	112
3.2.3. Incorporación de información a priori	150
3.3. Análisis bivalente de la efectividad y el coste	167
3.3.1. Modelización	167
3.3.2. Aplicación práctica	174
3.4. Modelo “asimétrico”	181
3.4.1. Modelización	183
3.4.2. Aplicación práctica	188
3.5. Conclusiones	193

3.1. Introducción

La mayoría de los análisis coste–efectividad se limitan a comparar los resultados de efectividad y coste obtenidos por los distintos tratamientos a analizar. Este análisis supone que las muestras de pacientes sometidos a uno u otro tratamiento tienen características similares o, al menos, que las diferencias muestrales no son relevantes para la explicación de los resultados de efectividad y coste, por lo que las variaciones entre los grupos de tratamiento únicamente vienen explicadas por el tratamiento recibido.

El diseño de los ensayos clínicos trata de alcanzar dicho objetivo distribuyendo los pacientes de forma aleatoria entre los distintos tratamientos, comprobando que no existen diferencias relevantes entre los grupos de tratamiento en relación a aquellas características principales que pueden afectar al coste o a la efectividad, las denominadas características basales.

Sin embargo, este supuesto no siempre se cumple. En ocasiones, y durante la realización del ensayo clínico, se observa que existen características que afectan a la efectividad y al coste y no han sido controladas inicialmente. Si los datos tienen su origen en un estudio observacional, la igualdad entre grupos de tratamiento en relación a las características basales no puede asegurarse desde el inicio del estudio.

En este Capítulo estudiamos qué metodología puede ser aplicada en situaciones como la descrita anteriormente. Para obtener el verdadero efecto del tipo de tratamiento empleado sobre los costes y la efectividad definimos un modelo de regresión en el que incluimos otras variables explicativas, como pueden ser la edad, el sexo o los años de padecimiento de la enfermedad hasta el momento de

la prueba clínica.

Asimismo, también se pone de manifiesto que la inclusión de características de los pacientes o del centro en el análisis coste–efectividad no supone coste alguno en términos de sesgo o precisión de los parámetros estimados.

La modelización de riesgos, uso de recursos y resultados de diferentes tecnologías sanitarias, en la literatura econométrica, está estrechamente basada en el uso de covariables en los modelos de regresión aplicados a microdatos (Healey *et al.*, 2000; Kronborg *et al.*, 2000; O’Neill *et al.*, 2000; Russell y Sisk, 2000; Willan y O’Brien, 2001; Kathleen *et al.*, 2002). En el contexto del análisis coste–efectividad, al modelizar los costes o la efectividad de un tratamiento incorporando características del paciente o del centro como variables predictoras, buscamos identificar la parte de la diferencia en costes o efectividad entre tratamientos que no es atribuible al tratamiento en sí, sino a las diferencias en las características de los pacientes o del centro entre grupos de tratamiento.

En la investigación clínica, está generalmente reconocido que la efectividad y el coste alcanzado no dependen únicamente del tratamiento recibido, sino que también influyen ciertas características del paciente. La incorporación de covariables puede ser empleada para modelizar las diferencias empíricas en el coste y la efectividad entre los pacientes que participan en una prueba clínica como si los grupos de tratamiento fueran completamente homogéneos, excepto en el tratamiento recibido.

La introducción de covariables o variables explicativas ha sido utilizada en la modelización econométrica clásica como control para evitar el sesgo en la estimación de los parámetros relevantes (Gail *et al.*, 1984; Altman, 1985; Neuhaus

y Jewel, 1993). El uso de covariables es especialmente útil en estudios donde los grupos de tratamiento no son comparables con respecto a las características basales, corrigiendo no sólo por las características de los pacientes, sino también por las diferencias entre los grupos de tratamiento.

En este Capítulo se muestra también como el uso de covariables puede reducir la incertidumbre en la estimación del coste y la efectividad incremental (Vázquez-Polo *et al.*, 2004b). Como señala Neuhaus (1998), la omisión de variables explicativas independientes del resto de covariables incluidas en el modelo puede dar lugar a serias pérdidas de eficiencia en las estimaciones de los efectos de las covariables incluidas.

Otra ventaja de la aplicación de los métodos de regresión en el análisis coste-efectividad es la posibilidad de identificar subgrupos para los que los resultados de las tecnologías sanitarias en estudio varíen.

La incorporación de los métodos econométricos en el análisis coste-efectividad es muy reciente en la literatura. Hoch *et al.* (2002) fueron los primeros autores en estudiar las ventajas potenciales para los economistas de la salud del uso de las técnicas econométricas actuales en el análisis coste-efectividad. Ellos proponen la aplicación de dichas técnicas empleando como medida de análisis el beneficio neto (NB). La naturaleza lineal del NB permite la realización de la evaluación económica a través del uso de los métodos de regresión. Para ello definimos el beneficio neto para cada individuo. Así, el NB del paciente i será:

$$NB_i = R_c \cdot e_i - c_i \quad (3.1.1)$$

donde e_i y c_i son la efectividad y el coste observado en el paciente i .

La incorporación de variables explicativas en el modelo de beneficio neto para la comparación de dos tecnologías sanitarias se realiza a partir del siguiente modelo:

$$NB_i = \beta_0 + \sum_{v=1}^k \beta_v x_{vi} + \beta_{k+1} T_i + \epsilon_i \quad (3.1.2)$$

donde β_0 es la constante, la variables T_i es una variable dicotómica que indica el tratamiento recibido por el paciente i (valor 0 si recibe el tratamiento control y valor 1 si recibe el tratamiento nuevo), y ϵ es un término de error aleatorio. El coeficiente β_{k+1} de la regresión proporciona la estimación del beneficio neto incremental (INB).

El trabajo de Hoch *et al.* (2002) fue pionero en el estudio del uso de los modelos de regresión en el CEA. Sin embargo, el análisis a través del beneficio neto posee limitaciones. El principal inconveniente es que el beneficio neto no puede definirse si no conocemos el valor del R_c . La disposición a pagar por el decisor para mejorar la efectividad no es fácil de conocer ya que depende de muchos factores. La medida de efectividad empleada, los recursos económicos existentes, el país en que se realice el análisis son algunos de dichos factores.

En ocasiones el decisor sí puede definir un rango de posibles valores del R_c . En ese caso, el modelo propuesto por Hoch *et al.* (2002) debería estimar un modelo de regresión diferente para cada posible valor de la disposición al pago. Si el rango el valores del R_c es elevado, este tipo de análisis es inviable y podría limitarse a la realización de un análisis de sensibilidad.

Otra limitación al modelo anterior se encuentra en la interpretación de sus coeficientes. En el análisis coste–efectividad, el interés se sitúa habitualmente en

calcular la diferencia en la efectividad y el coste entre tratamientos, es decir, la efectividad y el coste incremental (ΔE y ΔC). Sin embargo, el modelo anterior no estima dichas cantidades, y sí el INB.

También existen ciertas limitaciones en relación a la interpretación de los coeficientes de las covariables. Cuando se incluyen variables del paciente como explicativas en el modelo, el interés se centra en responder preguntas como en qué medida varían los costes según el sexo del paciente, o si los pacientes de mayor edad obtienen peores resultados de efectividad. Sin embargo, la aproximación del NB únicamente proporciona estimaciones del efecto de las características del paciente en el NB, ofreciendo un análisis menos intuitivo.

Posteriormente han sido publicados nuevos trabajos que tratan de resolver las carencias mencionadas (Willan *et al.*, 2004a,b). En ellos se incorporan características individuales al análisis a través de modelos de regresión directa sobre la efectividad y el coste:

$$e_i = \beta_{10} + \sum_{v=1}^k \beta_{1v} x_{vi} + \beta_{1(k+1)} T_i + \epsilon_{1i} \quad (3.1.3)$$

$$c_i = \beta_{20} + \sum_{v=1}^k \beta_{2v} x_{vi} + \beta_{2(k+1)} T_i + \epsilon_{2i} \quad (3.1.4)$$

donde los coeficientes $\beta_{1(k+1)}$ y $\beta_{2(k+1)}$ se interpretan como la efectividad y el coste incremental, respectivamente.

Se observa así como el interés de los investigadores en la aplicación de las técnicas econométricas en el análisis coste-efectividad es muy reciente y aún existen muchas áreas por estudiar. El objetivo de este Capítulo es desarrollar una metodología completa para la incorporación de las técnicas econométricas en

la evaluación económica de tecnologías basada en dos premisas fundamentales:

1. El desarrollo de una metodología amplia que incluya diferentes características del coste y la efectividad, y que pueda ser así aplicada a la mayoría de los análisis coste–efectividad.
2. Tratamiento natural de la incertidumbre a través del uso de las técnicas bayesianas.

Los trabajos de Hoch *et al.* (2002), Willan *et al.* (2004a) y Willan *et al.* (2004b) son desarrollados desde una perspectiva clásica. Sin embargo, como se discute en el Capítulo 1, Sección 1.2, la perspectiva bayesiana ofrece ventajas conceptuales y metodológicas en la realización del análisis coste–efectividad. Este Capítulo muestra la perspectiva bayesiana de los diferentes modelos econométricos propuestos en el análisis coste–efectividad (Vázquez-Polo y Negrín, 2004; Vázquez-Polo *et al.*, 2004a,b).

El objetivo de este Capítulo es mostrar modelos alternativos para diferentes características de la efectividad y el coste con el objetivo de que los modelos propuestos puedan ser aplicados en prácticamente todos los análisis coste–efectividad.

Así por ejemplo, en ocasiones la efectividad no es medida de forma cuantitativa, sino de forma discreta en función de si se ha logrado o no un determinado objetivo. Algunos ejemplos de estas medidas de efectividad serían el haber realizado el tratamiento en su totalidad, tener o no recaídas el año siguiente al análisis, alcanzar niveles indetectables de un determinado virus, e incluso haber sobrevivido a la intervención. Si la variable efectividad se define

a través de una variable dicotómica, los supuestos que establece el modelo de regresión lineal común no serían apropiados. Debemos desarrollar por tanto un modelo de regresión alternativo para dicho análisis. En particular, proponemos el uso de los modelos de regresión discreta cuando la efectividad viene definida por una variable categórica.

La mayoría de los trabajos existentes en la literatura CEA asumen normalidad en la distribución generadora de los costes (Willan y O'Brien, 1996; Laska *et al.*, 1997; Stinnett y Mullahy, 1998; Tambour *et al.*, 1998; Heitjan *et al.*, 1999). Sin embargo, en la práctica, los costes suelen presentar un elevado grado de asimetría por lo que el supuesto de normalidad no sería adecuado. El modelo de regresión lineal múltiple común asume normalidad en la distribución del término residual. Será por tanto necesario estudiar si la asimetría en los costes puede derivar en el incumplimiento de dicha premisa. O'Hagan y Stevens (2001b) comprueban, a partir de una aplicación práctica, la importancia del tratamiento de la asimetría en costes en un modelo no econométrico, obteniendo resultados diferentes a los alcanzados bajo el supuesto de normalidad.

Por último, la mayoría de evaluaciones coste-efectividad comparan únicamente dos tratamientos, que hemos denominado tratamiento control y tratamiento alternativo. Sin embargo, cada vez son más los estudios que comparan un conjunto de tecnologías alternativas. Será por tanto necesario proponer un modelo que permita la comparación de más de dos tratamientos. Es necesario recordar que la mayoría de las medidas para la toma de decisiones en el CEA están diseñadas para la comparación de dos tratamientos, por lo que será necesario generalizar estas medidas para más de dos tratamientos.

También analizaremos diferentes modelizaciones alternativas al análisis CEA basadas en diferentes supuestos acerca de la relación existente entre el coste y la efectividad.

En la Sección 3.2 mostramos el análisis bajo el supuesto de independencia entre el coste y la efectividad. En la Sección 3.3 incorporamos la posible correlación existente entre la efectividad y el coste a través de un modelo de ecuaciones aparentemente no relacionadas. Por último, en la Sección 3.4 generalizamos las situaciones anteriores, mediante un modelo que establece una relación unidireccional entre el coste y la efectividad, bajo el supuesto de que la efectividad influye en el coste del tratamiento.

Para los diferentes modelos mostramos una metodología amplia y flexible que recoja las posibles particularidades de los diferentes análisis coste–efectividad, como por ejemplo, que la efectividad venga medida a partir de una variable discreta, que los costes presenten una alta asimetría, o que comparemos más de dos tratamientos.

3.2. Modelo básico: el modelo independiente

El primer modelo que analizaremos en este Capítulo es el modelo independiente. Este modelo asume que la correlación entre la efectividad y el coste observado en un determinado paciente es nula. De esta forma el análisis se vería simplificado a la estimación de dos modelos de regresión independientes para la efectividad y el coste.

Aunque este tipo de análisis ha sido empleado en algunos artículos (Puigdollers *et al.*, 2002; Barber y Thompson, 2003), el supuesto de independencia es

difícilmente asumible en la práctica. Sin embargo, el modelo independiente establece el modelo básico a partir del cual se diseñan modelos más complejos (Vázquez-Polo y Negrín, 2004).

En un primer apartado estudiaremos la metodología aplicada en cada modelo, siempre desde una perspectiva bayesiana. Los modelos serán validados con datos de estudios coste–efectividad reales en la Sección 3.2.2. El análisis bayesiano permite la incorporación de información previa en el análisis. La incorporación de dicha información requiere del proceso de elicitación o asignación en el que dicha información queda reflejada en las distribuciones a priori. Se han desarrollado diferentes procedimientos para la incorporación de información a priori como se muestra en la Sección 3.2.3.

3.2.1. Modelización

El caso continuo

Uno de los objetivos de este Capítulo es diseñar una metodología lo suficientemente amplia como para abarcar la mayoría de los casos observados en un análisis coste–efectividad. En este apartado mostramos el caso más común, en el que la efectividad y el coste vienen medidos a través de una variable continua.

Dada una muestra de n individuos que han participado en una determinada prueba clínica, obtenemos datos de efectividad (e_i) y coste (c_i) para cada paciente i , $i = 1, \dots, n$. Estudiaremos el caso en el que se comparan dos tecnologías sanitarias alternativas. Por tanto, estos n pacientes han seguido uno de los dos tipos de tratamientos a comparar, tratamiento control y tratamiento nuevo o alternativo.

En la práctica clínica está generalmente aceptado que los resultados finales

de una determinada tecnología clínica, en términos de efectividad y coste, no sólo vienen determinados únicamente por el tipo de tratamiento recibido (T_i). Debemos considerar una serie de posibles variables explicativas de dichos resultados, como pueden ser la edad, el estado de salud del paciente en el momento de la prueba, el sexo u otras características en función del tipo de tecnologías que estamos comparando. El conjunto de las k variables explicativas del modelo vendrá recogido en el vector $x_i = (x_{1i}, \dots, x_{ki})$.

Tratamos por tanto de explicar los resultados obtenidos (e_i y c_i) como una combinación lineal de las k covariables consideradas y el tratamiento recibido. Una forma sencilla y de fácil interpretación de modelizar dicha relación es asumir una relación lineal. Planteamos para ello un modelo de regresión lineal múltiple bayesiano:

$$e_i = \beta_{10} + \sum_{v=1}^k \beta_{1v} \cdot x_{vi} + \beta_{1(k+1)} \cdot T_i + \epsilon_{1i}, \quad (3.2.1)$$

$$c_i = \beta_{20} + \sum_{v=1}^k \beta_{2v} \cdot x_{vi} + \beta_{2(k+1)} \cdot T_i + \epsilon_{2i}, \quad (3.2.2)$$

donde los términos de perturbación (ϵ_1 y ϵ_2) se suponen Gaussianos, independientes e idénticamente distribuidos (i.i.d.), con media 0 y varianza σ_1^2 y σ_2^2 , respectivamente.

Los vectores de coeficientes $\beta_1 = (\beta_{10}, \beta_{11}, \beta_{12}, \dots, \beta_{1k}, \beta_{1(k+1)})'$, $\beta_2 = (\beta_{20}, \beta_{21}, \beta_{22}, \dots, \beta_{2k}, \beta_{2(k+1)})'$, y los valores de precisión $\tau_1 = \sigma_1^{-2}$ y $\tau_2 = \sigma_2^{-2}$ son los parámetros del modelo.

Las Expresiones (3.2.1)–(3.2.2) asumen una relación lineal entre las variables endógenas y las variables explicativas. Obviamente, otra relación es posible, sin

embargo, esta relación lineal permite una rápida e intuitiva interpretación de sus coeficientes.

Es necesario advertir del peligro de introducir variables que sean función del tratamiento en el análisis. La introducción de covariables que pueden variar en función del tratamiento recibido, como por ejemplo, recaídas, abandonos o el no seguimiento de forma correcta del tratamiento, produciría un sesgo en la estimación del verdadero efecto del tratamiento.

Las k covariables consideradas, y de las cuales se poseen datos, no tienen porqué ser explicativas tanto de la efectividad como de los costes. Por tanto, el modelo general anterior podrá ser corregido eliminando aquellas covariables que no se consideren explicativas de la efectividad o de los costes. Por simplicidad en la notación analizaremos el caso en el que las k covariables son incluidas en ambas ecuaciones.

La estimación de los parámetros de interés requiere la definición de la función de verosimilitud de los datos, tanto para la efectividad, $\ell_e(e|\beta_1, \tau_1)$, como para los costes, $\ell_c(c|\beta_2, \tau_2)$, donde $e = (e_1, \dots, e_n)'$ y $c = (c_1, \dots, c_n)'$. El modelo de regresión lineal múltiple asume normalidad en el término de perturbación ϵ . De esta forma, las funciones de verosimilitud para la ecuación de efectividad y costes tendrán las siguientes expresiones:

$$\ell(e, c|\beta_1, \beta_2, \tau_1, \tau_2) = \ell_e(e|\beta_1, \tau_1) \cdot \ell_c(c|\beta_2, \tau_2), \quad (3.2.3)$$

siendo

$$\ell_e(e|\beta_1, \tau_1) \propto \tau_1^{\frac{n}{2}} \exp \left\{ -\frac{\tau_1}{2} \sum_{i=1}^n (e_i - x_i^* \cdot \beta_1)^2 \right\}$$

y

$$\ell_c(c|\beta_2, \tau_2) \propto \tau_2^{\frac{n}{2}} \exp \left\{ -\frac{\tau_2}{2} \sum_{i=1}^n (c_i - x_i^* \cdot \beta_2)^2 \right\},$$

donde

$$x_i^* = (1, x_i, T_i) = (1, x_{1i}, \dots, x_{ki}, T_i)$$

es el vector de dimensión $1 \times (k + 2)$ que incorpora al vector de características del paciente o centro (x_i), la constante y el tratamiento recibido (T_i).

Asumiendo el modelo desde un punto de vista bayesiano, debemos especificar la distribución a priori para los $2 \cdot k + 6$ parámetros del modelo. La distribución a priori representa la información sobre los parámetros antes de que los datos muestrales sean analizados. Proponemos una distribución a priori condicional–conjugada para este modelo, que permita la incorporación de la información inicial de forma flexible y analíticamente tratable, así como su estimación a partir de los métodos habituales de simulación MCMC. La estructura independiente normal–gamma para la a priori, es decir, distribución normal para los vectores β_1 y β_2 , y distribución gamma para los parámetros τ_1 y τ_2 , cumple dicho criterio.

$$\pi(\beta_1, \tau_1) = \pi_{e,1}(\beta_1) \cdot \pi_{e,2}(\tau_1), \quad (3.2.4)$$

$$\pi(\beta_2, \tau_2) = \pi_{c,1}(\beta_2) \cdot \pi_{c,2}(\tau_2), \quad (3.2.5)$$

donde

$$\pi_{e,1}(\beta_1) \sim \mathcal{N}(\beta_1^p, S_1^p), \quad y \quad \pi_{c,1}(\beta_2) \sim \mathcal{N}(\beta_2^p, S_2^p)$$

y

$$\pi_{e,2}(\tau_1) \sim \mathcal{G}(a_1, b_1), \quad y \quad \pi_{c,2}(\tau_2) \sim \mathcal{G}(a_2, b_2).$$

Los parámetros $\beta_1^p, S_1^p, \beta_2^p, S_2^p, a_1, b_1, a_2$ y b_2 , que determinan la distribución a priori, son definidos en función de la información existente al comienzo del análisis. Así, el proceso de elicitación o asignación juega un papel importante, modelizando la evidencia empírica o histórica existente a través de la distribución a priori (Winkler, 1967; Kadane, 1980; Chaloner y Duncan, 1983; Freedman y Spiegelhalter, 1983; Wolpert, 1989; Chaloner, 1995; Kadane y Wolfson, 1995, 1998; Chaloner y Rhame, 2001).

La distribución a posteriori conjunta de los parámetros $(\beta_1, \beta_2, \tau_1, \tau_2)$, dado los datos (e, c) , puede ser calculada aplicando el teorema de Bayes, definido en (1.2.1). La distribución a posteriori conjunta será de la siguiente forma:

$$\pi(\beta_1, \tau_1|e) \propto \tau_1^{\frac{n+2a_1}{2}-1} \exp\left(-\frac{1}{2} \cdot B_1\right), \quad (3.2.6)$$

$$\pi(\beta_2, \tau_2|c) \propto \tau_2^{\frac{n+2a_2}{2}-1} \exp\left(-\frac{1}{2} \cdot B_2\right), \quad (3.2.7)$$

donde

$$B_1 = \tau_1(e - x^* \beta_1)'(e - x^* \beta_1) + (\beta_1 - \beta_1^p)' S_1^{-p} (\beta_1 - \beta_1^p) + 2b_1 \tau_1,$$

$$B_2 = \tau_2(c - x^* \beta_2)'(c - x^* \beta_2) + (\beta_2 - \beta_2^p)' S_2^{-p} (\beta_2 - \beta_2^p) + 2b_2 \tau_2$$

y

$$x^* = \begin{pmatrix} 1 & x_{11} & \dots & x_{k1} & T_1 \\ 1 & x_{12} & \dots & x_{k2} & T_2 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 1 & x_{1n} & \dots & x_{kn} & T_n \end{pmatrix}.$$

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 101

Las distribuciones condicionadas a posteriori de cada parámetro en estudio tienen una expresión conocida, lo que permite la incorporación del algoritmo Gibbs Sampling, en el marco de la simulación MCMC (Geman y Geman, 1984; Gelman *et al.*, 1995; Gilks *et al.*, 1996; Tweedie, 1998).

El tratamiento recibido viene definido a través de una variable dicotómica (T) que toma valor 0 si el paciente recibe el tratamiento control (T0) y valor 1 si recibe el nuevo tratamiento (T1). El coeficiente que acompaña a dicha variable tratamiento en la regresión de la efectividad ($\beta_{1(k+1)}$) se interpreta como el incremento en efectividad de recibir el nuevo tratamiento en comparación al tratamiento control. Para obtener el incremento en costes debido al nuevo tratamiento bastaría con estimar el coeficiente $\beta_{2(k+1)}$.

Una vez definida la efectividad incremental y el coste incremental es sencillo estimar el resto de variables de interés. Si definimos cualquier variable en función de $\beta_{1(k+1)}$ y $\beta_{2(k+1)}$, ésta puede ser simulada conjuntamente en el proceso MCMC a partir de las simulaciones de la efectividad y el coste incremental. De esta forma podemos obtener la estimación a posteriori de la ratio coste–efectividad incremental (ICER) y del beneficio neto incremental (INB).

Como definimos en (1.1.2), la curva de aceptabilidad coste–efectividad (CEAC) recoge la probabilidad de que el nuevo tratamiento sea preferido al control, para cada uno de los valores R_c considerados. Aplicando los métodos de simulación MCMC, la curva de aceptabilidad puede ser calculada como la proporción de valores simulados del INB mayores a 0 para cada valor R_c .

Efectividad binaria

En muchas ocasiones los datos de efectividad no vienen medidos a partir de una variable cuantitativa. Un caso concreto es el binario, en el que la efectividad se mide a partir de una variable dicotómica $\{0, 1\}$ según se haya producido o no un determinado acontecimiento positivo.

Supongamos n variables de efectividad aleatorias binarias e independientes e_1, \dots, e_n , donde e_i sigue una distribución Bernoulli con probabilidad p_i de que ocurra el suceso positivo. Dicha probabilidad p_i dependerá de una serie de covariables que pueden ser continuas o discretas. Definimos de forma general un modelo de regresión binaria $p_i = \mathcal{H}(x_i\beta)$, $i = 1, \dots, n$, donde β es un vector de parámetros desconocidos de dimensión $(k + 1) \times 1$, y $x_i = (1, x_{1i}, x_{2i}, \dots, x_{ki})$ es el vector de variables explicativas. El modelo probit surge cuando suponemos que \mathcal{H} es la distribución Gaussiana, mientras que el modelo logit se obtiene al suponer que \mathcal{H} es la distribución logística. Para una revisión clásica de los modelos binarios véase Cox (1971), McFadden (1974), Maddala (1983) y Nelder y McCullagh (1989).

En este apartado mostramos la aplicación a los estudios coste–efectividad de los modelos logit. Aunque el análisis sería muy similar si mostramos el modelo probit, hemos preferido el primero por la mayor simpleza en la interpretación de sus coeficientes.

Únicamente se muestra el modelo correspondiente a la efectividad ya que el modelo para los costes es idéntico al analizado en la Sección 3.1.2, en el caso continuo.

Tomamos una muestra de n individuos que han participado en una

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 103

determinada prueba clínica con dos tratamientos alternativos, conocidos la efectividad (e_i) y el coste (c_i) para cada uno de ellos, $i = 1, \dots, n$.

$$e_i \sim \mathcal{B}e(p_i), \quad (3.2.8)$$

siendo

$$p_i = \frac{e^{x_i^* \cdot \beta_1}}{1 + e^{x_i^* \cdot \beta_1}},$$

donde el vector $x_i^* = (1, x_{1i}, \dots, x_{ki}, T_i)$ incluye las características del paciente o centro que consideremos predictoras de la efectividad, y el tratamiento recibido.

El primer paso en el análisis bayesiano implica la definición de la función de verosimilitud para los datos, en este caso la efectividad. Aplicaremos el modelo logit por lo que la función de verosimilitud vendría especificada a partir de la siguiente expresión.

$$\ell_e(e|\beta_1) = \prod_{i=1}^n p_i^{e_i} (1-p_i)^{1-e_i} = \prod_{i=1}^n \left(\frac{\exp[x_i^* \cdot \beta_1]}{1 + \exp[x_i^* \cdot \beta_1]} \right)^{e_i} \left(1 - \frac{\exp[x_i^* \cdot \beta_1]}{1 + \exp[x_i^* \cdot \beta_1]} \right)^{1-e_i}. \quad (3.2.9)$$

Una vez definida la función de verosimilitud, proponemos un modelo flexible para la distribución a priori. La distribución normal multivariante para los parámetros β_1 es lo suficientemente flexible como para recoger una gran variedad de situaciones a priori:

$$\pi(\beta_1) \sim \mathcal{N}(\beta_1^p, S_1^p). \quad (3.2.10)$$

Si obtenemos la expresión de la distribución a posteriori conjunta de los parámetros de interés (β_1), se observa que dicha distribución no corresponde con

las usualmente tabuladas. Sin embargo, sí es posible su simulación a partir de las técnicas MCMC, aplicando el algoritmo de Gibbs–Sampling (Carlin y Polson, 1992; Albert y Chib, 1993).

La medida usualmente empleada para comparar las probabilidades de éxito entre dos categorías de una variable cualitativa en el modelo logit es la denominada Odds Ratio (OR) (Deeks, 1998). Su principal ventaja frente a otras medidas alternativas de comparación entre tratamientos es su no dependencia con el resto de características de los pacientes. Así, cuando comparamos dos categorías de cierta variable dicotómica, que en nuestro ejemplo indicarían el tipo de tratamiento recibido (T_i), la OR se obtiene como el cociente entre las probabilidades relativas de éxito entre categorías, demostrándose que el valor final obtenido no depende del resto de características individuales del paciente:

$$OR = \frac{\frac{p_i^1}{1 - p_i^1}}{\frac{p_i^0}{1 - p_i^0}} = \exp(\beta_{1(k+1)}), \quad (3.2.11)$$

donde p_i^1 es la probabilidad de éxito de un paciente i que ha seguido el nuevo tratamiento (T1), y p_i^0 es la probabilidad de éxito del mismo paciente i siguiendo el tratamiento control (T0).

La interpretación de la OR varía en relación a la de la efectividad incremental. En este caso, valores mayores que 1 señalarían que la probabilidad de éxito relativa del nuevo tratamiento (T1) es mayor a la del tratamiento control (T0), lo que implica preferencia por el nuevo tratamiento.

Es posible la construcción del beneficio neto incremental (INB) a partir de la OR. La diferencia radicaré en la interpretación del valor arbitrario que ahora

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 105

denominaremos OR_c . La definición habitual del valor R_c , incremento del coste que está dispuesto a asumir el decisor por incrementar la efectividad en una unidad, deberá ser reinterpretada en este análisis como el coste que está dispuesto a asumir el decisor por obtener un riesgo relativo igual a 2, es decir, cuánto está dispuesto a pagar el decisor para que la probabilidad relativa de éxito sea el doble en el nuevo tratamiento (T1) frente al tratamiento control (T0):

$$INB(OR_c) = OR_c \cdot (OR - 1) - \delta_T. \quad (3.2.12)$$

Al igual que en el apartado anterior, valores positivos del INB señalarían preferencia por el tratamiento alternativo y valores negativos del INB indicarían preferencia por el tratamiento control. La curva de aceptabilidad coste–efectividad mostraría la probabilidad a posteriori de que el INB tome valores positivos para cada uno de los OR_c considerados:

$$Q(OR_c) = \Pr(INB(OR_c) > 0 | e, c). \quad (3.2.13)$$

Aunque metodológicamente interesante, el análisis en términos de la OR es ciertamente controvertido, principalmente por los supuestos que establece.

Por un lado, la valoración de un único valor OR_c asume que el decisor está dispuesto a pagar lo mismo por mejorar la probabilidad relativa de éxito de un 1 % al 2 % que de un 10 % a un 20 %.

Por otro lado, esta modelización también asume que si el decisor está dispuesto a pagar una cantidad OR_c por obtener una odds ratio de 2, también estaría dispuesto a pagar $2 \cdot OR_c$ por obtener una odds ratio de 3.

Si bien es cierto que ambos supuestos son altamente improbables en la

práctica, el habitual análisis en términos del R_c también posee ciertos supuestos discutibles. Así por ejemplo, asume que el decisor está dispuesto a pagar la misma cantidad R_c por incrementar la efectividad de 0 a 1, que de 100 a 101.

En ambas modelizaciones, el análisis descriptivo de la efectividad del tratamiento control (T0) será fundamental como punto de referencia para la definición del valor R_c o del valor OR_c . Si la efectividad viene medida por una escala de satisfacción del paciente, de 0 a 100, y sabemos que el tratamiento control presenta una efectividad media de 50, será más sencillo para el decisor definir cuánto está dispuesto a pagar por incrementar esa efectividad en una unidad. De la misma forma, si la efectividad viene medida por la probabilidad de supervivencia al tratamiento y sabemos que el tratamiento control presenta una efectividad media del 60%, será más sencillo para el decisor establecer cuánto puede pagar por aumentar esta probabilidad de éxito.

En cualquier caso, el decisor está más habituado a considerar incrementos absolutos que incrementos relativos. Es por ello que proponemos como modelización alternativa a la OR, el uso de la diferencia en la probabilidad de éxito entre tratamientos como medida de análisis.

En un modelo logit, el efecto de una covariable en la probabilidad de éxito depende del nivel del resto de variables independientes. Bajo el supuesto de que la muestra es representativa de la población de estudio, podemos estimar la diferencia en la probabilidad de éxito entre el nuevo tratamiento y el tratamiento control para cada uno de los pacientes de la muestra. La efectividad incremental media se obtendrá como la media de la efectividad incremental de todos los pacientes. El INB puede ser calculado como en el caso continuo, donde el valor R_c

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 107

se interpreta como el coste que el decisor está dispuesto a asumir por incrementar la probabilidad de éxito en un 1 %.

Costes asimétricos

Los datos de costes obtenidos a partir de datos individuales de pacientes en los estudios de economía de la salud presentan, en su mayoría, distribuciones fuertemente asimétricas (O’Hagan y Stevens, 2003). Asimismo, otra característica de muchos estudios coste–efectividad es el pequeño tamaño muestral que se posee. Ambas circunstancias llevan a rechazar en muchos casos el supuesto de normalidad en la distribución generadora de los costes.

La aplicación de los modelos de regresión lineal mostrados en el caso continuo para datos asimétricos ha sido criticada, observándose cómo en dichos casos los residuos habitualmente presentan un alto grado de asimetría, incumpliendo así el supuesto de normalidad. Transformaciones como la logarítmica o la raíz cuadrada han sido propuestas como alternativas (Manning y Mullahy, 2001).

En un modelo de regresión como el propuesto en el caso continuo, la transformación de la variable dependiente coste conllevaría la estimación de parámetros en una escala diferente, y menos interpretable por el decisor.

Willan *et al.* (2004a) incluyen en su trabajo una sección donde, a partir de datos simulados, demuestran la robustez de los parámetros estimados en el modelo sin transformar ante la presencia de asimetría positiva, en particular para el caso de que los datos se distribuyan según una distribución log–normal.

En este apartado mostramos cómo incorporar el supuesto de asimetría de la distribución de costes a partir de una función de verosimilitud no–normal, sin pérdida de interpretación de los parámetros de interés.

Al y Van Hout (2000) presentan una aproximación bayesiana al análisis coste–efectividad en el que muestran cómo los costes pueden ser modelizados asumiendo una distribución log–normal. Esta distribución recoge de forma mucho más adecuada la posible asimetría en los costes.

Por tanto debemos reformular el modelo que define la distribución de los costes a partir de la verosimilitud log–normal. El modelo quedaría definido de la siguiente manera:

$$\ln(c_i) = \beta_{20} + \sum_{v=1}^k \beta_{2v} \cdot x_{vi} + \beta_{2(k+1)} \cdot T_i + \epsilon_{2i}, \quad (3.2.14)$$

donde el término de perturbación (ϵ_2) se supone Gaussiano, independiente e idénticamente distribuido (i.i.d.), con media 0 y precisión τ_2 . El vector $\beta_2 = (\beta_{20}, \beta_{21}, \beta_{22}, \dots, \beta_{2k}, \beta_{2(k+1)})'$, y la precisión τ_2 son los parámetros del modelo.

La función de verosimilitud del logaritmo de los costes $\ell_c(\ln(c)|\beta_2, \tau_2)$ vendrá definida por la siguiente expresión:

$$\ell_c(\ln(c)|\beta_2, \tau_2) \propto \tau_2^{\frac{n}{2}} \exp \left\{ -\frac{\tau_2}{2} \sum_{i=1}^n (\ln(c_i) - x_i^* \cdot \beta_2)^2 \right\}. \quad (3.2.15)$$

La distribución a priori condicional–conjugada será la distribución normal–gamma definida anteriormente:

$$\pi(\beta_2, \tau_2) = \pi_{c,1}(\beta_2) \cdot \pi_{c,2}(\tau_2), \quad (3.2.16)$$

donde

$$\pi_{c,1}(\beta_2) \sim \mathcal{N}(\beta_2^p, S_2^p), \quad \text{y} \quad \pi_{c,2}(\tau_2) \sim \mathcal{G}(a_2, b_2).$$

Bajo el supuesto log–normal, el parámetro correspondiente al tratamiento, $\beta_{2(k+1)}$ no puede ser interpretado como el coste incremental y será necesario buscar

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 109

otra medida de comparación entre tratamientos. En este caso, se demuestra que el cociente entre los costes del tratamiento nuevo y el tratamiento control presenta una expresión sencilla y que no depende del resto de características individuales de los pacientes,

$$\ln(c_i^1) - \ln(c_i^0) = \ln\left(\frac{c_i^1}{c_i^0}\right) = \beta_{2(k+1)} \Rightarrow \frac{c_i^1}{c_i^0} = \exp(\beta_{2(k+1)}), \quad (3.2.17)$$

donde c_i^1 es el coste de un paciente i que ha seguido el nuevo tratamiento, y c_i^0 es el coste del mismo paciente i siguiendo el tratamiento control.

Por tanto, valores por encima de 1 para $\exp(\beta_{2(k+1)})$ indican que el nuevo tratamiento es más costoso que el tratamiento control. Así, la expresión $(\exp(\beta_{2(k+1)}) - 1) \cdot 100\%$ muestra el crecimiento relativo de los costes debido al nuevo tratamiento.

El INB deberá ser reconstruido de la siguiente manera:

$$INB(R_c) = (R_c/100) \cdot \beta_{1(k+1)} - (\exp(\beta_{2(k+1)}) - 1), \quad (3.2.18)$$

donde R_c deberá ser interpretado como el porcentaje de incremento en el coste que está dispuesto a asumir el decisor por incrementar la efectividad en una unidad.

Valores positivos del INB señalarían preferencia por el tratamiento alternativo y viceversa. Al igual que en las secciones anteriores, podemos construir la curva CEAC a posteriori para cada valor de R_c .

Más de dos tratamientos

Hasta ahora hemos centrado el análisis en la comparación de dos tratamientos, que hemos denominado tratamiento nuevo o alternativo (T1), y tratamiento

control (T0). En este apartado tratamos de generalizar el análisis a la comparación de un número J de posibles tratamientos alternativos.

El tipo de tratamiento recibido por cada individuo venía indicado a través de una variable binaria T_i , que podía tomar valor 1 si el tratamiento recibido es el tratamiento alternativo y 0 si el tratamiento recibido es el nuevo tratamiento. Al comparar J tratamientos alternativos debemos incluir $J - 1$ variables binarias T_{ji} que tomarán valor 1 si el tratamiento recibido por el paciente es el tratamiento j y 0 en el resto de casos, donde $j = 1, \dots, J - 1$.

Así por ejemplo, si generalizamos el modelo mostrado en las Expresiones (3.2.1) y (3.2.2) para la comparación de más de dos tratamientos obtendríamos la siguiente formulación:

$$e_i = \beta_{10} + \sum_{v=1}^k \beta_{1v} \cdot x_{vi} + \sum_{j=1}^{J-1} \beta_{1(k+j)} \cdot T_{ji} + \epsilon_{1i}, \quad (3.2.19)$$

$$c_i = \beta_{20} + \sum_{v=1}^k \beta_{2v} \cdot x_{vi} + \sum_{j=1}^{J-1} \beta_{2(k+j)} \cdot T_{ji} + \epsilon_{2i}. \quad (3.2.20)$$

El coeficiente que acompaña a la variable tratamiento j en la regresión de la efectividad, $\beta_{1(k+j)}$, es interpretado como el incremento medio en efectividad de recibir el tratamiento j en comparación al tratamiento de referencia J . El coste incremental de dicho tratamiento con respecto al de referencia viene expresado por el coeficiente $\beta_{2(k+j)}$. La efectividad incremental de cualquier tratamiento j con respecto a cualquier otro j' que no sea el de referencia se calcula como la diferencia entre $\beta_{2(k+j)} - \beta_{2(k+j')}$. De esta forma podemos obtener la efectividad y el coste incremental para cada par de tratamientos cualesquiera.

Una vez estimado el coste y la efectividad incremental podemos calcular la

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 111

ratio coste–efectividad incremental y el beneficio neto incremental para cada par de tratamientos.

Sin embargo, si queremos obtener una medida de comparación en el análisis con más de dos tratamientos comparados, la curva CEAC para cada tratamiento puede calcularse como la probabilidad de que el tratamiento sea el más coste–efectivo para un rango de valores de R_c . La probabilidad de que el tratamiento j sea el más coste–efectivo se obtendrá como la proporción de simulaciones del proceso MCMC para los que dicho tratamiento obtiene un beneficio neto incremental positivo en la comparación con el resto de tratamientos alternativos. Es decir, la curva CEAC muestra la probabilidad de que cada tratamiento sea el del máximo INB para valores del R_c (Fenwick *et al.*, 2001).

Análisis de subgrupos

La aplicación de los métodos de regresión en el CEA facilita el análisis de subgrupos. La inclusión de interacciones entre la variable binaria de tratamiento (T_i) y otra covariable permite estimar el efecto del tratamiento sobre la efectividad y el coste para cada subgrupo.

Tomemos como referencia la ecuación de la efectividad definida en (3.2.1). Sea x_{vi} una variables binaria que define los dos subgrupos. El análisis de subgrupos se realiza a partir de la inclusión de la interacción $x_{vi} \cdot T_i$ en la ecuación, siendo el coeficiente de dicha interacción $\beta_{(k+2)}$. La efectividad incremental puede estimarse a través del coeficiente β_{k+1} para el grupo de referencia, y a través de la suma de los coeficientes β_{k+1} y β_{k+2} para el otro subgrupo.

En un análisis frecuentista convencional, es necesario especificar y justificar el análisis de subgrupos con antelación, siendo muy reacias las agencias reguladoras

de medicamentos en la aceptación de este tipo de análisis. En el análisis bayesiano, esta advertencia a priori de la existencia de subgrupos debe quedar reflejada en la información a priori del coeficiente correspondiente a la interacción.

3.2.2. Aplicación práctica

Los diferentes modelos presentados en la Sección anterior pueden ser aplicados a una gran variedad de estudios coste–efectividad. Con el fin de validar la utilidad de los modelos, utilizaremos las bases de datos correspondientes a los estudios COSTVIR y PMM, presentadas en el Apéndice I.

El caso continuo

Los datos utilizados en esta sección provienen del estudio COSTVIR, en el que se comparan varias pautas de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes asintomáticos infectados por el VIH (Pinto *et al.*, 2000). En el Apéndice I se comentan con mayor detalle algunas características de los datos utilizados.

En esta Sección compararemos dos pautas de tratamiento triple, la primera (d4T + 3TC + IND) combina los fármacos estavudina (d4T), lamivudina (3TC) e indinavir (IND); una segunda pauta de tratamiento (d4T + ddl + IND) que combina estavudina (d4T), didanosina (ddl) e indinavir (IND).

El estudio de coste–efectividad original recogió dos medidas alternativas de efectividad, una de carácter continuo y otra de carácter discreto. En esta Sección mostramos el análisis completo para la primera medida de efectividad, la mejora en la calidad de vida del paciente. Ésta fue obtenida como el incremento que se produce en la escala visual analógica (EVA), a partir del instrumento EQ–5D

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 113

(Brooks y el grupo EuroQol, 1996), desde el comienzo del tratamiento hasta la finalización del mismo. La EVA simula un termómetro con mínimo 0 y máximo 100. El 0 representa el peor estado de salud imaginable, y el 100, el mejor estado de salud imaginable.

El Cuadro 3.1 proporciona los estadísticos resumen de los dos tratamientos comparados. El tratamiento (d4T + ddl + IND) presenta los mayores costes, con una media de 7307.26 euros. Asimismo, dicho tratamiento es el que se muestra más efectivo, con una efectividad media de 4.94 unidades.

Cuadro 3.1: Estadísticos resumen de los costes (en euros) y de la efectividad (cambio en la EVA y pacientes con carga viral en niveles indetectables).

	(d4T + 3TC + IND)			
Estadístico	Coste	Cambio en EVA	% pac. CV indetec.	
Media	7142.44	4.56		0.68
Desv. Estánd.	1573.98	15.17		0.47
n	$n_0 = 268$			
	(d4T + ddl + IND)			
Estadístico	Coste	Cambio en EVA	% pac. CV indetec.	
Media	7307.26	4.94		0.66
Desv. Estánd.	1720.96	13.98		0.48
n	$n_1 = 93$			

Las variables explicativas que incluiremos en el modelo serán la *edad*, el *sexo* (valor 0 si el paciente es hombre, y valor 1 en caso de ser mujer) y la existencia de enfermedades concomitantes (*Ecc1*, que toma valor 1 si el paciente posee una enfermedad concomitante y cero en el resto de casos; y *Ecc2*, que toma valor 1 si concurren dos o más enfermedades concomitantes en el paciente y cero en el resto de casos). Las enfermedades concomitantes consideradas en el análisis fueron la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares, las alergias, el asma,

la diabetes, alteraciones gastrointestinales, molestias urinarias, patología renal previa, colesterol elevado y/o triglicéridos elevados, problemas crónicos de piel o depresión/ansiedad. También se incluyó en el modelo el tiempo, en meses, que han transcurrido desde el *inicio* de la enfermedad hasta el momento de realizar la prueba clínica. Por último debemos incluir una variable dicotómica *trat* que tomará valor 1 si la pauta TARGA que ha recibido dicho paciente es la (d4T + ddl + IND) y valor 0 si el tratamiento es el (d4T + 3TC + IND). El modelo lineal para la efectividad y el coste, para el paciente i -ésimo es:

$$e_i = \beta_{10} + \beta_{11} \cdot edad_i + \beta_{12} \cdot sexo_i + \beta_{13} \cdot Ecc1_i + \\ + \beta_{14} \cdot Ecc2_i + \beta_{15} \cdot inicio_i + \beta_{16} \cdot trat_i + \epsilon_{1i} \quad (3.2.21)$$

$$c_i = \beta_{20} + \beta_{21} \cdot edad_i + \beta_{22} \cdot sexo_i + \beta_{23} \cdot Ecc1_i + \\ + \beta_{24} \cdot Ecc2_i + \beta_{25} \cdot inicio_i + \beta_{26} \cdot trat_i + \epsilon_{2i}. \quad (3.2.22)$$

En una primera aproximación a los modelos adoptamos distribuciones a priori de los parámetros de interés difusas o desinformativas. En otras palabras, suponemos que se carece de cualquier información sobre los parámetros de interés al inicio del experimento. En un análisis posterior mostramos cómo la perspectiva bayesiana permite también incorporar información inicial en el estudio de forma natural.

La estructura a priori informativa difusa puede venir expresada por las siguientes distribuciones:

$$\pi(\beta_1) \sim \mathcal{N}(\beta_1^p, S_1^p) \quad \text{y} \quad \pi(\beta_2) \sim \mathcal{N}(\beta_2^p, S_2^p),$$

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 115

$$\pi(\tau_1) \sim \mathcal{G}(a_1, b_1) \quad \text{y} \quad \pi(\tau_2) \sim \mathcal{G}(a_2, b_2),$$

donde $\beta_1^p = \beta_2^p = (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0)'$,

$$S_1^p = S_2^p = \text{diag}(10^{-10}, 10^{-10}, 10^{-10}, 10^{-10}, 10^{-10}, 10^{-10}, 10^{-10}, 10^{-10}),$$

$$\text{y } a_1 = a_2 = \frac{1}{2}, \quad b_1 = b_2 = 0.$$

Valores pequeños de la precisión a priori de los parámetros y $a_1 = a_2 = 0.5$ y $b_1 = b_2 = 0$ para la distribución Gamma hacen que la información a priori tenga poco peso en los momentos a posteriori de los parámetros.

La estimación de los parámetros a posteriori se realiza a partir de los métodos de simulación MCMC. El software utilizado ha sido el WinBUGS en su versión 1.4. Tras la simulación de una primera muestra de 10000 simulaciones que desechamos, la denominada muestra burn–in, se realizaron 50000 simulaciones a partir de las cuales se obtuvieron los principales estadísticos de los parámetros de interés. El Cuadro 3.2 muestra la estimación de los parámetros a posteriori.

Comenzamos analizando el modelo correspondiente a la efectividad. El coeficiente correspondiente a la edad, β_{11} , no se muestra estadísticamente relevante, lo que indica que la edad del paciente no repercute en los resultados finales de efectividad. El valor negativo de β_{12} (coeficiente correspondiente al sexo) indica que las mujeres obtienen resultados peores de efectividad, aunque la inclusión del cero en el intervalo de credibilidad de dicho coeficiente no permite concluir que la diferencia entre sexos sea estadísticamente notable. La existencia de enfermedades concomitantes favorece el mayor crecimiento de la EVA del paciente, como muestran los signos positivos de los coeficientes correspondientes. Los meses transcurridos desde el inicio de la enfermedad hasta el momento del tratamiento no parecen ser relevantes en los resultados finales de efectividad.

Cuadro 3.2: Sumarios a posteriori e intervalos de credibilidad simétrico al 95 % (caso continuo).

	Media	Desviación estándar	95 % IC
β_{10}	2.031	4.123	(-6.016, 10.06)
β_{11}	0.04006	0.1091	(-0.1726, 0.2531)
β_{12}	-1.312	1.755	(-4.74, 2.137)
β_{13}	2.768	1.774	(-0.7241, 6.229)
β_{14}	8.589	2.636	(3.427, 13.78)
β_{15}	-0.002693	0.008241	(-0.01889, 0.01359)
β_{16}	0.5648	1.783	(-2.954, 4.043)
β_{20}	6877.0	455.9	(5986.0, 7764.0)
β_{21}	4.318	12.06	(-19.42, 27.83)
β_{22}	175.9	194.2	(-203.3, 558.7)
β_{23}	97.9	165.7	(-228.3, 423.8)
β_{24}	-117.0	290.2	(-682.8, 454.0)
β_{25}	0.6031	0.9037	(-1.16, 2.368)
β_{26}	164.4	195.7	(-219.1, 550.4)

El coeficiente β_{16} indica la efectividad incremental del nuevo tratamiento. En este caso el coeficiente toma valor 0.5648, lo que indica que los pacientes que recibieron el tratamiento triple (d4T + ddl + IND), en condiciones de *ceteris paribus*, en media, aumentan su valoración del estado de salud 0.5648 unidades más que los pacientes que recibieron el tratamiento alternativo. Sin embargo, el intervalo de credibilidad del 95 % toma tanto valores positivos como negativos por lo que no podemos afirmar que la diferencia en efectividad entre tratamientos sea estadísticamente relevante. A partir de la distribución marginal a posteriori del coeficiente β_{16} podemos afirmar que existe una probabilidad del 62.54 % de que el tratamiento (d4T + ddl + IND) sea más efectivo que el tratamiento (d4T + 3TC + IND).

En cuanto a los costes, se observa que el tratamiento (d4T + ddl + IND)

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 117

es más costoso que su alternativa en 164.4 euros por término medio, siendo la probabilidad de que dicho tratamiento sea más costoso que el anterior de un 80.01 %. En las Figuras 3.1 y 3.2 se pueden observar las distribuciones a posteriori marginales de cada uno de los coeficientes estimados.

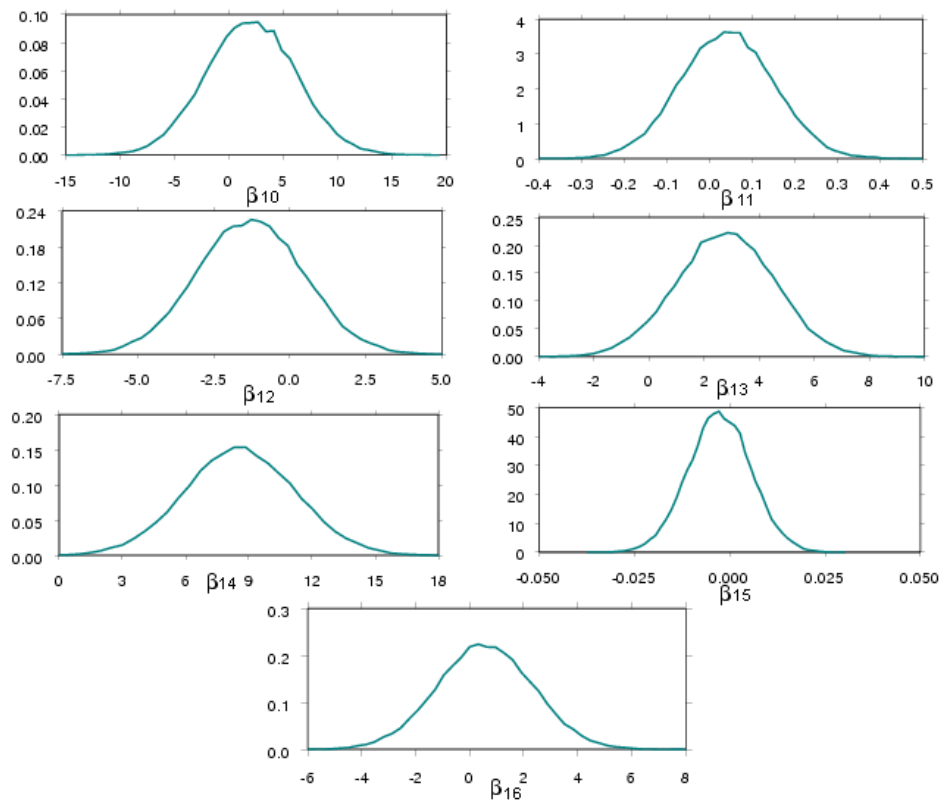


Figura 3.1: Distribución marginal a posteriori de las componentes del vector β_1 (caso continuo).

La ICER puede ser construida como el cociente entre el coste y la efectividad incremental (β_{26}/β_{16}), y estimada a través de las técnicas de simulación, siendo

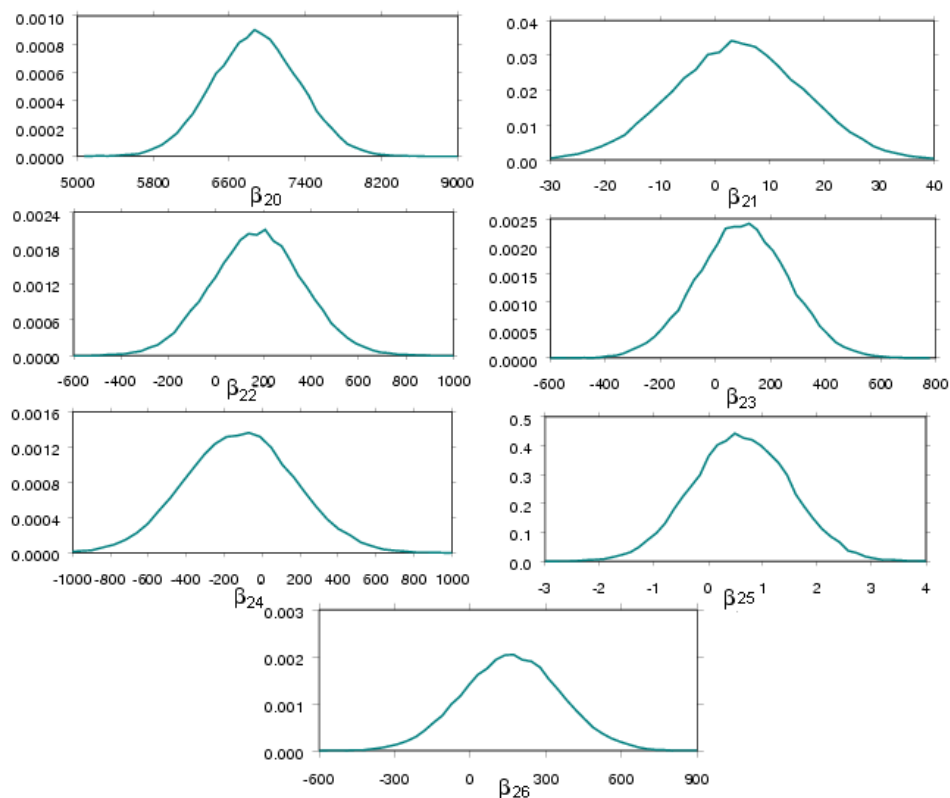


Figura 3.2: Distribución marginal a posteriori de las componentes del vector β_2 (caso continuo).

su media a posteriori 132.4. La Figura 3.3 muestra la distribución a posteriori conjunta del coste y de la efectividad incremental.

Además de la ICER, podemos obtener el valor del INB. La Figura 3.4 muestra la representación gráfica del INB estimado para cada posible valor del R_c , la curva CEAC. A partir de una disposición al pago de 292 euros, el decisor preferiría el tratamiento alternativo (d4T + ddl + IND) al tratamiento control (d4T + 3TC + IND) ya que existe una probabilidad de preferencia mayor al 50 %.

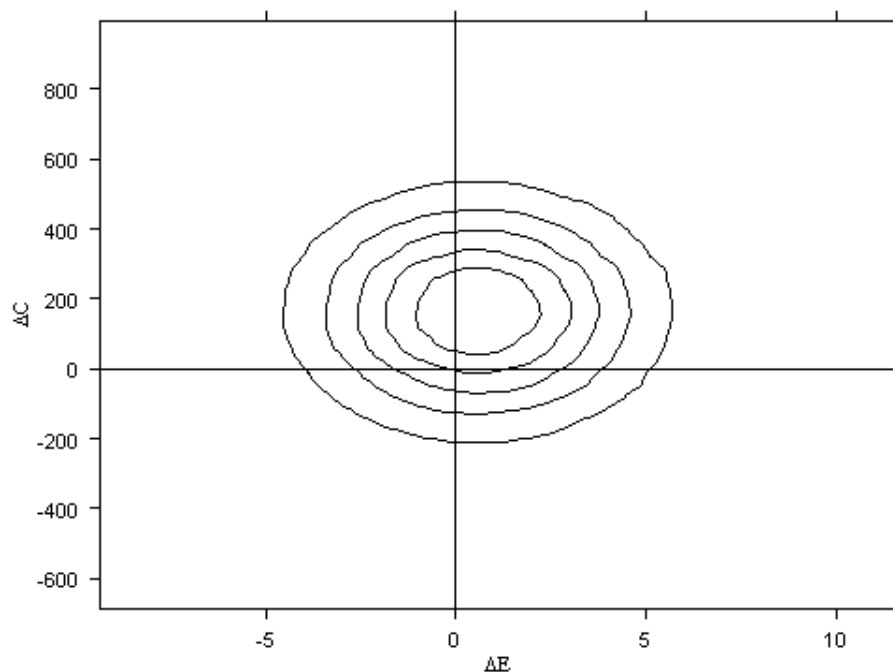


Figura 3.3: Distribución a posteriori conjunta de la efectividad y el coste incremental (caso continuo).

Efectividad binaria

A continuación mostramos la aplicación práctica del modelo que utiliza como medida de efectividad una variable binaria. Utilizando la misma base de datos que en el apartado anterior, consideraremos como medida de efectividad el porcentaje de pacientes que alcanzan niveles indetectables de carga viral.

Como se aprecia en el Cuadro 3.1, la proporción de pacientes que alcanzan niveles indetectables de carga viral es del 68 % para el tratamiento (d4T + 3TC + IND) y del 66 % para el tratamiento (d4T + ddl + IND). A continuación aplicamos el modelo de regresión logit especificado en la Sección 3.2.1, efectividad binaria, que nos permitirá conocer si las diferencias existentes entre los grupos

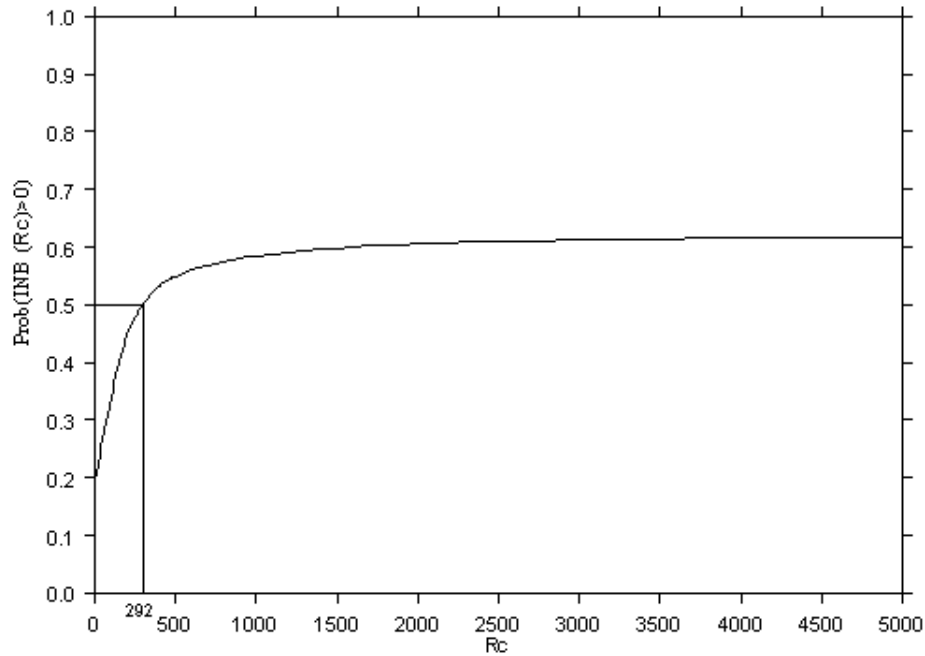


Figura 3.4: Curva de aceptabilidad coste-efectividad (caso continuo).

de tratamiento son debidas al tratamiento en sí o a otras características de los pacientes.

Al igual que en el apartado anterior partimos del supuesto de que no poseemos información a priori sobre los parámetros de interés. Con el objeto de reflejar dicha información vaga, los parámetros que definen las distribuciones a priori tomarán los siguientes valores:

$$\beta_1^p = (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \quad \text{y} \quad \beta_2^p = (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0),$$

$$S_1^p = \text{diag} (10^{-10}, 10^{-10}, 10^{-10}, 10^{-10}, 10^{-10}, 10^{-10}, 10^{-10}),$$

$$S_2^p = \text{diag} (10^{-10}, 10^{-10}, 10^{-10}, 10^{-10}, 10^{-10}, 10^{-10}, 10^{-10}),$$

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 121

$$a_2 = 0.5 \quad \text{y} \quad b_2 = 0.$$

El Cuadro 3.3 muestra algunos momentos a posteriori de los parámetros estimados para la regresión de la efectividad a través de las técnicas de simulación MCMC. Los coeficientes de la regresión correspondiente al coste son los mismos que en el apartado anterior.

Cuadro 3.3: Sumarios a posteriori e intervalos de credibilidad simétrico al 95 % (efectividad binaria).

	Media	Desviación estándar	95 % IC
β_{10}	1.851	0.6196	(0.6427, 3.029)
β_{11}	-0.01673	0.01606	(-0.04728, 0.01497)
β_{12}	-0.7062	0.2557	(-1.206, -0.2032)
β_{13}	-0.4467	0.2617	(-0.9581, 0.06831)
β_{14}	-0.9591	0.3752	(-1.691, -0.2187)
β_{15}	-0.000449	0.001312	(-0.002902, 0.002294)
β_{16}	-0.05791	0.2655	(-0.573, 0.4727)
$\exp(\beta_{16})$	0.9778	0.2663	(0.5638, 1.604)

Según los resultados, las mujeres y los pacientes con más de una enfermedad concomitante obtienen peores resultados de efectividad. Es interesante analizar el diferente efecto de las enfermedades concomitantes en función del tipo de medida de efectividad utilizada. Así, del apartado anterior se desprende que los programas aquí tratados mejoran la calidad de vida de los pacientes con enfermedades concomitantes, pudiendo atenuar el efecto de estas enfermedades. Sin embargo, la existencia de estas enfermedades supone un inconveniente en el logro del objetivo de alcanzar niveles de carga viral indetectable.

La medida usualmente empleada para la comparación de categorías en los modelos de elección discreta logit es la OR, que se obtiene como el cociente de

probabilidades relativas éxito–fracaso entre dos categorías. En relación al tipo de tratamiento recibido, un paciente que recibe el tratamiento (d4T + ddl + IND) presenta una OR de reducir la carga viral a niveles indetectables de un 97.78 % frente a un individuo con las mismas características que reciba el tratamiento (d4T + 3TC + IND). Sin embargo, existe una probabilidad del 40.94 % de que el nuevo tratamiento (d4T + ddl + IND) sea más efectivo que el primero (d4T + 3TC + IND). La Figura 3.5 muestra las distribuciones marginales a posteriori de los parámetros estimados.

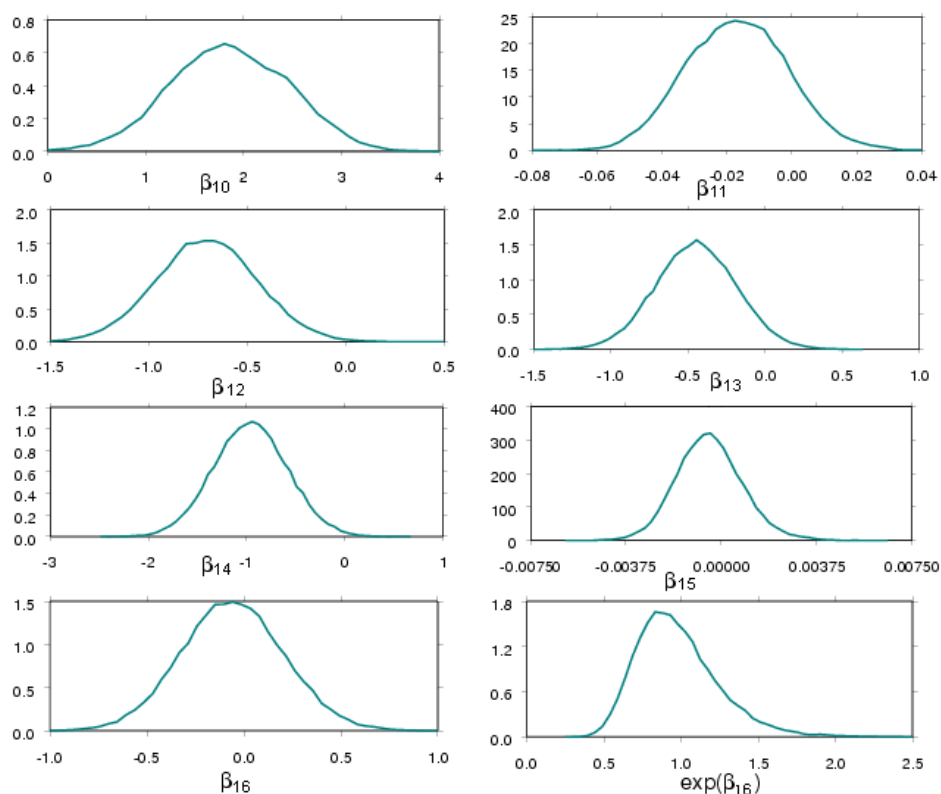


Figura 3.5: Distribución marginal a posteriori de las componentes del vector β_1 y de $\exp(\beta_{16})$ (efectividad binaria).

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 123

La medida empleada para comparar la efectividad de dos tratamientos será la odds ratio ($OR = \exp(\beta_{16})$). Valores superiores a 1 indican que la probabilidad relativa de éxito del tratamiento (d4T + ddl + IND) es superior a la del tratamiento alternativo. En esta ocasión el valor obtenido es de 0.9778, con un intervalo de credibilidad al 95 % de (0.5638, 1.604). La Figura 3.6 muestra la distribución a posteriori conjunta de la OR y del coste incremental.

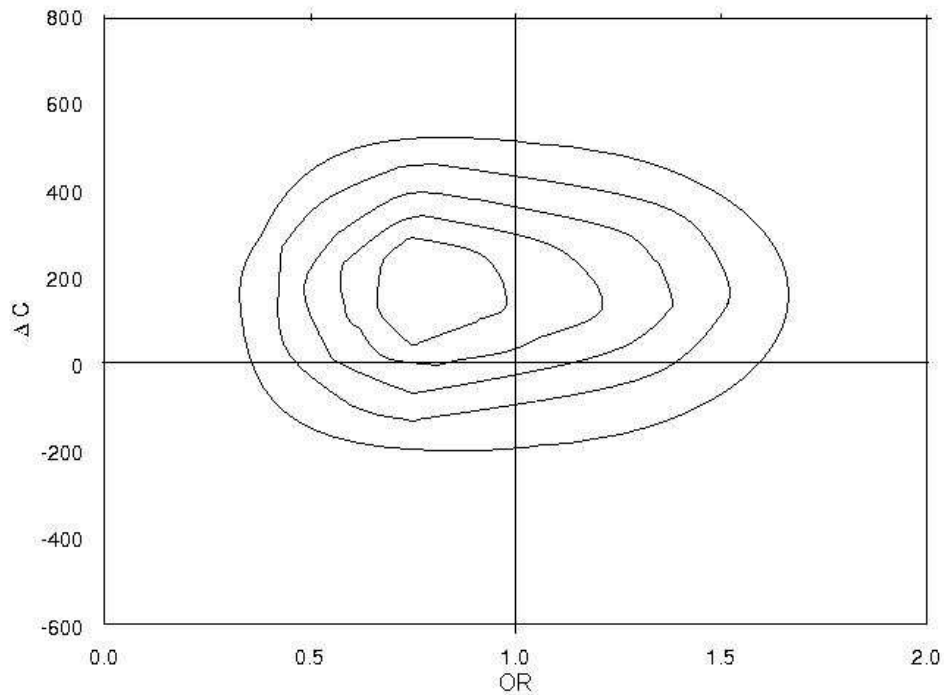


Figura 3.6: Distribución a posteriori conjunta del coste y de la OR (efectividad binaria).

La curva CEAC, Figura 3.7, debe ser definida en términos de la OR. Es decir, representaremos gráficamente la probabilidad de que el beneficio neto sea positivo

en función del coste que el decisor esté dispuesto a pagar por una odds ratio del nuevo tratamiento igual a 2.

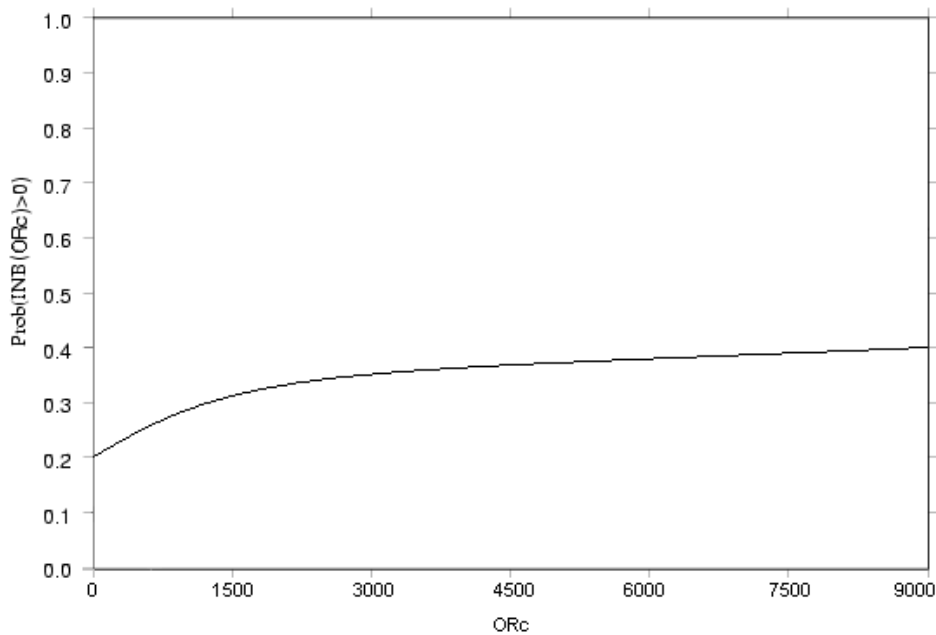


Figura 3.7: Curva de aceptabilidad coste-efectividad (efectividad binaria).

A través de la curva CEAC se puede comprobar como el nuevo tratamiento (d4T + ddl + IND) no es preferido en ningún caso al tratamiento control (d4T + 3TC + IND).

Costes asimétricos

La mayoría de los modelos estadísticos aplicados al análisis coste-efectividad asumen normalidad en la distribución generado de la efectividad y el coste (O'Hagan y Stevens, 2001b; O'Hagan *et al.*, 2001). Sin embargo, los costes habitualmente presentan un elevado grado de asimetría que deberá ser tenido

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 125

en cuenta en el análisis. En el ejemplo que estamos utilizando, base de datos COSTVIR, a pesar de poseer un tamaño muestral elevado (361 pacientes), los costes no tienen un comportamiento simétrico (ver Figura 3.8).

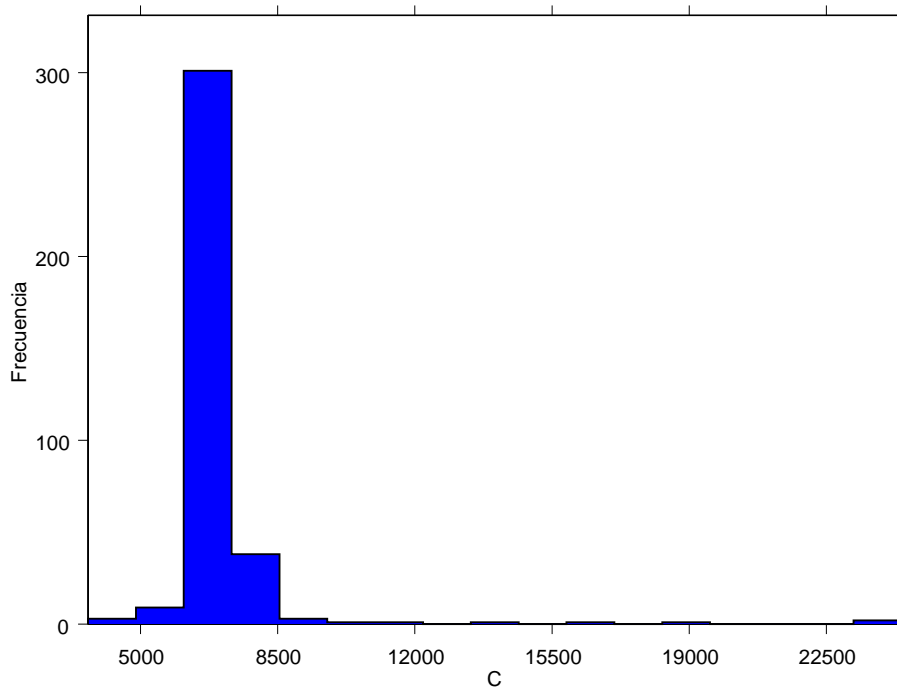


Figura 3.8: Histograma de los datos de coste de la base de datos COSTVIR.

Debido a dicha asimetría, es más apropiado trabajar con algún tipo de transformación de los costes. En particular, en este trabajo proponemos la transformación logarítmica.

Al igual que en las secciones anteriores, supondremos una distribución a priori informativa vaga. El modelo a priori utilizado será el mismo que el mostrado en el caso continuo. El Cuadro 3.4 muestra los estadísticos a posteriori de la regresión

correspondiente a los costes. El análisis de la efectividad será idéntico al expuesto en la caso continuo, empleando como medida de efectividad la mejora en la calidad de vida.

Cuadro 3.4: Sumarios a posteriori e intervalos de credibilidad simétricos al 95 % (costes asimétricos).

	Media	Desviación estándar	95 % IC
β_{20}	8.853	0.04112	(8.772, 8.933)
β_{21}	-6.789E-5	0.001086	(-0.002207, 0.002049)
β_{22}	0.007537	0.01749	(-0.0267, 0.04204)
β_{23}	0.0163	0.01754	(-0.01823, 0.05082)
β_{24}	-0.007799	0.02629	(-0.05906, 0.0439)
β_{25}	5.045E-5	8.139E-5	(-1.083E-4, 2.095E-4)
β_{26}	0.02284	0.01762	(-0.0117, 0.0576)
$\exp(\beta_{26})$	1.023	0.01803	(0.9884, 1.059)

Al igual que en el caso continuo, se estima una probabilidad del 62.54 % de que el nuevo tratamiento sea más efectivo que el tratamiento control. Esta mejora en la efectividad supone un aumento en los costes. El modelo mostrado en esta sección estima una probabilidad del 90.37 % de que el nuevo tratamiento resulte más costoso. Recordar que en el caso continuo esta probabilidad era del 80.01 %. La razón principal de esta diferencia es la existencia de valores de costes muy elevados en cuatro pacientes que recibieron el tratamiento control. El análisis de la transformación logarítmica de los costes es menos sensible a la existencia de estos valores extremos que el análisis directo de los costes. En la caso continuo se produce una sobreestimación de los costes del tratamiento control. La Figura 3.9 muestra la distribución a posteriori conjunta de la efectividad incremental y de la ratio entre costes ($\exp(\beta_{26})$). La curva CEAC se muestra en la Figura 3.10.

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 127

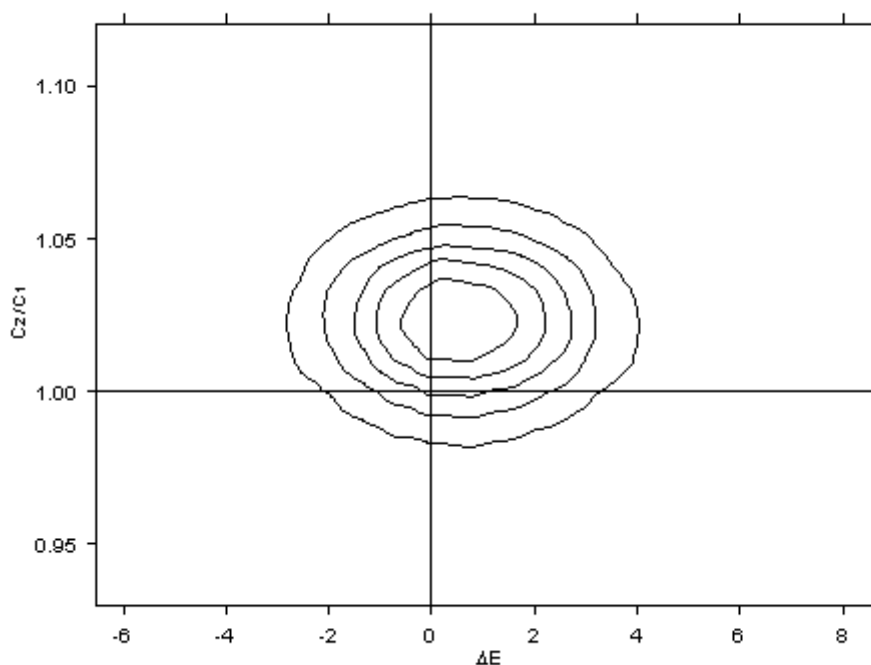


Figura 3.9: Distribución a posteriori conjunta de la efectividad incremental y de la ratio entre costes (costes asimétricos).

El valor crítico es el 0.04121. En el caso en el que el decisor esté dispuesto a aumentar los costes un 4.121 % o más por incrementar la efectividad en una unidad, el tratamiento preferido será el nuevo tratamiento (d4T + ddl + IND). Si tomamos como coste del tratamiento control su valor medio (7142.44 euros), un incremento del 4.121 % equivale a 294.36 euros. Recordemos que en el caso continuo, este valor crítico se situaba en 292 euros. Cuanto mayor sea el grado de asimetría de la distribución de costes, la divergencia entre ambos modelos será mayor.

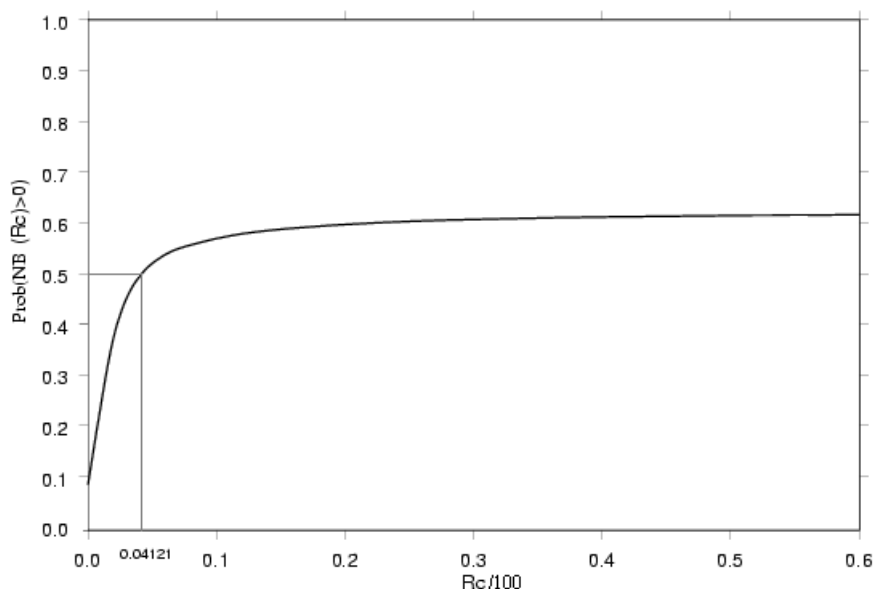


Figura 3.10: Curva de aceptabilidad coste-efectividad (costes asimétricos).

Más de dos tratamientos

En este apartado se amplía el CEA para el análisis de más de dos tecnologías. Los datos empleados en esta sección provienen del estudio COSTVIR, que compara cuatro pautas antirretrovirales. Cada una de las pautas combina tres fármacos diferentes. Los tratamientos a comparar serán el tratamiento (d4T + 3TC + IND), el tratamiento (d4T + ddl + IND), el tratamiento (AZT + 3TC + IND) y, el que tomaremos como referencia, (AZT + ddl + IND). El Apéndice I muestra una detallada explicación de los datos.

El análisis para más de dos tecnologías puede ser aplicado a cualquiera de los modelos comentados anteriormente. Como ejemplo mostraremos el caso continuo.

El Cuadro 3.1 muestra los estadísticos resumen de los tratamientos (d4T + 3TC + IND) y (d4T + ddl + IND). El Cuadro 3.5 muestra a continuación los

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 129

estadísticos de los dos tratamientos restantes.

Cuadro 3.5: Estadísticos resumen de los costes (en euros) y de la efectividad (cambio en la EVA y pacientes con carga viral en niveles indetectables).

	(AZT + 3TC + IND)		
Estadístico	Coste	Cambio en EVA	% pac. CV indetec.
Media	6239.50	4.02	0.55
Desv. Estánd.	926.46	14.29	0.50
n	$n_3 = 91$		
	(AZT + ddl + IND)		
Estadístico	Coste	Cambio en EVA	% pac. CV indetec.
Media	6282.62	2.62	0.65
Desv. Estánd.	926.46	14.29	0.50
n	$n_4 = 26$		

Al comparar 4 tecnologías debemos incluir 3 variables dicotómicas, una para cada tecnología, quedando la restante como tecnología de referencia. Incluimos las variables T_{1i} , que toma valor 1 si el paciente i recibe el tratamiento (d4T + 3TC + IND) y 0 en el resto de casos, la variable T_{2i} , correspondiente al tratamiento (d4T + ddl + IND), y por último, T_{3i} para el tratamiento (AZT + 3TC + IND). Si utilizamos las mismas variables explicativas que en el resto de secciones, el modelo lineal de la efectividad y el coste para el paciente i -ésimo quedaría:

$$\begin{aligned}
 e_i = & \beta_{10} + \beta_{11} \cdot edad_i + \beta_{12} \cdot sexo_i + \beta_{13} \cdot Ecc1_i + \beta_{14} \cdot Ecc2_i + \beta_{15} \cdot inicio_i + \\
 & + \beta_{16} \cdot T_{1i} + \beta_{17} \cdot T_{2i} + \beta_{18} \cdot T_{3i} + \epsilon_{1i}
 \end{aligned} \tag{3.2.23}$$

$$\begin{aligned}
 c_i = & \beta_{20} + \beta_{21} \cdot edad_i + \beta_{22} \cdot sexo_i + \beta_{23} \cdot Ecc1_i + \beta_{24} \cdot Ecc2_i + \beta_{25} \cdot inicio_i + \\
 & + \beta_{26} \cdot T_{1i} + \beta_{27} \cdot T_{2i} + \beta_{28} \cdot T_{3i} + \epsilon_{2i}.
 \end{aligned} \tag{3.2.24}$$

Adoptamos distribuciones a priori de los parámetros de interés difusas o desinformativas, de forma similar a la mostrada en el caso continuo, Sección 3.2.1. El Cuadro 3.6 muestra algunos estadísticos resumen de la distribución a posteriori de los parámetros de interés, estimados a través de los métodos de simulación MCMC.

Cuadro 3.6: Sumarios a posteriori e intervalos de credibilidad simétricos al 95 % (más de dos tratamientos).

	Media	Desviación estándar	95 % IC
β_{10}	1.057	4.26	(-7.189, 9.444)
β_{11}	0.02742	0.08879	(-0.1461, 0.2009)
β_{12}	-1.88	1.532	(-4.858, 1.142)
β_{13}	3.025	1.542	(0.01425, 6.049)
β_{14}	4.317	2.182	(0.04073, 8.621)
β_{15}	-0.003339	0.007905	(-0.01885, 0.01217)
β_{16}	2.047	3.039	(-3.897, 7.996)
β_{17}	2.406	3.279	(-4.042, 8.86)
β_{18}	1.091	3.303	(-5.419, 7.514)
β_{20}	6092.0	427.3	(5263.0, 6931.0)
β_{21}	2.443	8.946	(-15.24, 19.93)
β_{22}	139.7	154.0	(-159.7, 442.0)
β_{23}	201.5	154.0	(-98.48, 502.9)
β_{24}	48.52	217.7	(-376.1, 475.8)
β_{25}	0.7152	0.7852	(-0.8182, 2.258)
β_{26}	807.0	303.9	(208.5, 1405.0)
β_{27}	969.9	327.8	(322.6, 1612.0)
β_{28}	-97.96	330.9	(-747.4, 548.5)

Comenzamos analizando el modelo correspondiente a la efectividad. Los resultados de dicho modelo indican que el tratamiento (d4T + 3TC + IND) supera, en media, en 2.047 unidades de eficacia al tratamiento de referencia (AZT + ddl + IND). El tratamiento más efectivo es el tratamiento (d4T +

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 131

ddl + IND), que mejora los resultados de efectividad, en términos medios, del tratamiento (d4T + 3TC + IND) en 0.359 unidades de efectividad. La existencia de enfermedades concomitantes favorece el mayor crecimiento de la EVA del paciente, como muestran los signos positivos de los coeficientes correspondientes, siendo éstos estadísticamente relevantes.

El tratamiento más costoso es el tratamiento (d4T + ddl + IND) que supera en media al segundo tratamiento más costoso (d4T + 3TC + IND) en 162.9 euros. El tratamiento (AZT + 3TC + IND) es el menos costoso, 97.96 euros más barato que el tratamiento (AZT + ddl + IND). Al contrario que para el modelo de la efectividad, las diferencias entre los costes de cada tratamiento sí son estadísticamente relevantes.

El análisis de más de cuatro tecnologías puede realizarse a partir de la comparación de cada par. La ICER entre dos tratamientos puede ser estimada como el cociente entre el coste y la efectividad incremental. El Cuadro 3.7 muestra el coste y la efectividad incremental entre cada dos tratamientos.

Cuadro 3.7: Comparación dos a dos de las pautas de tratamiento triple antirretroviral.

	$E(\Delta C)$	$E(\Delta E)$	$E(ICER)$
(d4T+3TC+IND) vs. (d4T+ddl+IND)	-162.9	-0.359	453.760
(d4T+3TC+IND) vs. (AZT+3TC+IND)	904.96	0.956	946.611
(d4T+3TC+IND) vs. (AZT+ddl+IND)	807	2.047	394.235
(d4T+ddl+IND) vs. (AZT+3TC+IND)	1067.86	1.315	812.061
(d4T+ddl+IND) vs. (AZT+ddl+IND)	969.9	2.406	403.117
(AZT+3TC+ IND) vs. (AZT+ddl+IND)	-97.76	1.091	-89.789

La toma de decisión a partir de la tabla anterior es poco clara. Con objeto de buscar una medida óptima de decisión podemos obtener el valor del INB para

cada disponibilidad al pago R_c .

Para cada valor R_c es posible diseñar una matriz de probabilidades que permite elegir el tratamiento adecuado. Supongamos que el decisor fija el R_c en 1000 euros. A través del cálculo de la probabilidad de que el beneficio neto tome valores positivos podremos seleccionar entre tratamientos:

$$T_j \succ T_{j'} \quad \text{si} \quad \Pr(INB_{j(j')} > 0) > 0.5,$$

siendo $INB_{j(j')} = R_c \cdot (\Delta E_{j(j')}) - (\Delta C_{j(j')})$.

Cuadro 3.8: Matriz de probabilidades de elección entre tratamientos (dos a dos) ($R_c = 1000$).

$P(INB_i > 0)$	(d4T+3TC+IND)	(d4T+ddl+IND)	(AZT+3TC+IND)	(AZT+ddl+IND)
(d4T+3TC+IND)	-	0.4561	0.5095	0.6585
(d4T+ddl+IND)	0.5439	-	0.5431	0.6675
(AZT+3TC+IND)	0.4905	0.4569	-	0.6407
(AZT+ddl+IND)	0.3415	0.3325	0.3593	-

El Cuadro 3.8 permite ordenar los tratamientos para $R_c = 1000$. Así, el tratamiento menos coste-efectivo es el tratamiento (AZT + ddl + IND) ya que la probabilidad de preferir dicho tratamiento frente a cualquier otro es siempre menor a 0.5. El siguiente tratamiento menos coste-efectivo es el (AZT + 3TC + IND). De los dos tratamientos restantes resulta más coste-efectivo el tratamiento (d4T + ddl + IND), preferido con una probabilidad del 54.39% al segundo tratamiento, (d4T + 3TC + IND).

El inconveniente de este método de toma de decisión es que exige el conocimiento del valor R_c , que debe ser fijado por el decisor. Por lo tanto,

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 133

estas conclusiones solo son válidas para disposiciones al pago de 1000 euros. Sin embargo, es difícil para el decisor fijar un único R_c . Es necesario diseñar alguna medida de toma de decisión para una gran variedad de R_c . Para ello utilizamos una extensión de la denominada curva CEAC.

Podemos así calcular la curva CEAC para cada tecnología. La probabilidad de que un determinado tratamiento sea el preferido se obtendrá como la proporción de valores simulados mediante las técnicas MCMC para los que dicho tratamiento obtiene un INB positivo frente al resto de tratamientos. Obtenemos por tanto cuatro curvas CEAC (Figura 3.11). Un forma alternativa de presentar la decisión es mostrar únicamente la envolvente de las curvas anteriores, denominando a esta nueva curva como la curva de aceptabilidad coste–efectividad global (Figura 3.12).

De los cuatro tratamientos considerados, únicamente dos son susceptibles de ser coste–efectivos, los tratamientos (AZT + 3TC + IND) y (d4T + ddl + IND). El primero de ellos es el menos costoso y sería preferido para disposiciones al pago por incrementos unitarios de la efectividad (R_c) pequeños, entre $[0, 822)$ euros. En el caso en el que el decisor estuviese dispuesto a asumir un incremento del coste por unidad de efectividad mayor de 822 euros, el tratamiento preferido sería el (d4T + ddl + IND), el más efectivo.

Comparación con modelos que no incluyen covariables

En este apartado analizamos las ventajas prácticas de incorporar covariables en el análisis coste–efectividad por comparación con modelos alternativos que no las incluyen. Como se ha comentado anteriormente, los modelos de regresión son

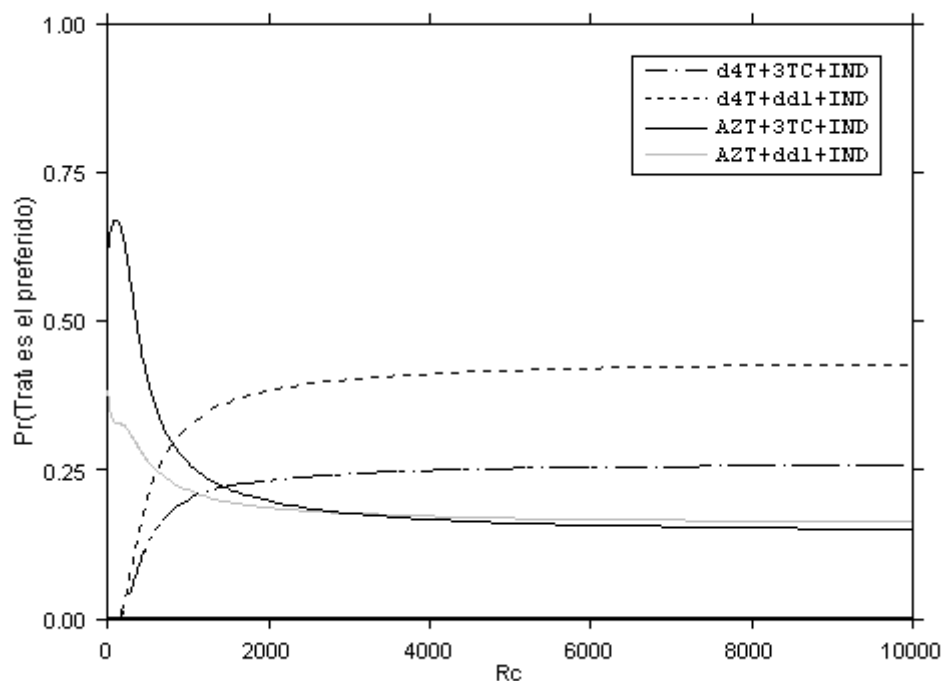


Figura 3.11: Curva de aceptabilidad coste–efectividad para cada tratamiento.

especialmente útiles si los grupos de tratamiento no son comparables. Así, si los pacientes que reciben el tratamiento alternativo muestran valores diferentes en una determinada covariable a los pacientes que reciben el tratamiento control, y se demuestra además, que dicha covariable posee poder explicativo sobre la efectividad o el coste, la comparación directa de la efectividad o el coste muestral entre grupos de tratamiento estaría claramente sesgada y las estimaciones de la efectividad o el coste incremental no serían correctas.

En este apartado tratamos casos más discutibles en los que el efecto de la inclusión de covariables no es claro. Así por ejemplo, desde un punto de vista clásico, la inclusión de covariables irrelevantes en el modelo puede reducir

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 135

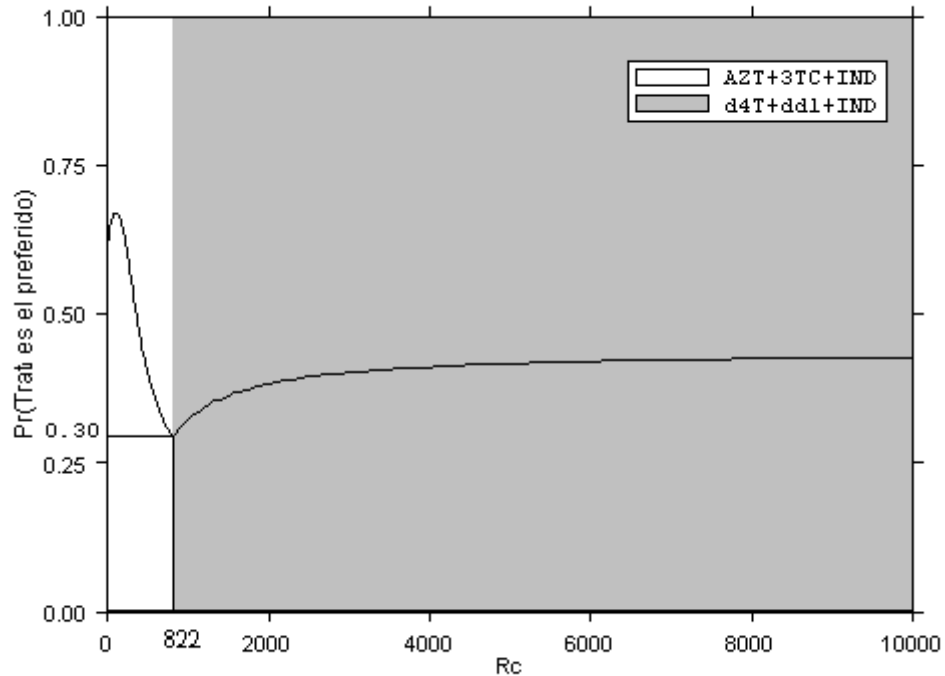


Figura 3.12: Curva de aceptabilidad coste–efectividad global.

la eficiencia de la estimación de los coeficientes de las covariables que sí son relevantes.

El efecto de la inclusión de variables no relevantes y el uso de los modelos de regresión para comparar grupos de tratamiento que no difieren en las características basales son algunos de los aspectos tratados a continuación. Para ello se han utilizado las bases de datos COSTVIR y PMM (ver más información en el Apéndice I).

Con el objeto de estudiar el efecto de la inclusión de variables en los casos mencionados, compararemos los resultados obtenidos por el modelo continuo mostrado en la Sección 3.2.2 con los obtenidos por el modelo definido por O’Hagan

et al. (2001), que no incluye covariables. Este modelo es presentado en la Sección 1.2.2.

Con el propósito de comparar los resultados obtenidos por ambos modelos, es necesario suponer la misma información a priori. En este caso se supone carencia absoluta de información previa al experimento.

La distribución a priori del proceso deberá recoger esta carencia de información inicial. El modelo propuesto por O'Hagan *et al.* (2001) supone como distribución inicial para el vector de efectividad y coste medio de cada tratamiento, $\alpha = (\alpha'_0, \alpha'_1)$, la distribución normal multivariante, es decir, $\alpha \sim \mathcal{N}(\alpha^p, S^p)$, donde S es la inversa de la matriz de varianzas-covarianzas, la matriz de precisión. Con el objeto de reflejar desinformación inicial tomaremos como valores de α^p y S^p los siguientes:

$$\alpha^p = (0, 0, 0, 0),$$

$$S_0^p = S_1^p = \begin{pmatrix} 10^{-10} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 10^{-10} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 10^{-10} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 10^{-10} \end{pmatrix}.$$

Los bajos valores de la matriz de precisión indican la falta de información inicial acerca de los parámetros del modelo.

Los cálculos han sido realizados en el programa WinBUGS. Dicha aplicación informática no permite computar distribuciones inversa de Wishart completamente desinformativas para las matrices de varianzas-covarianzas de la efectividad y el coste de cada tratamiento, Σ_0 y Σ_1 . El caso desinformativo vendría recogido por los siguientes valores de los parámetros A_j y f_j , $\forall j = 0, 1$:

$$A_0 = A_1 = 0 \quad , \quad f_0 = f_1 = 0.$$

El programa requiere distribuciones a priori propias, por lo que en nuestro ejemplo supondremos la mínima información a priori acerca de estas matrices de varianza. Formalmente fijaremos:

$$A_0 = A_1 = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$$

y $f_0 = f_1 = 2$. Los resultados serán esencialmente idénticos a los producidos bajo la especificación de distribuciones completamente desinformativas.

Estudio COSTVIR

Si queremos evaluar el poder predictivo de las covariables incluidas en un modelo de regresión, es habitual tomar como criterio para definir una variable como relevante el hecho de que el intervalo de probabilidad al 95% de su coeficiente no incluya el valor 0. Así, se puede observar en el Cuadro 3.2 como la única variable relevante en la explicación de la efectividad para el estudio COSTVIR es la variable *Ecc2*. En cuanto a los costes, ninguna de las variables explicativas incluidas en el modelo muestran relevancia estadística.

A continuación estudiamos si la inclusión de variables no relevantes supone algún perjuicio en la estimación de las variables de interés, la efectividad y el coste incremental. Para ello comparamos los resultados del modelo de regresión con un modelo alternativo que no incluye covariables. El Cuadro 3.9 muestra algunos momentos a posteriori de la efectividad y el coste medio de cada tratamiento

estimados siguiendo el modelo definido por O'Hagan *et al.* (2001).

Cuadro 3.9: Sumarios a posteriori e intervalos de credibilidad del 95 % (análisis sin covariables).

	Media	Desv. estándar	IC 95 %
ε_0	4.553	0.9359	(2.735, 6.389)
ε_1	4.93	1.467	(2.066, 7.807)
γ_0	7142.0	96.98	(6951.0, 7332.0)
γ_1	7308.0	178.9	(6958.0, 7663.0)

La probabilidad a posteriori de que $\varepsilon_1 > \varepsilon_0$, es decir, que el tratamiento combinado (d4T + ddl + IND) sea más efectivo que el tratamiento (d4T + 3TC + IND) es del 58.63%. Sin embargo, la probabilidad a posteriori de que $\gamma_1 < \gamma_0$, es decir, que el nuevo tratamiento (d4T + ddl + IND) sea más barato que el tratamiento control (d4T + 3TC + IND) es únicamente del 20.94%. Lo que se desprende de los datos anteriores es que el nuevo tratamiento mejora los resultados en términos de eficacia, cambio en EVA, a costa de incrementar los costes.

La Figura 3.13 muestra la distribución a posteriori conjunta del coste y la efectividad incremental.

La curva de aceptabilidad coste-efectividad, Figura 3.14, permite conocer la probabilidad de que el beneficio neto sea positivo para distintos valores de R_c . Si la disposición al pago por incrementar la calidad de vida es inferior a 444 euros, el tratamiento (d4T + 3TC + IND) es preferido. Por encima de dicho valor el tratamiento preferido es el (d4T + ddl + IND).

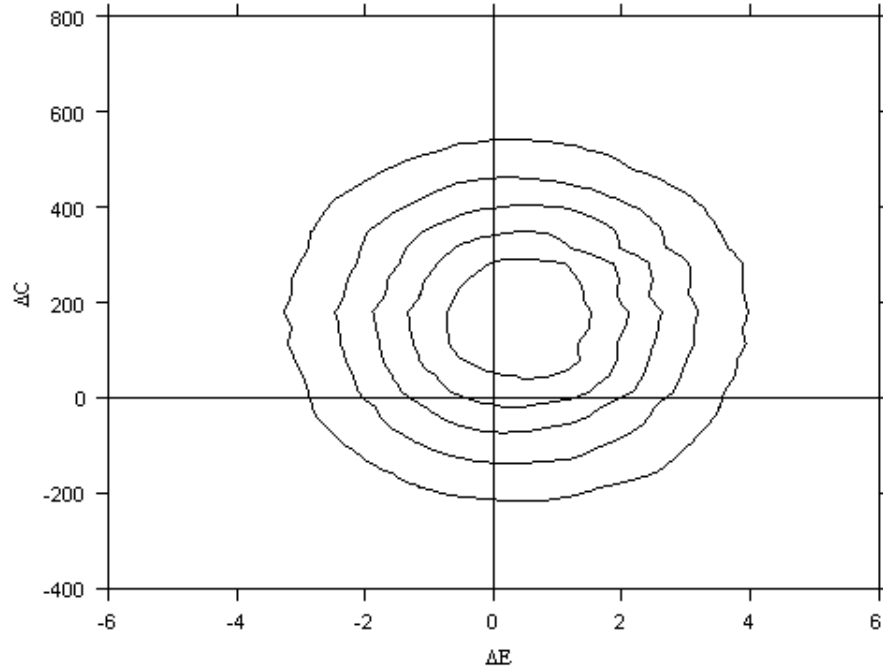


Figura 3.13: Distribución a posteriori conjunta de Δ_E y Δ_C (análisis sin covariables).

Este modelo, que no incluye características de los pacientes, asume que las características de los pacientes que han recibido el tratamiento control y la de los pacientes que han recibido el nuevo tratamiento son las mismas, o al menos que estas diferencias muestrales no influyen en el coste o la efectividad, por lo que las diferencias en estas medidas únicamente vendrán determinadas por el tratamiento aplicado.

El Cuadro 3.10 muestra las diferencias muestrales entre los grupos de tratamiento de las características de los pacientes.

Como se puede observar, las diferencias entre los grupos de tratamiento son mínimas y ésta es la razón por lo que los resultados obtenidos por el modelo sin

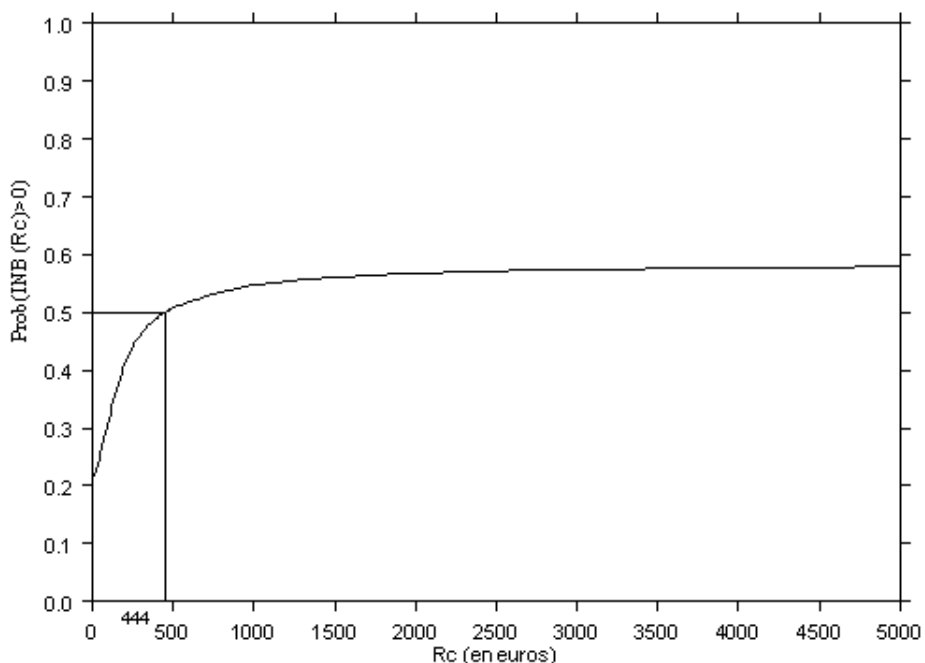


Figura 3.14: Curva de aceptabilidad coste-efectividad a posteriori (análisis sin covariables).

covariables no varían en exceso en relación a los obtenidos en el caso continuo de la Sección 3.2.2. El Cuadro 3.11 muestra la eficacia incremental (ΔE) y el coste incremental (ΔC), junto con los intervalos bayesianos al 95 %, de ambos modelos.

Al incorporar algunas características individuales de los pacientes, la estimación media de la eficacia incremental se sitúa en 0.5648 unidades, frente a las 0.3767 unidades obtenidas en el modelo sin covariables. Debemos recordar que la única variable que se muestra relevante en la explicación de la efectividad es $Ecc2$. El porcentaje que pacientes que tienen más de dos enfermedades concomitantes es superior en el grupo del tratamiento control (11.19 %) que en el

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 141

Cuadro 3.10: Características de los pacientes. Media y desviación estándar entre paréntesis.

	(d4T + 3TC + IND)	(d4T + ddl + IND)
<i>Edad</i>	35.26 (7.36)	33.95 (6.77)
<i>Sexo</i> (% mujeres)	29.10	26.88
<i>Ecc1</i> (%)	26.87	32.26
<i>Ecc2</i> (%)	11.19	7.53
<i>Inicio</i>	79.38 (92.32)	77.54 (102.19)
n	268	93

Cuadro 3.11: Comparación de resultados obtenidos por el modelo sin incluir covariables y con covariables.

Model	Sin covariables	Con covariables
ΔE	0.3767	0.5648
95% <i>IC</i>	(-3.053, 3.774)	(-2.954, 4.043)
ΔC	165.4	164.4
95% <i>IC</i>	(-230.2, 569.3)	(-219.1, 550.4)

grupo de tratamiento (d4T + ddl + IND) (7.53 %). La diferencia en el porcentaje muestral de pacientes con valor 1 en la variable *Ecc2* (3.66 %), unido al efecto medio de dicha variable en la efectividad mostrado en el Cuadro 3.2 (8.589) vendría a explicar la diferencia entre las estimaciones del modelo sin covariables y el modelo que sí las incluye.

En relación a los costes, la estimación del incremento en coste medio es de 165.4 unidades en el modelo sin covariables, y 164.4 unidades en el modelo con covariables. Es importante destacar el hecho de que la inclusión de variables no relevantes, en ningún caso supone una pérdida de precisión en la estimación del coste incremental. Cuanta más información incluyamos en el modelo, a través de la inclusión de covariables, menor será la incertidumbre, como demuestra la menor amplitud del intervalo de credibilidad para el modelo de regresión (769.5 euros en el modelo con covariables frente a 799.5 euros en el modelo que no incluye

covariables).

Las curvas CEAC también varían entre modelos (Figuras 3.4 y 3.14). Así, si observamos el valor crítico del R_c a partir del cual el tratamiento (d4T + ddl + IND) es preferido, para el modelo sin covariables el valor es de 444 euros, mientras que para el que modelo de regresión ésta se reduce a 292, debido principalmente a la mayor efectividad estimada en este segundo modelo.

En definitiva, hemos mostrado en este ejemplo cómo la inclusión de covariables en ningún caso implica una pérdida de eficiencia en la estimación de los parámetros. La inclusión variables no relevantes ayuda en la explicación de la incertidumbre de los modelos. Vázquez-Polo *et al.* (2004b) obtienen el mismo resultado a partir de datos simulados.

Estudio PMM

A continuación mostramos la aplicación del modelo continuo a la base de datos PMM (Puigdollers *et al.*, 2002). El estudio PMM compara tres tipos de programas de mantenimiento de metadona (alta intensidad, media intensidad y baja intensidad) a través de un estudio de seguimiento a un año. El Apéndice I proporciona más información acerca de este estudio.

La efectividad fue medida como el valor negativo de la variación del perfil de salud de Nottingham (NHP) durante el primer mes de tratamiento. El NHP tiene un rango de puntuaciones de 0 a 100, donde 0 es la puntuación correspondiente al mejor estado de salud imaginable, y 100 el peor.

Las características de los pacientes que han sido incluidas como explicativas de la efectividad y el coste son la edad, el sexo (1: mujer, 0: varón), el hecho de

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 143

tener estudios básicos, los años de consumo, el hecho de estar infectado por el virus VIH y el hecho de ser politoxicómano.

El Cuadro 3.12 muestra los estadísticos descriptivos de los datos. Como se puede observar, no existen diferencias notables entre los grupos de tratamiento, destacando el elevado porcentaje de politoxicómanos que reciben el programa de alta intensidad.

Cuadro 3.12: Estadísticos muestrales del coste, la efectividad y algunas características de los pacientes.

Variable	Inten. alta	Inten. media	Inten. baja	Total
Edad (de)	30.5 (6.5)	30.8 (6.3)	32.2 (7.2)	31.1 (6.7)
Sexo (% mujeres)	24.3	21.0	19.9	21.8
Estudios básicos (%)	75.4	78.9	76.9	77.1
Años consumo (sd)	10.4 (5.8)	10.5 (5.5)	9.6 (5.7)	10.2 (5.7)
VIH (%)	29.0	23.5	22.0	24.9
Politoxicómanos (%)	53.0	28.0	26.3	36.0
NHP inicial (de)	42.9 (23.6)	42.4 (25.1)	40.8 (25.7)	42.1 (24.8)
Dif–NHP (de)	19.3 (22.9)	18.3 (22.1)	15.1 (21.2)	17.6 (22.1)
Coste (de)	668.9 (394.0)	607.0 (350.4)	524.8 (295.9)	602.0 (354.5)

A igual que para el ejemplo anterior, estimamos el modelo que no incluye covariables y el que sí lo hace con el objeto de comparar los resultados. Asumiendo en ambos casos desinformación a priori, los resultados del modelo sin covariables se muestran en el Cuadro 3.13.

Como se comenta en la Sección 3.2.2, más de dos tratamientos, cuando comparamos tres tratamientos debemos buscar una medida única de toma de

Cuadro 3.13: Sumarios a posteriori e intervalos de credibilidad del 95 % (análisis sin covariables).

	Media	Desv. estándar	IC 95 %
$\varepsilon_{Inten.alta}$	19.5	1.866	(15.77, 23.23)
$\varepsilon_{Inten.media}$	18.62	1.717	(15.29, 21.98)
$\varepsilon_{Inten.baja}$	14.92	1.721	(11.5, 18.23)
$\gamma_{Inten.alta}$	739.9	28.84	(683.4, 797.3)
$\gamma_{Inten.media}$	655.1	24.58	(607.4, 703.9)
$\gamma_{Inten.baja}$	553.7	23.33	(507.9, 599.8)

decisión. Con los resultados de la tabla anterior, podemos realizar análisis coste-efectividad completos para cada par de tecnologías, pero no tendríamos una medida única de toma de decisión.

La curva CEAC para cada tratamiento permite decidir qué tratamiento es preferido para diferentes disposiciones al pago por incrementar la calidad (R_c). La Figura 3.15 muestra la curva CEAC para el modelo que no incluye covariables.

Si la disposición a pagar por mejorar la calidad de vida es baja, por debajo de 25.72 euros, el programa preferido es el que resulta menos costoso, es decir, el programa de intensidad baja. A medida que aumenta la disposición al pago, el programa preferido es aquel que resulta más efectivo. Si la disposición a pagar se sitúa entre 25.72 y 97.44 el programa preferido es el programa de intensidad media. Finalmente, si la disposición a pagar es superior a 97.44 euros se prefiere el programa de alta intensidad.

El modelo anterior no incorpora las características de los pacientes en el modelo. A continuación proponemos la incorporación de estas características con el objeto de mejorar la estimación y la precisión de los parámetros de interés. El Cuadro 3.14 ofrece los resultados.

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 145

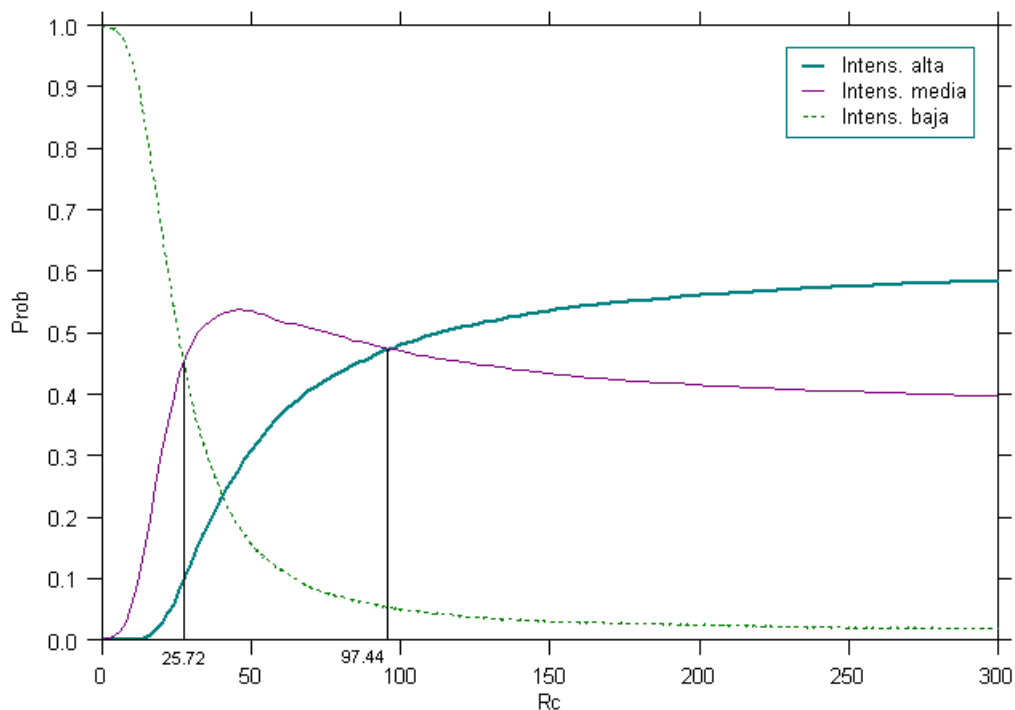


Figura 3.15: Curva de aceptabilidad coste–efectividad global (análisis sin covariables)

En este ejemplo son varias las variables que sí muestran poder predictor de la efectividad. Así, el hecho de ser mujer, tener estudios básicos y los años de consumo reducen la efectividad del tratamiento. Por el contrario, los pacientes con mayor nivel inicial de la NHP obtienen mejores resultados.

El hecho de ser politoxicómano reduce la efectividad del tratamiento pero la elevada amplitud de su intervalo de probabilidad $(-4.501, 2.614)$ no permite concluir que el efecto sea relevante.

Nuevamente, la curva CEAC global permite conocer qué programa es preferido para un rango de posibles disposiciones al pago por mejorar la escala NHP.

Cuadro 3.14: Sumarios a posteriori e intervalos de credibilidad simétricos al 95 %.

	Media	Desviación estándar	95 % IC
Constante	4.552	5.032	(-5.296, 14.32)
Edad	-0.0229	0.1593	(-0.3329, 0.2903)
Sexo	-5.679	1.956	(-9.487, -1.857)
Estudios básicos	-6.357	2.011	(-10.28, -2.369)
Años consumo	-0.401	0.1889	(-0.7742, -0.03318)
VIH	-2.518	1.979	(-6.398, 1.369)
Politoxicómanos	-0.9549	1.803	(-4.501, 2.614)
NHP inicial	0.5403	0.03469	(0.472, 0.6076)
I. alta	4.313	2.093	(0.1951, 8.423)
I. media	3.767	2.048	(-0.3218, 7.779)
Constante	496.1	91.67	(315.2, 677.2)
Edad	1.166	2.882	(-4.465, 6.818)
Sexo	52.41	35.66	(-17.08, 122.6)
Estudios básicos	16.92	36.02	(-54.73, 87.78)
Años consumo	-3.726	3.402	(-10.39, 2.903)
VIH	-14.77	36.04	(-86.02, 56.24)
Politoxicómanos	47.82	32.56	(-15.63, 112.2)
NHP inicial	0.5578	0.6289	(-0.6678, 1.785)
I. alta	174	38.66	(96.62, 249.1)
I. media	105.4	36.97	(32.63, 177.1)

Si comparamos los resultados de este modelo con los que se obtienen del modelo que no incorpora características de los pacientes, observamos cómo los valores del R_c que suponen un cambio en el programa preferido varían. Así por ejemplo, el programa de alta intensidad es coste-efectivo para disposiciones al pago superiores a 97.44 euros si no incluimos variables explicativas en el análisis. Al incluirlas, la disposición al pago mínima para aceptar el programa de alta intensidad es de 131.87 euros.

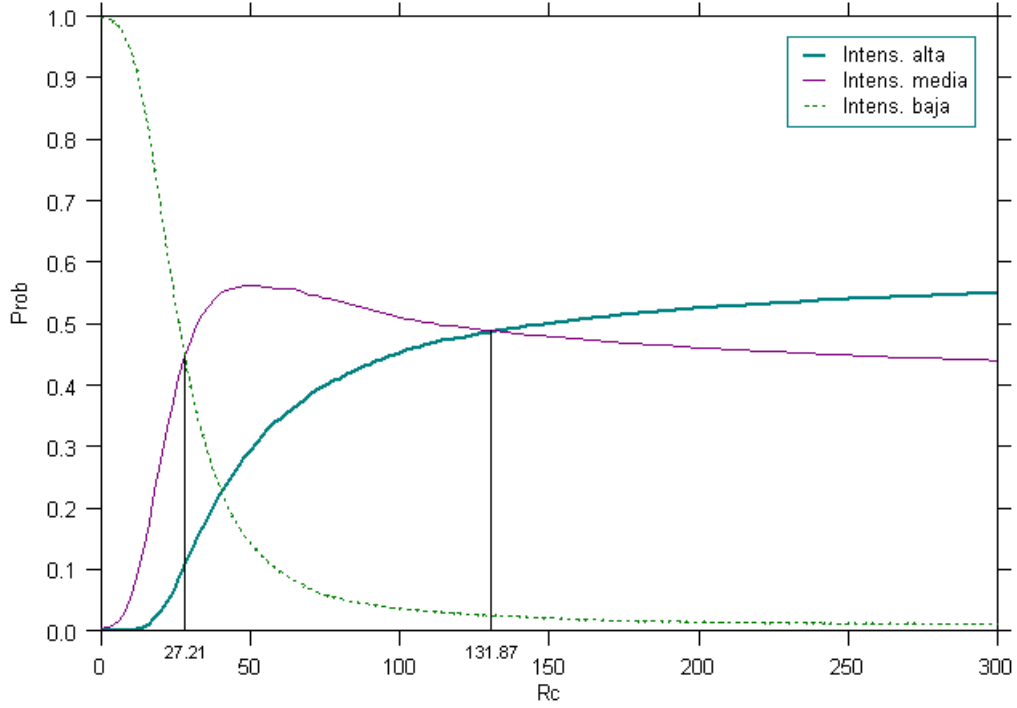


Figura 3.16: Curva de aceptabilidad coste–efectividad global (análisis con covariables).

Análisis de subgrupos

El análisis de subgrupos en los modelos de regresión puede ser realizado a partir de la introducción de interacciones entre la variable que define el subgrupo y la variable tratamiento. En este apartado mostramos la aplicación de este tipo de análisis a la base de datos COSTVIR.

El análisis de subgrupos debe ser especificado y justificado al comienzo del estudio. En el estudio COSTVIR no se definió ningún subgrupo inicialmente, por lo que el análisis de subgrupos no vendría justificado.

En esta Sección mostramos un ejemplo ilustrativo de cómo debería realizarse el

análisis si se hubiese definido la existencia de subgrupos. Considerando el modelo continuo definido en la Sección 3.2.2, tomamos como ejemplo de subgrupo el sexo de los pacientes.

El análisis de subgrupos quedaría definido a partir de la introducción de interacciones entre el subgrupo y el tratamiento en las Ecuaciones (3.2.1)–(3.2.2).

El modelo quedaría:

$$e_i = \beta_{10} + \beta_{11} \cdot edad_i + \beta_{12} \cdot sexo_i + \beta_{13} \cdot Ecc1_i + \beta_{14} \cdot Ecc2_i + \\ + \beta_{15} \cdot inicio_i + \beta_{16} \cdot trat_i + \beta_{17} \cdot sexo_i \cdot trat_i + \epsilon_{1i} \quad (3.2.25)$$

$$c_i = \beta_{20} + \beta_{21} \cdot edad_i + \beta_{22} \cdot sexo_i + \beta_{23} \cdot Ecc1_i + \beta_{24} \cdot Ecc2_i + \\ + \beta_{25} \cdot inicio_i + \beta_{26} \cdot trat_i + \beta_{27} \cdot sexo_i \cdot trat_i + \epsilon_{2i}. \quad (3.2.26)$$

Continuamos asumiendo carencia de información inicial acerca de los parámetros de interés. Como comentamos anteriormente, el análisis de subgrupos debe venir especificado al inicio del estudio, lo que correspondería con la incorporación de información a priori acerca del coeficiente de la interacción. En nuestro ejemplo particular no se definió subgrupo alguno por lo que el análisis que mostramos aquí es únicamente ilustrativo y exploratorio. Los resultados se muestran en el Cuadro 3.15.

La efectividad incremental estimada para los varones es de -1.1309 unidades, con un intervalo de probabilidad al 95 % de (-5.397, 2.71). En cambio, la efectividad incremental para las mujeres, obtenida como la suma de los

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 149

Cuadro 3.15: Sumarios a posteriori e intervalos de credibilidad simétricos al 95 % (análisis de subgrupos).

	Media	Desviación estándar	95 % IC
β_{10}	2.251	4.198	(-6.014, 10.41)
β_{11}	0.0465	0.1103	(-0.1691, 0.2627)
β_{12}	-2.974	1.989	(-6.857, 0.95)
β_{13}	2.801	1.767	(-0.6592, 6.254)
β_{14}	8.49	2.647	(3.328, 13.68)
β_{15}	-0.002281	0.008298	(-0.0187, 0.01416)
β_{16}	-1.309	2.087	(-5.397, 2.71)
β_{17}	6.808	3.929	(-0.8567, 14.64)
β_{20}	6904	449.7	(6031, 7790)
β_{21}	4.724	11.9	(-18.55, 28.21)
β_{22}	30.11	220.4	(-402.1, 459)
β_{23}	99.1	164.7	(-225.6, 417.9)
β_{24}	-122.3	287.6	(-689.3, 445.4)
β_{25}	0.6303	0.9065	(-1.143, 2.379)
β_{26}	10.23	231.4	(-454.2, 462.2)
β_{27}	575.7	437.1	(-277.9, 1434)

coeficientes β_{16} y β_{17} , se estima en 5.499, con un intervalo de probabilidad al 95 % de (-1.046, 12.17).

En relación a los costes, el coste incremental para los varones de 10.23, con un intervalo de probabilidad al 95 % de (-454.2, 462.2). En cambio, para las mujeres el coste incremental es de 586.0, (-136.3, 1311.0).

Se observa así que existen importantes diferencias en los efectos del tratamiento en función del sexo del paciente. Las Figuras 3.17 y 3.18 muestran los planos coste–efectividad en función de género del paciente.

Además del plano coste–efectividad podemos mostrar las curvas CEAC diferenciadas por género (Figura 3.19 y Figura 3.20).

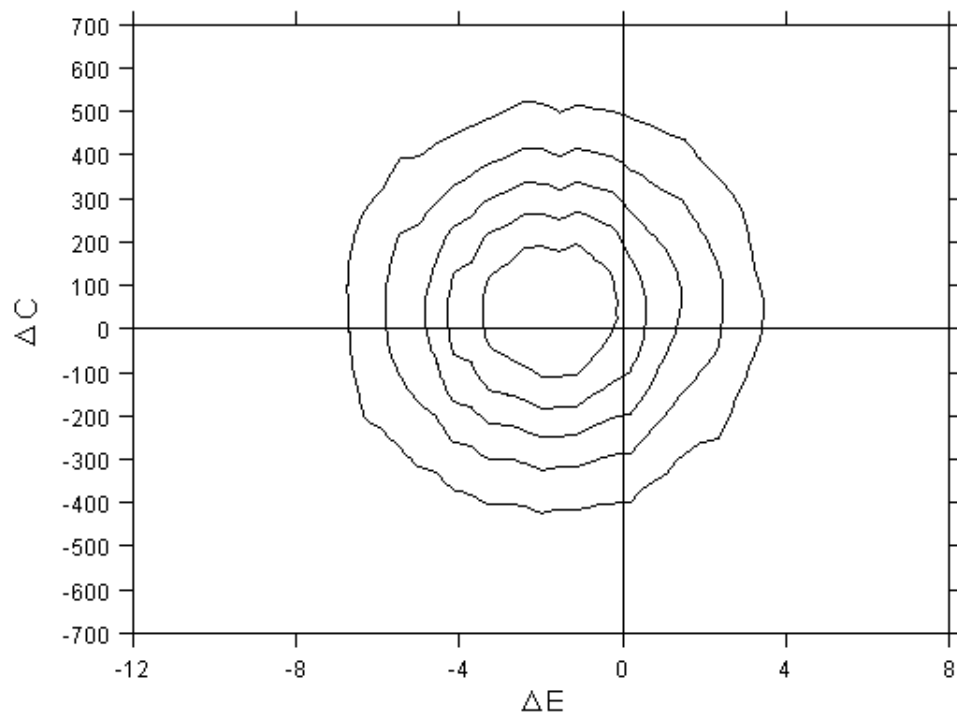


Figura 3.17: Distribución a posteriori conjunta de la efectividad y el coste incremental (hombre).

Como se observa en las figuras, se obtienen resultados diferentes entre según el género de los pacientes. Así, el análisis de los hombres concluye que el tratamiento (d4T + 3TC + IND) es siempre preferido al tratamiento (d4T + ddl + IND). En cambio, el análisis para las mujeres concluye que si la disposición al pago es superior a 153.45, el tratamiento preferido es el (d4T + ddl + IND).

3.2.3. Incorporación de información a priori

Una de las ventajas a destacar del análisis bayesiano es la posibilidad de incorporar información anterior a los datos en el análisis final. De esta forma, las conclusiones sobre los parámetros de interés se obtendrán a partir del compromiso

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 151

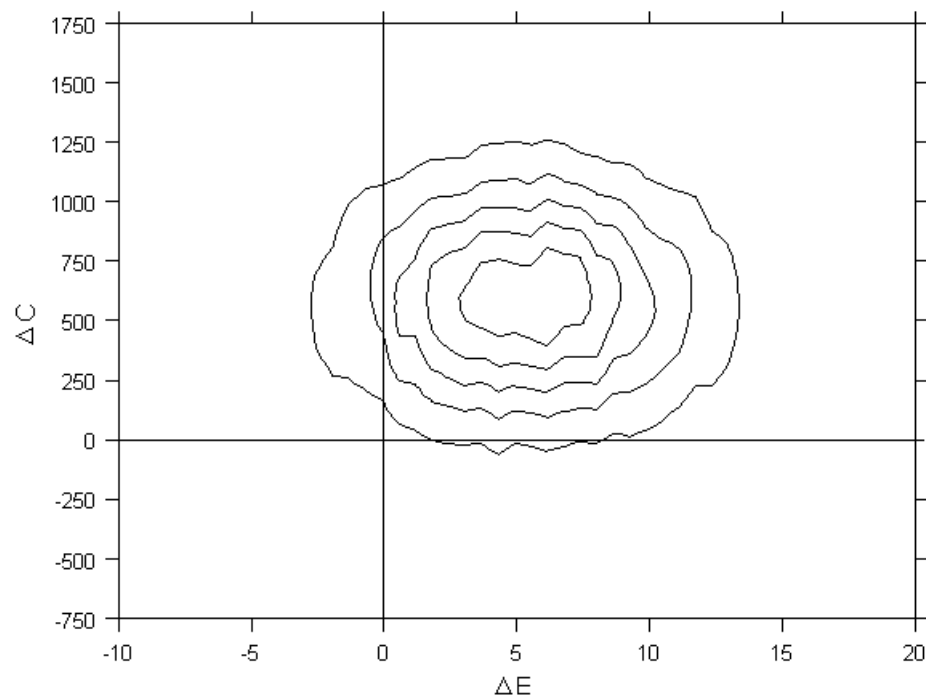


Figura 3.18: Distribución a posteriori conjunta de la efectividad y el coste incremental (mujer)

alcanzado entre la información a priori y los datos, vía Teorema de Bayes.

En esta Sección mostramos a partir de un caso práctico el método de elicitación propio para cada uno de los modelos señalados en las secciones anteriores.

El caso continuo

Siguiendo el modelo descrito en la Sección 3.2.2, el caso continuo, para realizar un análisis bayesiano informativo debemos especificar las distribuciones a priori de los parámetros de interés. En este análisis, el proceso de elicitación es sencillo debido a que la interpretación de los coeficientes del modelo de regresión (efecto

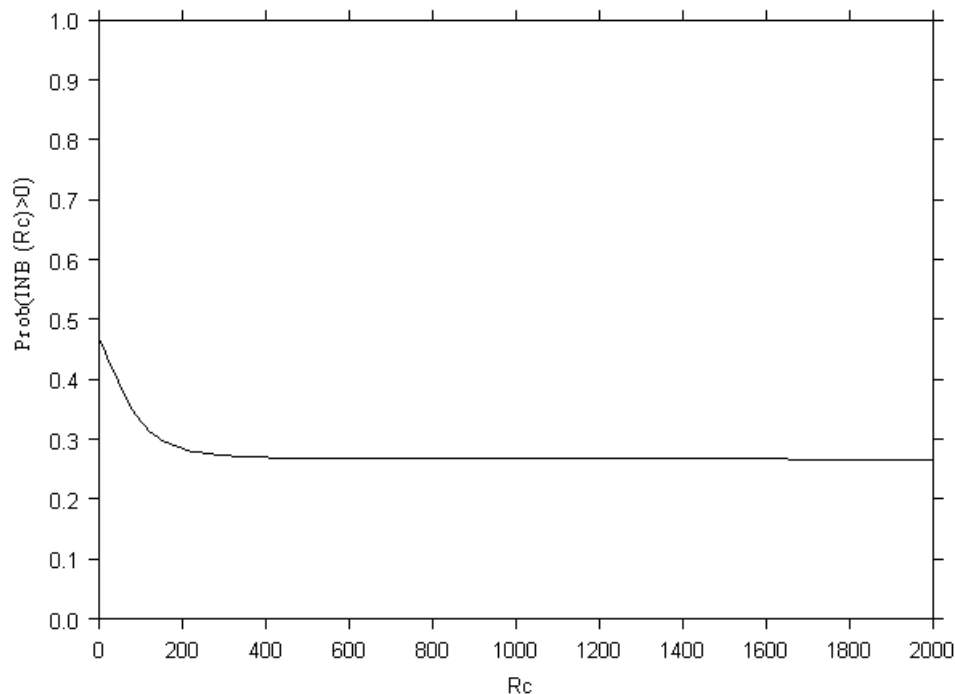


Figura 3.19: Curva de aceptabilidad coste-efectividad (hombre).

marginal de una determinada covariable sobre la efectividad o el coste) es natural. Además, la distribución a priori utilizada para los coeficientes del modelo de regresión es la distribución normal, que está perfectamente definida si se conoce la media y la precisión.

La distribución conjunta del vector de coeficientes β_1 y β_2 del modelo de efectividad y coste, respectivamente, permite cierta correlación entre las componentes del vector. En nuestro ejemplo, y por razones de simplicidad, preferimos asumir independencia a priori entre los coeficientes, estimando dicha correlación a partir de la información suministrada por los datos.

Debido a la dificultad de obtener información a priori sobre la precisión del término de perturbación, se asume una distribución a priori difusa para los

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 153

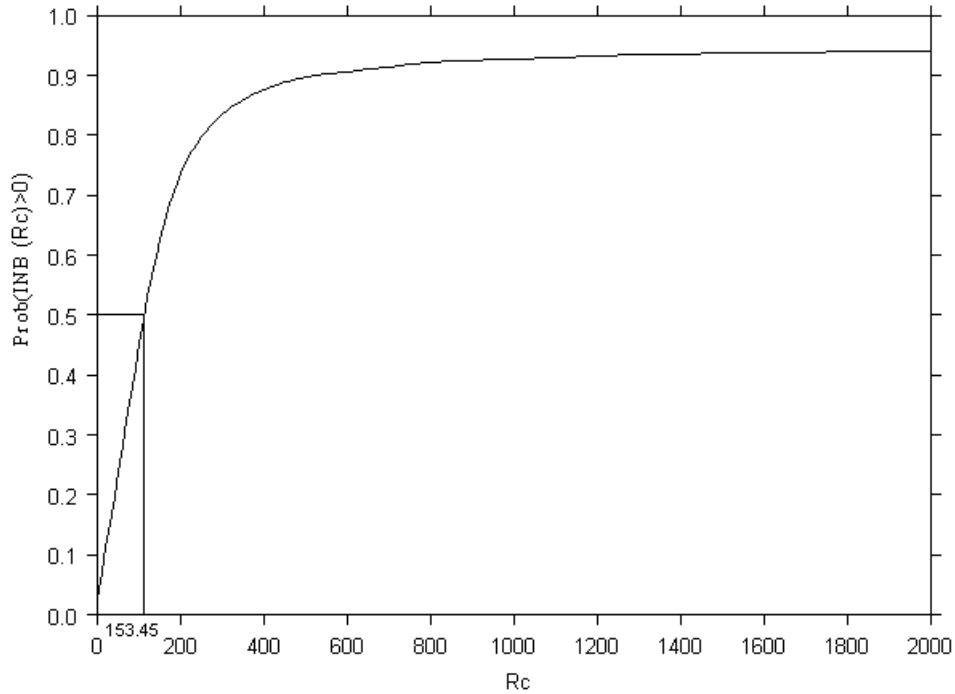


Figura 3.20: Curva de aceptabilidad coste–efectividad (mujer).

términos de precisión τ_1 y τ_2 .

El estudio del que se obtienen los datos, estudio COSTVIR, fue realizado en el año 1999 por lo que la información que utilizaremos en este apartado, obtenida con posterioridad a la finalización del estudio, no es propiamente una información a priori, pero puede ser útil para nuestros propósitos ilustrativos.

La información fue obtenida de los autores del estudio original y refleja las hipótesis iniciales a partir de las cuales se diseñó la prueba clínica. Los expertos afirman que en el momento del inicio del estudio no esperaban diferencias en la efectividad de los pacientes debido a la edad o al género. Sin embargo, sí se esperan mayores mejoras en la calidad de vida de los pacientes con enfermedades

concomitantes y en aquellos con menos años de padecimiento de la enfermedad. Se esperaba además que el tratamiento (d4T + ddl +IND) fuese en media más efectivo que el tratamiento (d4T + 3TC + IND), aunque no se aseguraba que las diferencias fuesen estadísticamente relevantes.

En relación a los costes, se esperaba que la edad, el hecho de ser mujer y los meses de enfermedad incrementasen los costes de las terapias estudiadas. Los expertos también esperaban costes mayores en el tratamiento (d4T + ddl + IND).

En el proceso de elicitación se preguntó la media y el intervalo de probabilidad al 95 % de los diferentes coeficientes de los modelos de regresión. A partir de esta información se obtienen las distribuciones a priori normales para los parámetros de interés. La estructura a priori definida en la Expresiones (3.2.4)–(3.2.5) quedaría por tanto definida por los valores:

$$\beta_1^p = (0, 0, 0, 5, 10, -0.5, 2), S_1^p = \text{diag}(10^{10}, 1, 1, 0.16, 0.16, 100, 0.4444),$$

$$\beta_2^p = (0, 10, 200, 0, 0, 5, 200), S_2^p = \text{diag}(10^{-10}, 0.04, 0.0004, 0.0016, 0.0016, 0.16, 0.0004),$$

$$a_1 = 0.5, b_1 = 0, a_2 = 0.5 \text{ y } b_2 = 0.$$

De igual forma que en el resto de modelos, la distribución a posteriori es simulada a través de los métodos MCMC, usando para ello el programa WinBUGS (Spiegelhalter *et al.*, 2000b). El Apéndice II muestra los códigos correspondientes a todos los modelos presentados en este Capítulo.

El Cuadro 3.16 muestra la estimación de los parámetros a posteriori.

Comenzamos analizando el modelo que explica la efectividad. Los coeficientes correspondientes a la edad y el género (β_{11} y β_{12}) incluyen el valor 0 en su intervalo de probabilidad o credibilidad, mostrando que dichas variables no influyen de manera relevante en la efectividad. La existencia de enfermedades concomitantes

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 155

Cuadro 3.16: Sumarios a posteriori e intervalos de probabilidad al 95 % (caso continuo, modelo informativo).

	Media	Desviación estándar	95 % CI
β_{10}	0.9514	3.9213	(-6.6991, 8.6842)
β_{11}	0.05458	0.1072	(-0.1549, 0.2629)
β_{12}	-0.3023	0.8701	(-2.0084, 1.3882)
β_{13}	3.5431	1.4382	(0.7186, 6.3673)
β_{14}	9.5387	1.7963	(6.0183, 13.0518)
β_{15}	-0.005698	0.008184	(-0.02176, 0.01038)
β_{16}	1.4080	1.1471	(-0.8494, 3.6707)
β_{20}	6673.4	194.9	(6287.3, 7052.7)
β_{21}	9.1532	4.6151	(0.0483, 18.2076)
β_{22}	199.31	48.36	(103.84, 293.35)
β_{23}	2.4683	24.7677	(-46.2720, 50.9167)
β_{24}	-1.0110	24.9816	(-49.7648, 48.3937)
β_{25}	1.0614	0.8412	(-0.5928, 2.7221)
β_{26}	198.80	48.56	(103.39, 293.91)

favorece un mayor incremento en la VAS, como muestra el signo positivo de sus coeficientes β_{13} y β_{14} . Los meses transcurridos desde el comienzo de la enfermedad al momento del inicio de la prueba tampoco se muestra relevante en la explicación de mejora en calidad autopercebida.

El coeficiente β_{16} corresponde a la efectividad incremental del nuevo tratamiento. La media del coeficiente estimado es 1.4080, lo que indica que un paciente que recibe el tratamiento (d4T + ddl + IND) logra un incremento en calidad de vida 1.4080 unidades mayor que un paciente con las mismas características que recibe el tratamiento (d4T + 3TC + IND). Sin embargo, el intervalo de probabilidad al 95 % incluye tanto valores positivos como negativos, por lo que no podemos afirmar que las diferencias entre ambos tratamientos

sean estadísticamente relevantes. De la distribución marginal a posteriori del coeficiente β_{16} se puede calcular una probabilidad del 88.84% de que el tratamiento (d4T + ddl + IND) sea más efectivo que el tratamiento (d4T + 3TC + IND).

Con respecto a los costes, el tratamiento (d4 + ddl + IND) es más costoso que el tratamiento (d4T + 3TC + IND), siendo el coste incremental medio estimado de 198.80 euros, con un intervalo de probabilidad de (103.39, 293.91).

La ICER se calcula como el cociente de dos variables aleatorias, el coste incremental y la efectividad incremental (β_{26}/β_{16}). En nuestro análisis, la ICER media estimada es 290.21. La Figura 3.21 muestra la distribución a posteriori conjunta de la efectividad y el coste incremental.

Como medida de toma de decisión, además de la ICER, obtenemos el valor el INB. La Figura 3.22 muestra la probabilidad de que el INB sea positivo para un rango posible de valores de R_c , es decir, la curva CEAC.

La Figura 3.22 muestra como para una disposición al pago por incrementar el VAS mayor de 141.89 euros, el tratamiento preferido sería (d4T + 3TC + IND).

Efectividad binaria

Consideremos ahora la posibilidad de que la efectividad venga medida a través de una variable binaria, en nuestro ejemplo, el porcentaje de pacientes que alcanzan al final del tratamiento niveles de carga viral indetectable.

El análisis bayesiano permite incluir información acerca de los valores de los coeficientes del modelo logit. En particular, se considera una distribución

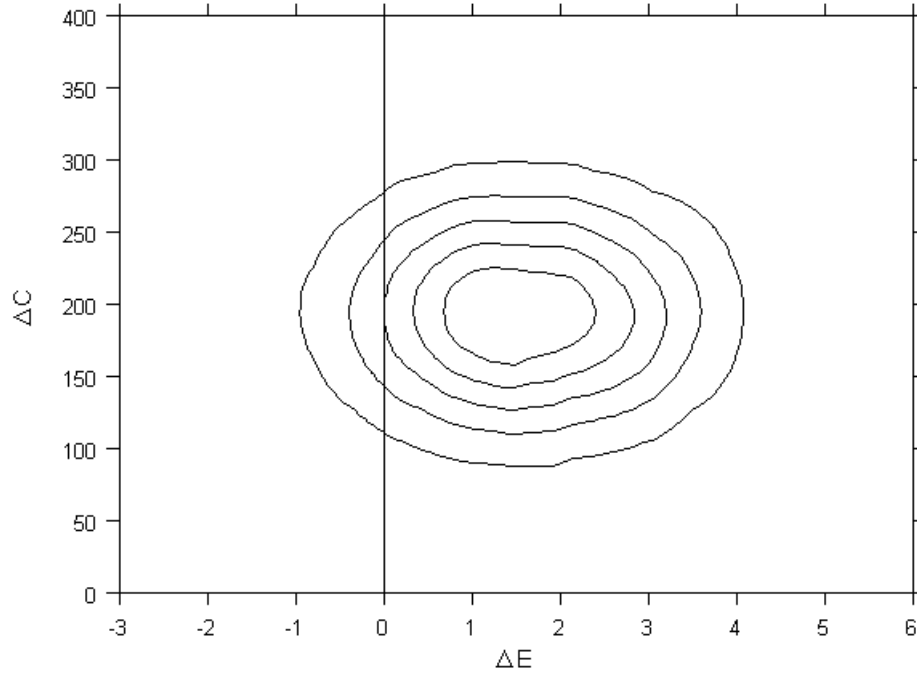


Figura 3.21: Distribución a posteriori conjunta de la efectividad y el coste incremental (caso continuo, modelo informativo).

normal multivariante para el vector β_1 , como se muestra en la Ecuación (3.2.10). Sin embargo, dichos coeficientes no tienen una interpretación natural, lo que dificulta el proceso de elicitación. Por esta razón, preferimos realizar el proceso de incorporación de información a priori a partir de una medida que sí pueda ser interpretada por los expertos, la odds ratio. Nuevamente, bajo el supuesto de independencia a priori de los coeficientes del vector β_1 , cada coeficiente β_{1v} sigue una distribución normal. De esta forma, es posible elicitar la media y la varianza a priori de los coeficientes β_{1v} sabiendo que:

$$\beta_{1v} \sim \mathcal{N}(\beta_{1v}^p, S_{1v,v}^p) \iff OR_v = \exp(\beta_{1v}) \sim \log\text{-}\mathcal{N}(OR_v^p, S_{OR_v,v}^p), \quad (3.2.27)$$

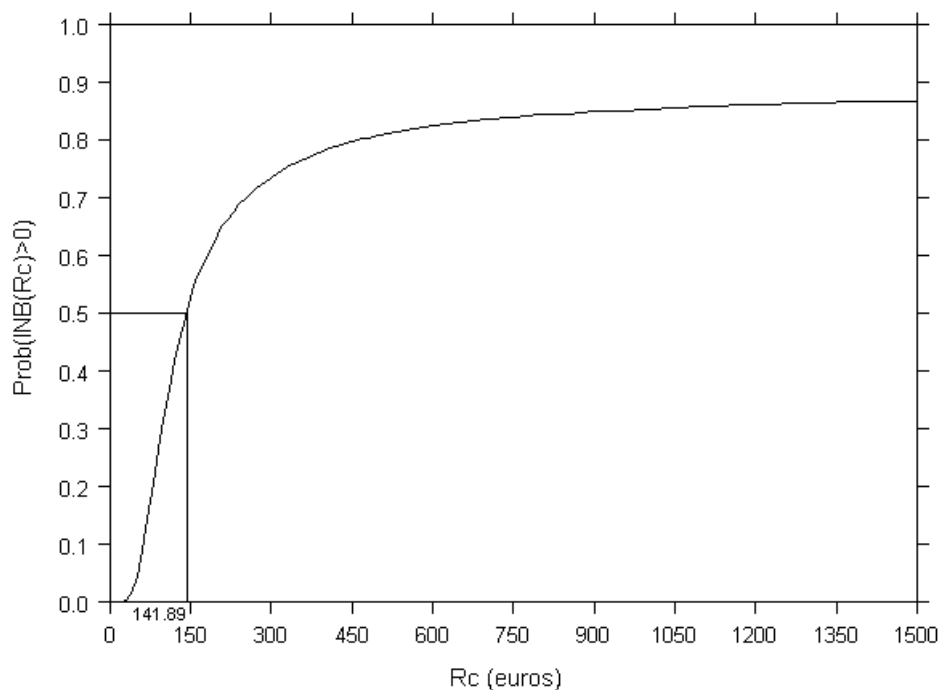


Figura 3.22: Curva de aceptabilidad coste-efectividad (caso continuo, modelo informativo).

donde

$$E[OR_v] = OR_v^p = \exp(\beta_{1v}^p + S_{1v,v}^{-1}/2)$$

$$\text{y } \text{Var}[OR_v] = S_{OR_v,v}^{-1} = \left(\exp(2 \cdot \beta_{1v}^p + S_{1v,v}^{-1}) \right) \cdot (\exp(S_{1v,v}^{-1}) - 1).$$

Así, los expertos son preguntados por sus creencias a priori acerca de la media y varianza de la odds ratio para cada covariable. Resolviendo el sistema de ecuaciones anterior podemos obtener los parámetros de la información a priori del vector β_1 .

Los datos del estudio *COSTVIR* pueden ser utilizados para mostrar una aplicación práctica del proceso de elicitación. La medida de efectividad utilizada será la proporción de pacientes que alcanzaron niveles indetectables de carga viral.

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 159

La Sección 3.2.2, efectividad binaria, muestra la aplicación bajo el supuesto de carencia de información a priori.

Al comienzo del estudio, los expertos esperaban menores probabilidades de alcanzar niveles de carga viral indetectables en las mujeres (odds ratio de 0.8), en los pacientes con enfermedades concomitantes (odds ratio de 0.7 y 0.5 para *Ecc1* y *Ecc2*) y para cada aquellos pacientes con un periodo mayor de padecimiento de la enfermedad (odds ratio de 0.8). Ante la carencia de estudios anteriores los expertos no asumen información a priori alguna en el efecto de los tratamientos comparados en el coste. La varianza a priori para cada odds ratio informativa es 0.01.

$$\beta_1^p = (0, 0, -0.2301, -0.3667, -0.7124, -0.2301, 0) \quad \text{y}$$

$$S_1^p = \text{diag}(10^{-10}, 10^{-10}, 64.935, 50, 25.974, 64.935, 10^{-10}).$$

El Cuadro 3.17 muestra los momentos a posteriori de los parámetros de la ecuación de la efectividad.

La OR ha sido usualmente empleada para comparar categorías en un modelo de elección discreta logit. En relación al tipo de tratamiento recibido, un paciente que recibe el tratamiento (d4T + ddl + IND) tiene una odds ratio de reducir la carga viral a niveles indetectables de un 99.68 % con respecto a otro paciente con las mismas características que recibe el tratamiento (d4T + 3TC + IND). A partir de la distribución marginal de la odds ratio se obtiene una probabilidad del 44.69 % de que el tratamiento (d4T + ddl + IND) sea más efectivo que el tratamiento de referencia (d4T + 3TC + IND).

No se muestran los coeficientes correspondientes al modelo de costes al ser

Cuadro 3.17: Sumarios a posteriori e intervalos de probabilidad al 95 % (efectividad binaria, modelo informativo).

	Media	Desviación estándar	95 % CI
β_{10}	1.5281	0.6020	(0.3998, 2.7534)
β_{11}	-0.0127	0.0162	(-0.0454, 0.0181)
β_{12}	-0.3174	0.1109	(-0.5359, -0.0972)
β_{13}	-0.3728	0.1244	(-0.6102, -0.1276)
β_{14}	-0.7451	0.1709	(-1.0760, -0.4078)
β_{15}	-0.000402	0.001304	(-0.002807, 0.002327)
β_{16}	-0.0367	0.2589	(-0.5392, 0.4722)
$\exp(\beta_{16})$	0.9968	0.2631	(0.5832, 1.6041)
Δp	-0.002285	0.014085	(-0.030341, 0.024540)

idénticos a los del apartado anterior.

Debido a las dificultades producidas por el uso de la OR como medida de toma de decisión, se estima también la diferencia en la probabilidad de éxito entre tratamientos. El incremento medio estimado entre el tratamiento (d4T + ddl + IND) y el tratamiento (d4T + 3TC + IND) es de -0.2285 %, con un intervalo de probabilidad bayesiano del 95 % de (-3.034 %, 2.454 %), mostrando la poca relevancia del tipo de tratamiento en los resultados finales de efectividad.

La Figura 3.23 muestra la distribución a posteriori conjunta del incremento en la probabilidad de éxito y el incremento en costes.

La curva CEAC se muestra en la Figura 3.24. De la curva CEAC se extrae la conclusión de que el tratamiento (d4T + ddl + IND) no es preferido en ningún caso al tratamiento de referencia (d4T + 3TC + IND).

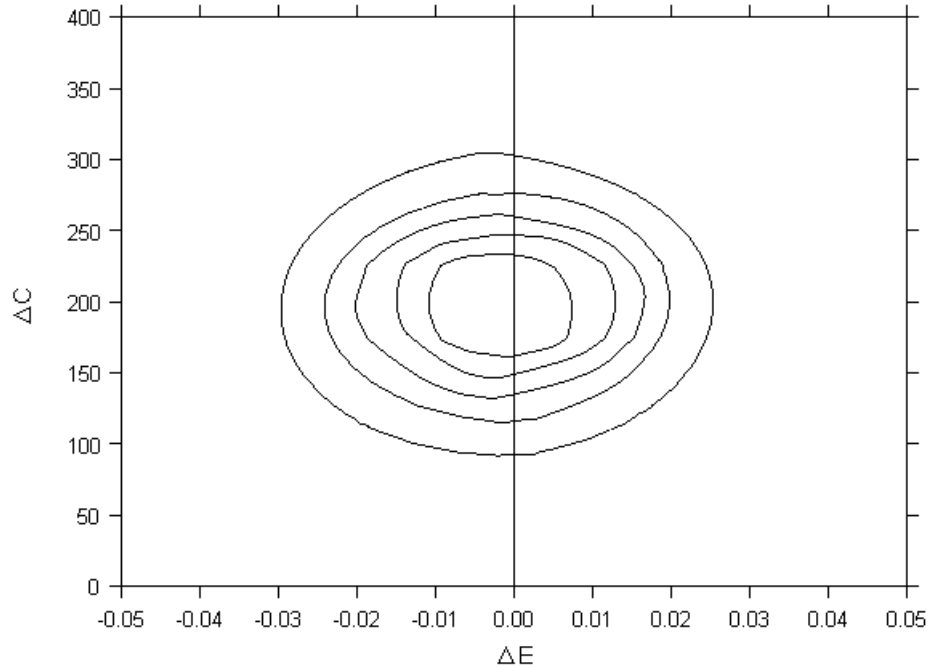


Figura 3.23: Distribución a posteriori conjunta del incremento en la probabilidad de éxito y el incremento en los costes (efectividad binaria, modelo informativo).

Costes asimétricos

En esta Sección mostramos el desarrollo de un análisis bayesiano completo, incorporando información a priori, siguiendo el modelo presentado en la Sección 3.2.1, costes asimétricos. Centraremos el análisis en la ecuación correspondiente al coste. La incorporación de información a priori para el modelo que define la efectividad será idéntico al mostrado en la Sección 3.2.3, caso continuo.

La distribución a priori propuesta para los coeficientes del modelo correspondiente al coste, β_2 , es la distribución normal. Sin embargo, los coeficientes del modelo log–normal no tienen una interpretación natural. Por ello debemos diseñar un procedimiento de elicitación que permita incorporar

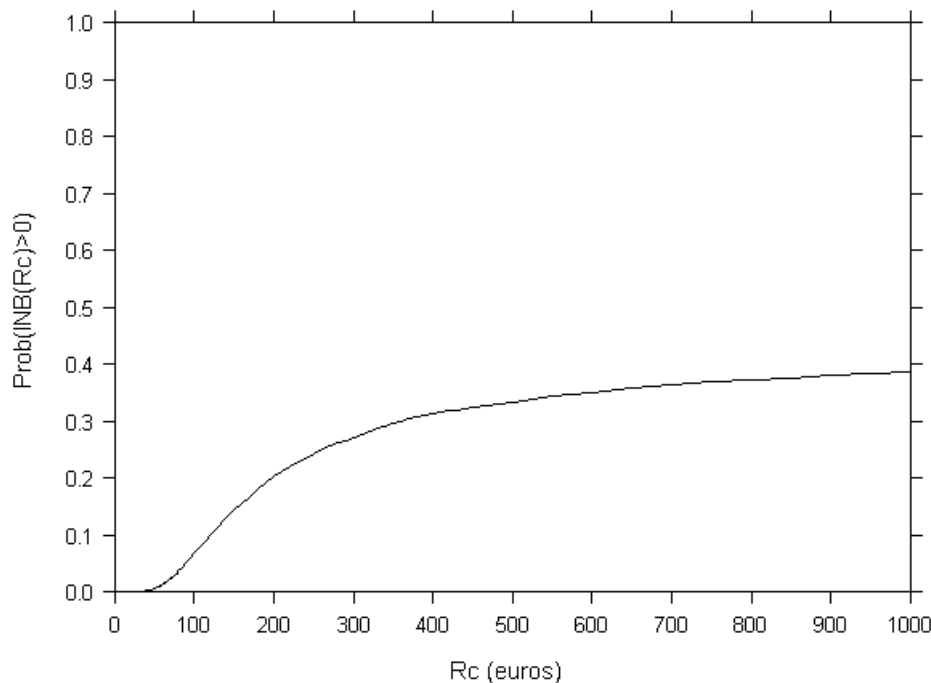


Figura 3.24: Curva de aceptabilidad coste–efectividad (efectividad binaria, modelo informativo).

información a priori de forma natural. Sabemos que la transformación exponencial de los coeficientes de las variables explicativas discretas describe el cociente entre los costes de un paciente que cumple dicha característica frente al paciente de referencia. En relación a las variables continuas, la exponencial del coeficiente muestra el incremento relativo de los costes ante un aumento en una unidad de dicha característica (ver Ecuación (3.2.17)). En esta Sección, usamos esta propiedad para definir la información a priori:

$$\exp(\beta_{2v}) = \frac{c(x_v = 1)}{c(x_v = 0)} = \frac{c(x_v = 1) - c(x_v = 0)}{c(x_v = 0)} + 1.$$

Podemos elicitar la media y precisión a priori de la transformación exponencial

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 163

de cada componente del vector β_2 usando la información a priori mostrada en la Sección 3.2.3, caso continuo informativo.

$$E[\exp(\beta_{2v})] = \frac{E(c(x_v = 1) - c(x_v = 0))}{c(x_v = 0)} + 1 \quad \text{y}$$
$$\text{Var}[\exp(\beta_{2v})] = \frac{\text{Var}(c(x_v = 1) - c(x_v = 0))}{(c(x_v = 0))^2},$$

donde $c(x_v = 1)$ es el coste de un paciente que tiene valor 1 en la covariable x_v , y $c(x_v = 0)$ es el coste de un paciente perteneciente al grupo de referencia.

Usando como valor $c(x_v = 0)$ la media muestral del coste para el grupo de referencia obtenemos la media y precisión a priori para la transformación exponencial de los coeficientes. En lo que se refiere a las variables continuas como la edad o los meses de padecimiento de la enfermedad, usamos como grupo de referencia el total muestral. Con esta información, y resolviendo el sistema de ecuaciones derivado de la Ecuación (3.2.27), obtenemos los parámetros de la estructura a priori de los coeficientes β_2 .

Nuevamente emplearemos la base de datos COSTVIR para mostrar la aplicación práctica de este método de asignación de información a priori. A modo de ejemplo mostraremos el proceso de elicitación de la información a priori del coeficiente β_{26} , que corresponde al coeficiente $\beta_{2(k+1)}$ de la Ecuación (3.2.14), que mide el efecto del tratamiento en los costes.

En la Sección 3.2.3, caso continuo, mostramos que los expertos esperaban al comienzo del estudio una efectividad incremental de 200 euros, con una precisión de 0.0004 unidades, lo que corresponde con una desviación típica de 50 euros. A partir de esta información, tratamos de elicitar la distribución a priori del coeficiente β_{26} .

Al tratarse del coeficiente correspondiente al tratamiento, el valor $c(x_v = 0)$, o coste del grupo de referencia, coincide con el coste del tratamiento (d4T + 3TC + IND), 7142.44 euros.

Con esta información obtenemos $E[\exp(\beta_{2v})] = 1.028$ y $\text{Var}[\exp(\beta_{2v})] = 4.9 \cdot 10^{-5}$. Sabiendo que la variable $\exp(\beta_{2v})$ sigue una distribución log-normal y conociendo la expresión de la media y varianza de dicha distribución mostrada en (3.2.27), podemos resolver el sistema y calcular el valor de $\beta_{26}^p = 2.759 \cdot 10^{-2}$ y $S_2^p[6, 6] = 21575.345$

Si realizamos un proceso similar para el resto de coeficientes de la ecuación de coste, obtenemos los parámetros de la estructura a priori de los coeficientes β_2 :

$$\beta_2^p = (0, 1.391 \cdot 10^{-3}, 2.761 \cdot 10^{-2}, -6.123 \cdot 10^{-6}, -6.021 \cdot 10^{-6}, 6.935 \cdot 10^{-3}, 2.759 \cdot 10^{-2}) \quad y$$

$$S_2^p = \text{diag}(10^{-10}, 2079209.568, 21545.827, 81659.317, 83041.994, 8374858.674, 21575.345).$$

El Cuadro 3.18 muestra los resultados a posteriori.

Cuadro 3.18: Sumarios a posteriori e intervalos de probabilidad al 95 % (costes asimétricos, modelo informativo).

	Media	Desviación estándar	95 % CI
β_{20}	8.785	0.02294	(8.74, 8.829)
β_{21}	0.000961	0.000585	(-0.000190, 0.002107)
β_{22}	0.02548	0.006382	(0.01285, 0.03784)
β_{23}	0.000862	0.003448	(-0.005887, 0.007592)
β_{25}	0.000423	0.0000858	(0.000259, 0.000596)
β_{26}	0.027411	0.006416	(0.0147, 0.03977)
$\exp(\beta_{26})-1$	0.02781	0.006594	(0.01481, 0.04057)

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 165

El nuevo tratamiento es un 2.781 % más caro que el tratamiento control, con un intervalo de probabilidad al 95 % de (1.481 %, 4.057 %). La Figura 3.25 muestra la distribución a posteriori conjunta de la efectividad incremental y el incremento relativo de los costes ($\exp(\beta_{26}-1)$).

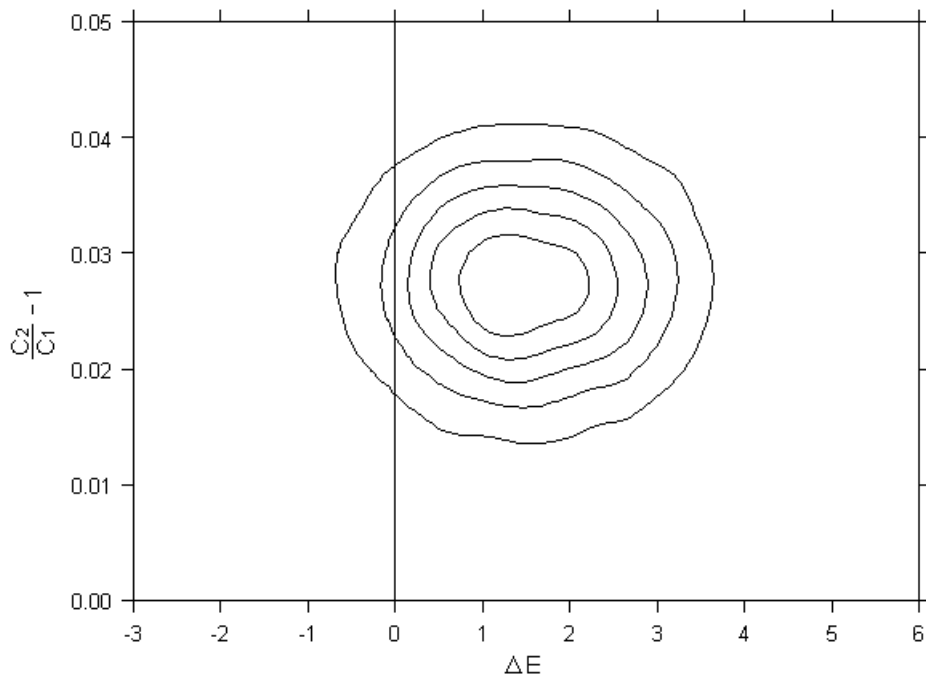


Figura 3.25: Distribución a posteriori conjunta de la efectividad incremental y del cociente entre costes (costes asimétricos, modelo informativo).

La curva CEAC se muestra en la Figura 3.26.

El valor de cambio se estima en 0.019353. Si el decisor está dispuesto a incrementar los costes en un 1.9353 % o más por aumentar la calidad de vida en 1 unidad, entonces el tratamiento (d4T + ddl + IND) será el preferido. Si

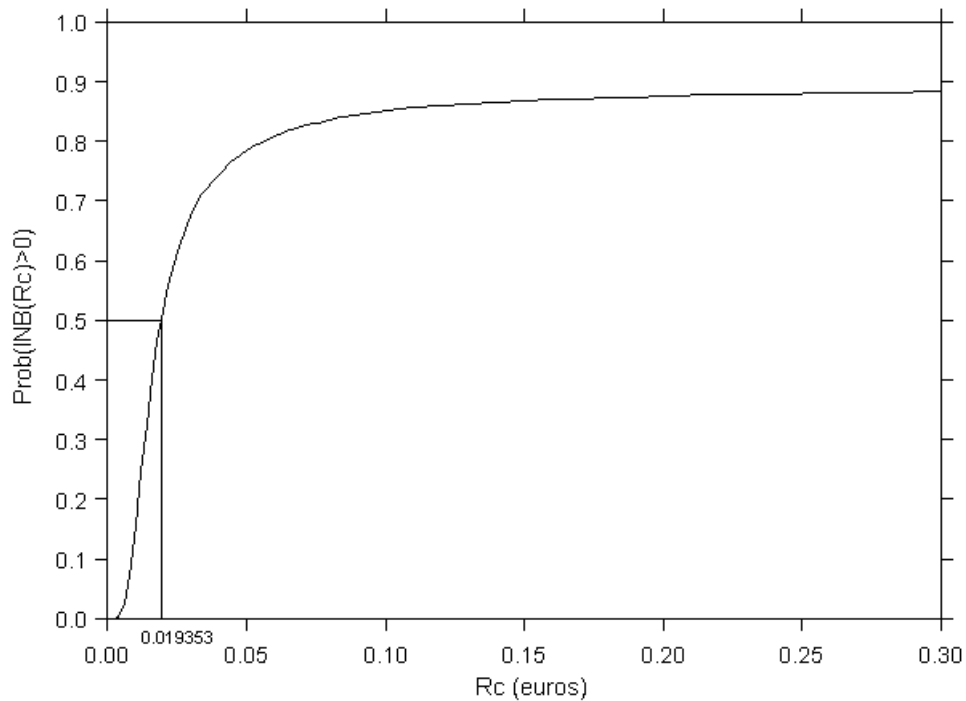


Figura 3.26: Curva de aceptabilidad coste-efectividad (costes asimétricos, modelo informativo)

tomamos como referencia el coste del tratamiento ($d4T + 3TC + IND$), 7142.44 euros, un incremento de un 1.9353% equivale a 138.23 euros.

En el modelo desinformativo de la Sección 3.2.2, análisis continuo, este valor crítico era de 141.89 euros.

3.3. Análisis bivalente de la efectividad y el coste

La Sección anterior analizaba de forma independiente la efectividad y el coste. Sin embargo, en la práctica, la efectividad y el coste suelen presentar cierta correlación.

Existen muchos trabajos en la literatura del CEA que analizan de forma conjunta la efectividad y el coste (O’Hagan y Stevens, 2001b; O’Hagan *et al.*, 2001; O’Hagan y Stevens, 2003; entre otros).

Con el objeto de considerar la posible correlación entre ambos resultados del estudio en un modelo de regresión, Hoch *et al.* (2002) proponen un modelo de ecuaciones aparentemente no relacionadas. Dicho trabajo se realiza desde un punto de vista frecuentista.

En esta Sección mostramos la aproximación bayesiana al problema (Vázquez-Polo *et al.*, 2004a). Esta perspectiva nos presentará las ventajas propias de la metodología bayesiana en el CEA, entre las que destacan la incorporación de información a priori y la interpretación de los resultados.

Al igual que en la Sección anterior, se desarrollan modelos alternativos en función de las características de la efectividad y el coste.

3.3.1. Modelización

El caso continuo

Dada una muestra de n pacientes que participan en un estudio coste–efectividad, se conocen datos de la efectividad (e_i) y del coste (c_i) de cada paciente $i = 1, \dots, n$. Estos n pacientes han seguido uno de los tratamientos comparados,

denominados como tratamiento control y tratamiento alternativo.

En términos de efectividad y coste, los resultados de un determinado tratamiento sobre un paciente no dependen únicamente del tratamiento en sí. Una serie de características del paciente o del centro, como pueden ser la edad, el sexo o el estado de salud, deben también ser consideradas como posibles variables explicativas de los resultados del tratamiento. Al igual que en la sección anterior denotamos por x^* a la matriz que define las variables explicativas del modelo, incluyendo el tratamiento recibido por el paciente (T_i):

$$x^* = \begin{pmatrix} 1 & x_{11} & \dots & x_{k1} & T_1 \\ 1 & x_{12} & \dots & x_{k2} & T_2 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 1 & x_{1n} & \dots & x_{kn} & T_n \end{pmatrix}.$$

Al venir medida la efectividad y el coste a través de una variable continua, podemos explicar los resultados del tratamiento como una combinación lineal de las $(k + 2)$ variables recogidas en x^* (constante, características del paciente o centro y tratamiento, entre otras).

$$e_i = \beta_{10} + \sum_{v=1}^k \beta_{1v} \cdot x_{vi} + \beta_{1(k+1)} \cdot T_i + \epsilon_{1i}, \quad (3.3.1)$$

$$c_i = \beta_{20} + \sum_{v=1}^k \beta_{2v} \cdot x_{vi} + \beta_{2(k+1)} \cdot T_i + \epsilon_{2i}, \quad (3.3.2)$$

donde el vector $(\epsilon_1, \epsilon_2)'$ se supone Gaussiano, independiente e idénticamente distribuido, con media $(0, 0)'$ y matriz de varianzas-covarianzas

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_{12} \\ \sigma_{21} & \sigma_2^2 \end{pmatrix}.$$

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 169

En el análisis bayesiano es habitual definir el modelo en términos de la precisión, la inversa de la matriz de varianzas–covarianzas ($\tau = \Sigma^{-1}$).

El modelo independiente presentado en la Sección 3.2 se obtendría si consideramos una correlación nula entre la efectividad y el coste, es decir, si $\sigma_{12} = \sigma_{21} = 0$.

Los coeficientes que acompañan a la variable tratamiento ($\beta_{1(k+1)}$ y $\beta_{2(k+1)}$) son interpretados como la efectividad y el coste incremental.

Con el objeto de incluir la posible correlación muestral entre la efectividad y el coste en el modelo, asumimos una distribución normal multivariante para el vector de resultados del estudio (e_i, c_i):

$$\ell((e_i, c_i)' | x^*, \beta_1, \beta_2, \tau) \sim \mathcal{N}((x^* \beta_1, x^* \beta_2)', \tau). \quad (3.3.3)$$

Proponemos una estructura a priori flexible para los parámetros de interés. En particular asumimos distribuciones normal multivariantes para los vectores β_1 y β_2 y una distribución Wishart para la matriz de precisión. Esta estructura a priori es particularmente deseada para la aplicación del algoritmo Gibbs–sampling en el marco de los métodos de simulación MCMC.

$$\pi(\beta_1, \beta_2, \tau) = \pi(\beta_1) \cdot \pi(\beta_2) \cdot \pi(\tau), \quad (3.3.4)$$

donde

$$\beta_1 \sim \mathcal{N}(\beta_1^p, S_1^p) \quad , \quad \beta_2 \sim \mathcal{N}(\beta_2^p, S_2^p) \quad \text{y} \quad \tau \sim \mathcal{W}(A, f).$$

Los parámetros $\beta_1^p, S_1^p, \beta_2^p, S_2^p, A$ y f determinan la distribución a priori. La distribución Wishart (ver Apéndice III) viene definida por los grados de libertad

f y la matriz A , donde la esperanza a priori de τ es $A/(f-3)$, para $f < 3$. Nuevamente, el proceso de elicitación o asignación juega un papel fundamental en el proceso de incorporación de la información a priori.

Efectividad binaria

En este apartado mostramos la modelización del análisis coste-efectividad cuando la efectividad viene medida por una variable binaria que toma valores $\{1,0\}$ según se haya logrado o no el objetivo buscado. Además, en esta sección reconocemos que existe cierta correlación entre la efectividad y el coste por lo que no sería adecuado proponer modelos totalmente independientes para ambas medidas.

La variable de efectividad sigue una distribución de Bernoulli y el interés se centra en la probabilidad p_i de obtener éxito. En esta sección proponemos el uso de un modelo probit bayesiano para explicar la efectividad (Albert y Chib, 1993).

Siguiendo la notación de las secciones anteriores, el modelo probit puede ser escrito como $p_i = \Phi(x_i^* \cdot \beta_1)$, donde $\Phi(\cdot)$ define la distribución normal estándar acumulada, el vector x_i^* es el vector de variables explicativas del paciente i , y β_1 es el vector de coeficientes del modelo que explica la efectividad.

A continuación definimos la variable latente e_i^* que define la efectividad. De esta forma, $e_i = 1$ si $e_i^* > 0$, y $e_i = 0$ si $e_i^* \leq 0$. La variable latente e_i^* dependerá de una serie de características del paciente y del tratamiento recibido de la forma:

$$e_i^* = \beta_{10} + \sum_{v=1}^k \beta_{1v} \cdot x_{vi} + \beta_{1(k+1)} \cdot T_i + \epsilon_{1i}. \quad (3.3.5)$$

La modelización de los costes es equivalente a la mostrada en la Expresión (3.3.2), donde el vector $(\epsilon_1, \epsilon_2)'$ se supone Gaussiano, independiente

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 171

e idénticamente distribuido, con media $(0, 0)'$ y matriz de precisión τ .

La modelización conjunta de la efectividad y el coste vendrá definida a partir de la definición de la distribución normal multivariante como función de verosimilitud de la variable latente e_i^* y del coste c_i :

$$\ell((e_i^*, c_i) | \beta_1, \beta_2, \tau, x^*) \sim \mathcal{N}(x^* \beta_1, x^* \beta_2, \tau). \quad (3.3.6)$$

Con el objeto de estimar los coeficientes β_1 del modelo probit, el elemento (1,1) de la matriz de precisión τ debe ser restringido a 1.

Desde una perspectiva bayesiana, la restricción de la componente (1,1) sobre la matriz τ puede ser incorporada a través de una distribución a priori fuertemente informativa. Siguiendo el mismo esquema a priori que en el apartado anterior, emplearemos la distribución a priori Wishart para la matriz de precisión τ . Los grados de libertad f de la distribución Wishart definen el peso de la información a priori en el total del análisis. Sin embargo, la incorporación de información a priori acerca de la componente (1,1) de la matriz asume la incorporación de cierta información a priori acerca del resto de elemento de la matriz, lo que podría ser poco realista. Proponemos por tanto una solución alternativa.

Multipliquemos ambos términos de la ecuación $e_i^* = x_i^* \cdot \beta_1 + \epsilon_{1i}$ por una constante c , siendo $c > 0$. Dado que e_i^* se trata de una variable latente desconocida, por definición la transformación $c \cdot e_i^*$ sería igualmente válida como variable latente. Se demuestra así que la solución $(\beta_1, 1)$ para el vector de parámetros y la varianza de ϵ_{1i} ajusta los datos igual de bien que la solución $(c \cdot \beta_1, c^2)$, $\forall c > 0$. Denominando al elemento (1,1) de la matriz τ como τ_1 , podemos obtener el vector β_1 como:

$$\beta_1 = \beta_1^* \cdot \sqrt{\tau_1}, \quad (3.3.7)$$

donde β_1^* es el vector de coeficientes de la ecuación $\frac{e_i^*}{\sqrt{\tau_1}} = x_i^* \cdot \beta_1^* + \epsilon_{1i}$, siendo $\epsilon_{1i} \sim \mathcal{N}(0, \tau_1)$.

El uso de los modelos probit nos permite incluir información a priori en forma de restricciones en los signos de los coeficientes. Para ello empleamos distribuciones a priori uniformes sobre el rango de posibles valores de los coeficientes del modelo de que define la efectividad. La estructura a priori resultante es:

$$\pi(\beta_1, \beta_2, \tau) = \pi(\beta_1) \cdot \pi(\beta_2) \cdot \pi(\tau), \quad (3.3.8)$$

donde $\beta_{1v} \sim \text{Unif}(\text{inf}_v, \text{sup}_v) \quad \forall v = 0, 1, \dots, k, k+1, \quad \beta_2 \sim \mathcal{N}(\beta_2^p, S_2^p)$ y $\tau \sim \mathcal{W}(A, f)$.

Este modelo permite la incorporación de la información a priori de forma flexible. Supongamos que de la información al comienzo del análisis se conoce que la variable x_v posee un efecto positivo en la probabilidad de éxito de una determinada tecnología. El análisis bayesiano permite incorporar esta información a través de una restricción positiva en el signo del coeficiente β_{1v} . En ese caso, el intervalo $(\text{inf}_v, \text{sup}_v) = (0, +\infty)$ definiría la distribución a priori de β_{1v} .

Para una restricción negativa el intervalo será $(\text{inf}_v, \text{sup}_v) = (-\infty, 0)$, y el intervalo $(\text{inf}_v, \text{sup}_v) = (-\infty, +\infty)$ si no se posee información inicial del signo del parámetro. Griffiths *et al.* (2001) muestran el uso del algoritmo Metropolis–Hastings para la simulación de la distribución a posteriori.

Los coeficientes del modelo probit muestran el efecto de una cierta variable

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 173

explicativa sobre la variable latente e_i^* . Aunque el signo del coeficiente es de interés al definir si el efecto de dicha variable explicativa en la efectividad es positivo o negativo, la magnitud del coeficiente no tiene una interpretación natural.

Es por tanto deseable tomar como medida de comparación entre tratamientos la probabilidad de éxito. A través del modelo propuesto podemos estimar la diferencia en probabilidad de éxito entre el nuevo tratamiento y el control para cada paciente analizado. La efectividad media incremental es estimada como la media del incremento en la probabilidad de éxito de la muestra.

Costes asimétricos

El análisis conjunto de la efectividad y el coste cuando el coste presenta un elevado grado de asimetría puede resolverse de forma muy similar a la propuesta en la Sección 3.3.1, caso continuo, con la diferencia de que no se estudiarán directamente los costes (c_i) sino su transformación logarítmica ($\ln(c_i)$):

$$e_i = \beta_{10} + \sum_{v=1}^k \beta_{1v} \cdot x_{vi} + \beta_{1(k+1)} \cdot T_i + \epsilon_{1i}, \quad (3.3.9)$$

$$\ln(c_i) = \beta_{20} + \sum_{v=1}^k \beta_{2v} \cdot x_{vi} + \beta_{2(k+1)} \cdot T_i + \epsilon_{2i}, \quad (3.3.10)$$

donde el vector $(\epsilon_1, \epsilon_2)'$ se supone Gaussiano, independiente e idénticamente distribuido, con media $(0, 0)'$ y matriz de precisión

$$\tau = \begin{pmatrix} \tau_1 & \tau_{12} \\ \tau_{21} & \tau_2 \end{pmatrix}.$$

Se omite la especificación de la verosimilitud y distribuciones a priori de los parámetros de interés del modelo al ser las mismas que las presentadas en la Sección 3.3.1, caso continuo.

La transformación logarítmica supone un cambio en la interpretación de los coeficientes correspondientes al modelo del coste. La medida de interés será ahora el incremento porcentual en el coste, como se mostró en la Sección 3.2.1, costes asimétricos. La toma de decisiones se realizará de igual forma que en dicho apartado.

3.3.2. Aplicación práctica

En este apartado aplicaremos los modelos anteriores empleando para ello la base de datos COSTVIR (ver Apéndice I para más información).

Mostramos un análisis bayesiano completo, incorporando para ello la información a priori ya presentada en la Sección 3.2.3.

El caso continuo

En este apartado se utiliza como medida de efectividad el incremento en la VAS. Las variables explicativas a incorporar en el modelo son las mismas que en la Sección 3.2.2 (edad, sexo, existencia de enfermedades concomitantes, y los meses de padecimiento de la enfermedad previos al inicio del estudio).

Las distribuciones a priori utilizadas en esta sección son idénticas a las del proceso independiente mostrado en la Sección 3.2.3, caso continuo, por lo que obviamos volver a mostrar el proceso de elicitación. El Cuadro 3.19 muestra la estimación de los parámetros a posteriori.

Los coeficientes estimados son muy similares a los estimados en el modelo independiente comentado en la Sección 3.2.3, caso continuo. Aunque desde un punto de vista metodológico es mucho más correcto analizar de forma conjunta la efectividad y el coste, teniendo en cuenta así la posible correlación existente

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 175

Cuadro 3.19: Sumarios a posteriori e intervalos de probabilidad al 95 % (caso continuo).

	Media	Desviación estándar	95 % CI
β_{10}	0.8937	3.9262	(-6.8057, 8.5915)
β_{11}	0.0563	0.1074	(-0.15405, 0.2667)
β_{12}	-0.3007	0.8718	(-2.0088, 1.4092)
β_{13}	3.5442	1.4283	(0.7445, 6.3460)
β_{14}	9.5421	1.8052	(6.0046, 13.0795)
β_{15}	-0.0057	0.0081	(-0.0216, 0.01016)
β_{16}	1.4041	1.1564	(-0.8629, 3.6695)
β_{20}	6671.36	191.23	(6298.8403, 7041.1409)
β_{21}	9.1932	4.5634	(0.3245, 18.1239)
β_{22}	200.81	48.57	(106.4689, 295.2981)
β_{23}	2.4618	24.7639	(-46.2863, 51.3176)
β_{24}	-1.6314	25.1185	(-50.5759, 47.5971)
β_{25}	1.0573	0.8537	(-0.6092, 2.7339)
β_{26}	199.63	48.08	(105.9957, 294.2254)

entre ambas medidas, desde un punto de vista práctico en muchos análisis coste–efectividad la correlación entre ambas medidas de resultado es pequeña por lo que los resultados alcanzadas en ambos modelos son muy similares.

En este análisis el coeficiente de correlación ($\rho = \frac{\sigma_{12}}{\sigma_1 \cdot \sigma_2}$) es estimado en 0.00297 unidades, con un intervalo de probabilidad al 95 % de (-0.1014, 0.1051).

La Figura 3.27 muestra la distribución a posteriori conjunta de la efectividad y el coste incremental

Por último, la Figura 3.28 muestra la curva CEAC, que muestra qué tratamiento es preferido y cuál es la probabilidad de que dicho tratamiento sea el más coste–efectivo.

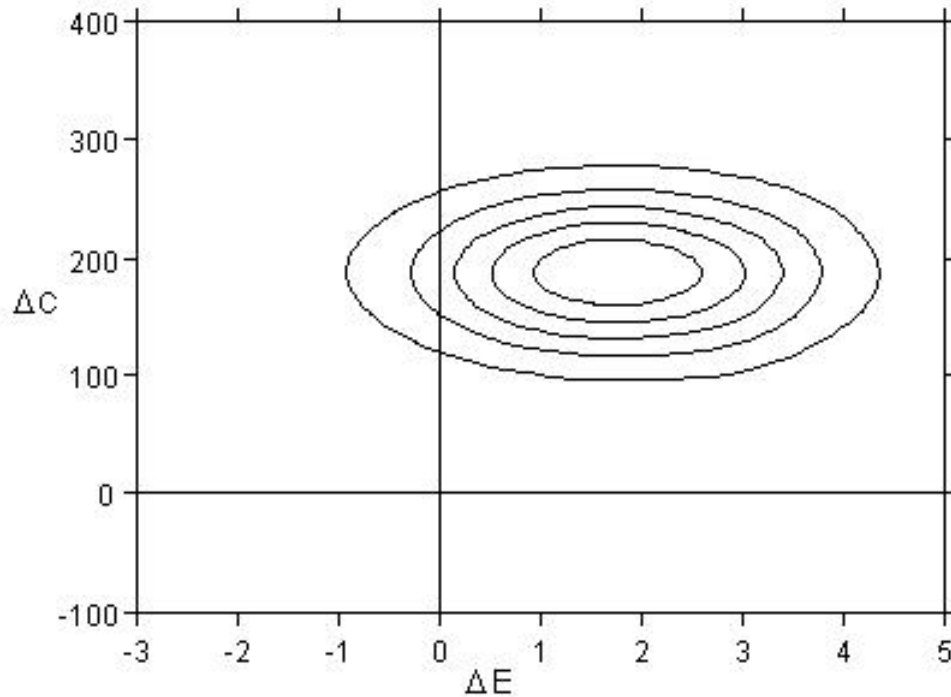


Figura 3.27: Distribución a posteriori conjunta de la efectividad y el coste incremental (caso continuo).

El tratamiento (d4T + ddl IND) es preferido al tratamiento (d4T + 3TC + IND) si el decisor está dispuesto a pagar más de 142.3 euros por incrementar la calidad de vida del paciente en una unidad. Recordemos que este valor crítico del R_c , a partir de cual la decisión de qué tratamiento es preferido varía, es estimado en 141.89 euros en el modelo independiente. Es posible que la variación entre ambos modelos sea debida más al error propio de la simulación MCMC que a las diferencias metodológicas entre modelos, ya que el grado de correlación entre la efectividad y el coste para estos datos es nulo.

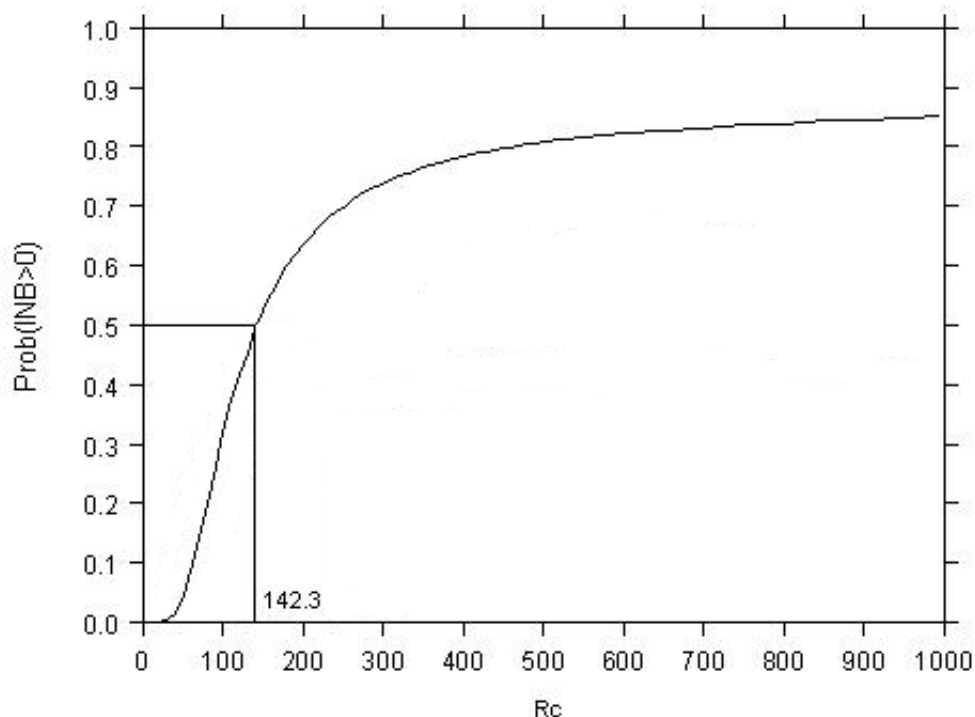


Figura 3.28: Curva de aceptabilidad coste–efectividad (caso continuo).

Efectividad binaria

A continuación se muestra una aplicación práctica del modelo mostrado en la Sección 3.3.1. A partir de los datos de la base COSTVIR y usando como medida de efectividad el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable, se comparan los tratamientos (d4T + 3TC + IND) y (d4T + ddl + IND).

La estructura a priori propuesta en el análisis probit permite incluir información inicial acerca de los signos de los coeficientes del modelo. Tras consultar a los expertos sus creencias iniciales, se esperaban peores resultados en términos de efectividad en las mujeres, en aquellos pacientes que padezcan

enfermedades concomitantes y en los pacientes que han sufrido la enfermedad durante un periodo más largo. No se impuso ninguna restricción en el signo del coeficiente del tratamiento porque no había certeza a priori de que el tratamiento (d4T + ddl + IND) fuese más efectivo. La información a priori para los coeficientes de la ecuación de los costes es la misma que en el apartado anterior.

El Cuadro 3.20 muestra los resultados a posteriori.

Cuadro 3.20: Sumarios a posteriori e intervalos de probabilidad al 95 % (efectividad binaria).

	Media	Desviación estándar	95 % CI
β_{10}	1.1153	0.3784	(0.3713, 1.85527)
β_{11}	-0.0088	0.0099	(-0.02803, 0.01053)
β_{12}	-0.4188	0.1539	(-0.723206, -0.11452)
β_{13}	-0.2925	0.1442	(-0.5732, -0.010919)
β_{14}	-0.5787	0.2217	(-1.01156, -0.14611)
β_{15}	-0.00069	0.0005	(-0.00167, $-1,26 \cdot 10^{-9}$)
β_{16}	-0.0351	0.1596	(-0.34875, 0.282308)
Δp	-0.0129	0.0547	(-0.1211, 0.0923)
β_{20}	6675.04	191.74	(6300.9344, 7054.48757)
β_{21}	9.2032	4.5861	(0.25301, 18.18303)
β_{22}	199.32	48.64	(104.0124, 294.04346)
β_{23}	2.623	24.8576	(-46.5062, 52.00616)
β_{24}	-1.4431	24.9782	(-50.88447, 47.39745)
β_{25}	1.0213	0.8392	(-0.63225, 2.66442)
β_{26}	199.44	48.95	(103.4778, 296.4245)

Como medida de comparación de la efectividad entre tratamientos, empleamos la diferencia en la probabilidad de éxito. El incremento medio de probabilidad de éxito del tratamiento (d4T + ddl + IND) frente al tratamiento (d4T + 3TC + IND) es de un -1.29 %, con un intervalo bayesiano de probabilidad de (-12.11 %, 9.53 %).

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 179

9.23%), mostrando como no existen diferencias relevantes en la efectividad según el tratamiento recibido.

La Figura 3.29 muestra la distribución a posteriori conjunta de la efectividad y el coste incremental. Además, se muestra en la Figura 3.30 la curva CEAC para este análisis. Ambos concluyen que el tratamiento preferido es el tratamiento (d4T + 3TC + IND).

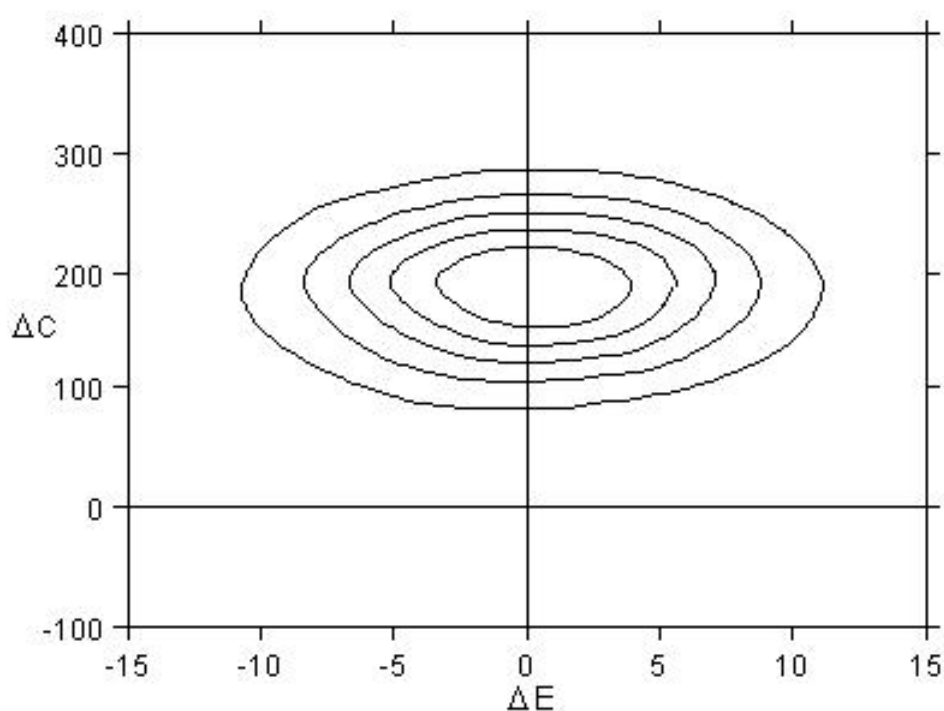


Figura 3.29: Distribución a posteriori conjunta de la efectividad y el coste incremental (efectividad binaria).

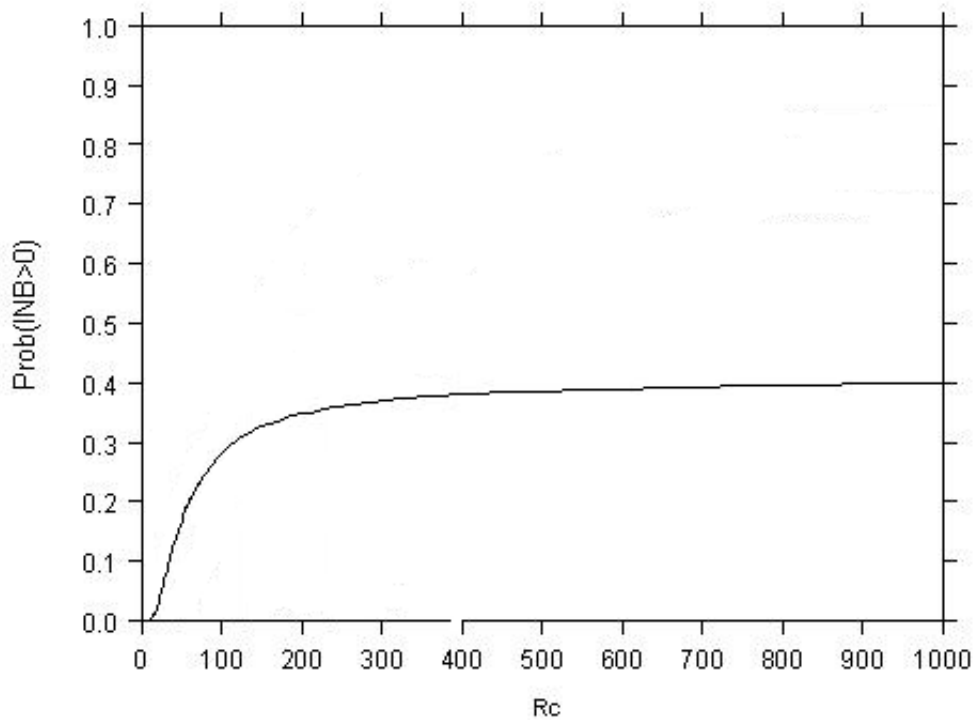


Figura 3.30: Curva de aceptabilidad coste-efectividad (efectividad binaria).

Costes asimétricos

La Sección 3.3.1, costes asimétricos, muestra la modelización adecuada de los costes si éstos presentan un algo grado de asimetría. A continuación mostramos los resultados de la aplicación de dicho modelo para la base de datos COSTVIR.

Como era de esperar, debido a la baja correlación existente entre la efectividad y el coste, los resultados obtenidos en este modelo son muy similares a los obtenidos en el modelo independiente (Sección 3.2.2, costes asimétricos).

Las Figuras 3.31 y 3.32 muestran la distribución a posteriori conjunta del incremento en la efectividad y el incremento relativo en los costes, así como la

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 181

Cuadro 3.21: Sumarios a posteriori e intervalos de probabilidad al 95 % (costes asimétricos).

	Media	Desviación estándar	95 % CI
β_{10}	0.9948	3.953	(-6.373, 8.627)
β_{11}	0.05551	0.1073	(-0.1511, 0.2642)
β_{12}	-0.3023	0.8718	(-2.036, 1.422)
β_{13}	3.551	1.428	(0.7065, 6.386)
β_{14}	9.539	1.805	(6.049, 13.1)
β_{15}	-0.006728	0.00952	(-0.0256, 0.01183)
β_{16}	1.403	1.156	(-0.8842, 3.638)
β_{20}	8.521	0.04688	(8.427, 8.611)
β_{21}	0.001307	0.00068	(-0.0000283, 0.002636)
β_{22}	0.02775	0.00682	(0.01468, 0.04106)
β_{23}	0.000987	0.003492	(-0.006848, 0.006942)
β_{24}	-0.0000888	0.003499	(-0.00685, 0.006641)
β_{25}	0.003605	0.0002912	(0.003042, 0.004191)
β_{26}	0.02772	0.006735	(0.01448, 0.04093)
$\exp(\beta_{26}) - 1$	0.02813	0.006925	(0.01459, 0.04178)

curva de aceptabilidad coste–efectividad. El valor crítico es estimado en 0.02 unidades, frente al valor 0.019353 estimado en el modelo independiente de la Sección 3.2.2, costes asimétricos.

3.4. Modelo “asimétrico”

Actualmente, la mayor parte de los tratamientos están altamente protocolizados, estando los procedimientos a aplicar a cada paciente perfectamente definidos en función de la evolución de sus condiciones médicas.

Por lo tanto, los costes de un tratamiento vienen determinados por los recursos

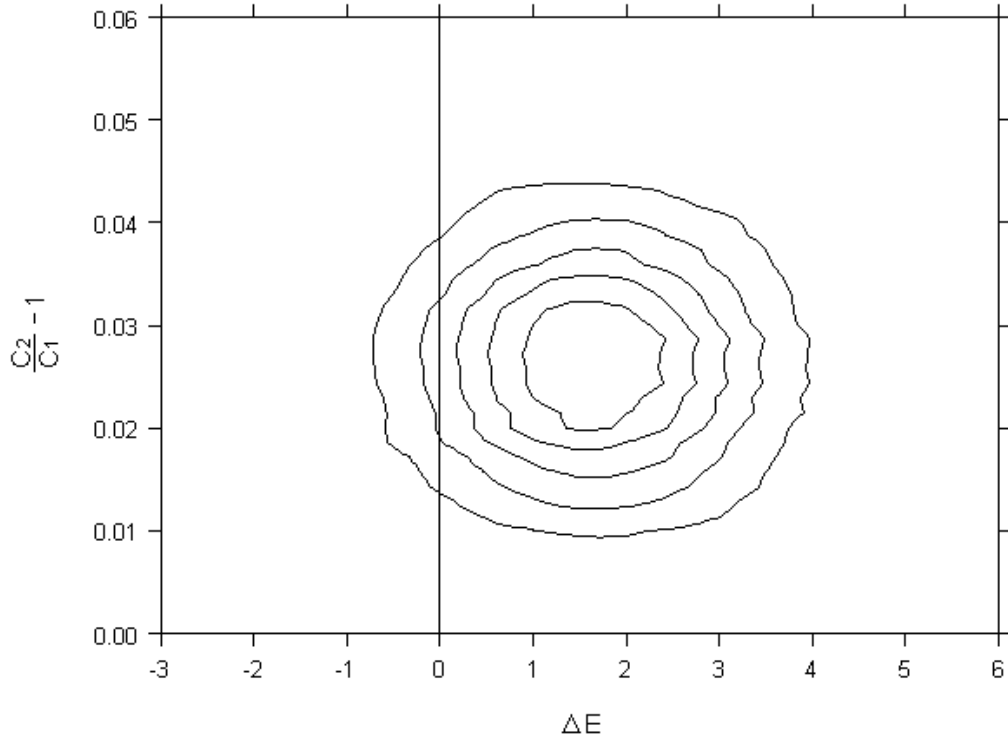


Figura 3.31: Distribución a posteriori conjunta de la efectividad y el coste incremental (costes asimétricos).

empleados, propios de cada protocolo de tratamiento, los cuales están en función de las características propias del paciente y por la evolución clínica del mismo durante el desarrollo del estudio.

En este apartado mostramos un modelo de análisis conjunto de la efectividad y el coste basado en una relación unidireccional entre ambos resultados. En particular asumimos que la efectividad influye en el coste, pero no existe el efecto contrario del coste sobre la efectividad. Esta es la razón por la que hemos denominado la Sección modelo “asimétrico” (Vázquez-Polo *et al.*, 2004b).

En esta sección, únicamente desarrollamos el modelo para el caso continuo.

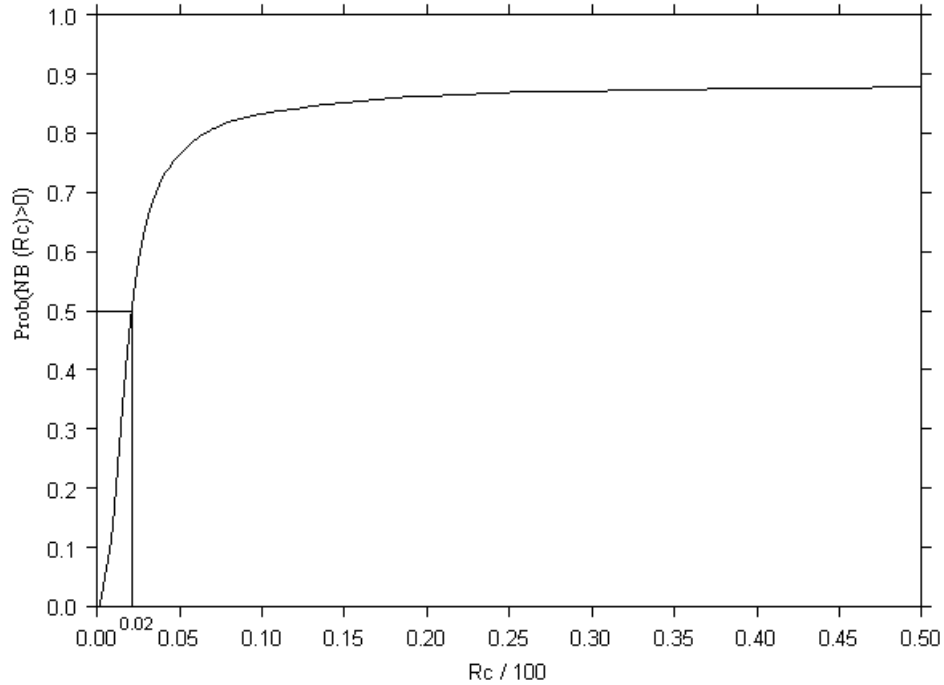


Figura 3.32: Curva de aceptabilidad coste–efectividad (costes asimétricos).

El desarrollo de modelos alternativos para el caso de la efectividad binaria o de la asimetría en costes es posible fácilmente a partir de la información mostrada en este Capítulo.

3.4.1. Modelización

Consideremos una muestra de n pacientes que han participado en un estudio coste–efectividad, siendo distribuidos aleatoriamente en el tratamiento control o convencional ($T_i = 0$), o en el nuevo tratamiento ($T_i = 1$). El grupo de control está compuesto por n_0 pacientes, y el grupo del nuevo tratamiento por n_1 pacientes, siendo $n = n_0 + n_1$. Se posee además información del valor de la efectividad (e_i) y del coste (c_i) para cada paciente, $i = 1, \dots, n$.

Se propone el siguiente modelo lineal:

$$e_i = \beta_{10} + \sum_{v=1}^k \beta_{1v} \cdot x_{vi} + \beta_{1(k+1)} \cdot T_i + \epsilon_{1i}, \quad (3.4.1)$$

$$c_i = \beta_{20} + \sum_{v=1}^k \beta_{2v} \cdot x_{vi} + \beta_{2(k+1)} \cdot T_i + \beta_{2(k+2)} \cdot e_i + \epsilon_{2i}. \quad (3.4.2)$$

Llamaremos al vector $x_i^* = (1, x_{1i}, \dots, x_{ki}, T_i)$ el vector de variables explicativas del modelo. Este vector incluye la constante, características del paciente o del centro que puedan ser explicativas de la efectividad o del coste, y el tratamiento recibido. Los vectores $\beta_1 = (\beta_{10}, \beta_{11}, \dots, \beta_{1k}, \beta_{1(k+1)})'$ y $\beta_2 = (\beta_{20}, \beta_{21}, \dots, \beta_{2k}, \beta_{2(k+1)}, \beta_{2(k+2)})'$ son los coeficientes del modelo, y, por último, ϵ_1 y ϵ_2 son los términos de error que suponemos independientes, idénticamente distribuidos y con distribución normal, con media 0 y precisión $\tau_1 = 1/\sigma_1^2$ y $\tau_2 = 1/\sigma_2^2$, respectivamente.

En este modelo, la variable tratamiento se incluye como factor explicativo de la efectividad y el coste. De acuerdo con la definición de la variable T_i , el coeficiente $\beta_{1(k+1)}$ se interpreta como la ganancia esperada en efectividad si se recibe el nuevo tratamiento en relación al control.

El incremento en el coste del nuevo tratamiento consta de dos componentes. El primer término es el efecto directo del tratamiento en el coste, medido a través del coeficiente $\beta_{2(k+1)}$. Además, la ecuación que hemos definido para explicar el coste, Expresión (3.4.2), incluye la efectividad como variable explicativa. El tratamiento, asimismo, tiene efecto en la efectividad por lo que para el cálculo del coste incremental debemos incluir este efecto indirecto. Este efecto viene medido por el producto $\beta_{2(k+2)} \cdot \beta_{1(k+1)}$.

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 185

El modelo “asimétrico” correspondería con el modelo independiente si el coeficiente que mide el efecto de la efectividad en el coste fuese nulo ($\beta_{2(k+2)} = 0$).

Estimamos el modelo dentro de un marco bayesiano. A continuación definimos la función de verosimilitud de la efectividad y el coste.

$$\ell(e, c|\beta_1, \beta_2, \tau_1, \tau_2) = \ell_e(e|\beta_1, \tau_1) \cdot \ell_c(c|e, \beta_2, \tau_2), \quad (3.4.3)$$

donde

$$\ell_e(e|\beta_1, \tau_1) \sim \mathcal{N}(x^*\beta_1, \tau_1 I_n) \quad \text{y} \quad \ell_c(c|e, \beta_2, \tau_2) \sim \mathcal{N}(z^*\beta_2, \tau_2 I_n),$$

siendo I_n la matriz identidad de dimensiones $n \times n$ con valor 1 en la diagonal principal y 0 en el resto. Los vectores x^* y z^* vienen dados por:

$$x^* = \begin{pmatrix} 1 & x_{11} & \dots & x_{k1} & T_1 \\ 1 & x_{12} & \dots & x_{k2} & T_2 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 1 & x_{1n} & \dots & x_{kn} & T_n \end{pmatrix},$$

$$z^* = \begin{pmatrix} 1 & x_{11} & \dots & x_{k1} & T_1 & e_1 \\ 1 & x_{12} & \dots & x_{k2} & T_2 & e_2 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & x_{1n} & \dots & x_{kn} & T_n & e_2 \end{pmatrix}.$$

A continuación debemos especificar la estructura a priori para los $2 \cdot k + 7$ parámetros del modelo. La distribución a priori representa la información del experto sobre el parámetro de interés antes de que los datos actuales sean analizados.

De forma similar a los modelos propuestos de las Secciones anteriores, proponemos un modelo a priori normal/gamma, asumiendo independencia entre

los coeficientes (β_1, β_2) y los términos de precisión (τ_1, τ_2) . Esta estructura a priori es lo suficientemente flexible como para poder reflejar de forma fiable la información a priori. La estructura a priori quedará:

$$\pi_e(\beta_1, \tau_1) = \pi_{e,1}(\beta_1) \cdot \pi_{e,2}(\tau_1), \quad (3.4.4)$$

$$\pi_c(\beta_2, \tau_2) = \pi_{c,1}(\beta_2) \cdot \pi_{c,2}(\tau_2), \quad (3.4.5)$$

donde

$$\pi_{e,1}(\beta_1) \sim \mathcal{N}(\beta_1^p, S_1^p), \quad y \quad \pi_{c,1}(\beta_2) \sim \mathcal{N}(\beta_2^p, S_2^p)$$

y

$$\pi_{e,2}(\tau_1) \sim \mathcal{G}(a_1, b_1), \quad y \quad \pi_{c,2}(\tau_2) \sim \mathcal{G}(a_2, b_2),$$

donde los parámetros $\beta_1^p, S_1^p, \beta_2^p, S_2^p$, (media y precisión de las distribuciones Normal) y a_1, b_1, a_2, b_2 (parámetros de escala y forma de la distribución a priori Gamma, ver Apéndice III) que determinan la distribución a priori son especificados en el proceso de elicitación.

La distribución a posteriori conjunta de los parámetros $(\beta_1, \beta_2, \tau_1, \tau_2)$, conocidos los datos (e, c, x^*) , puede ser calculada a partir de las Ecuaciones (3.4.3)–(3.4.5), mediante el teorema de Bayes.

$$\pi(\beta_1, \tau_1 | e) \propto \tau_1^{\frac{n+2a_1}{2}-1} \exp\left(-\frac{1}{2} \cdot B_1\right), \quad (3.4.6)$$

$$\pi(\beta_2, \tau_2 | c, e) \propto \tau_2^{\frac{n+2a_2}{2}-1} \exp\left(-\frac{1}{2} \cdot B_2\right), \quad (3.4.7)$$

donde

$$B_1 = \tau_1(e - x^* \beta_1)'(e - x^* \beta_1) + (\beta_1 - \beta_1^p)' S_1^{-p} (\beta_1 - \beta_1^p) + 2b_1 \tau_1$$

y

$$B_2 = \tau_2(c - z^* \beta_2)'(c - z^* \beta_2) + (\beta_2 - \beta_2^p)' S_2^{-p} (\beta_2 - \beta_2^p) + 2b_2 \tau_2.$$

La estimación de las cantidades de interés debe estar basada en estas distribuciones a posteriori. Debido a que esta estructura a posteriori no posee una expresión conocida, empleamos los métodos MCMC para su estimación.

Varianzas residuales diferentes para cada tratamiento

En este apartado analizamos una propiedad común a todos los modelos presentados en este Capítulo.

En los modelos de regresión presentados hasta ahora hemos analizado de forma conjunta los pacientes que reciben el tratamiento control y el tratamiento alternativo, incluyendo una variable dicotómica para su identificación.

De esta forma, hemos asumido una varianza del término de perturbación común para todos los pacientes, e independiente del tratamiento recibido. Este supuesto puede no ser realista en la práctica.

A continuación presentamos una forma sencilla de estimar varianzas diferentes para cada tratamiento. Este análisis puede ser aplicado a cualquiera de los modelos presentados en este Capítulo.

Un modelo de varianzas diferentes por tratamiento puede ser analizado a partir de la siguiente expresión:

$$\ell(e, c | \beta_1, \beta_2, \tau_{10}, \tau_{11}, \tau_{20}, \tau_{21}) = \ell_e(e | \beta_1, \tau_{10}, \tau_{11}) \cdot \ell_c(c | e, \beta_2, \tau_{20}, \tau_{21}), \quad (3.4.8)$$

donde $\ell_e(e | \beta_1, \tau_{10}, \tau_{11}) \sim \mathcal{N}(x^* \beta_1, \tau_{\tau_{10}, \tau_{11}})$ y $\ell_c(c | e, \beta_2, \tau_2) \sim \mathcal{N}(z^* \beta_2, \tau_{\tau_{20}, \tau_{21}})$,

definiendo las $n \times n$ matrices $\tau_{\tau_{10}, \tau_{11}}$ y $\tau_{\tau_{20}, \tau_{21}}$ como:

$$\tau_{\tau_{10}, \tau_{11}} = \tau_{10}(I_n - \text{diag}(T)) + \tau_{11} \text{diag}(T)$$

y

$$\tau_{\tau_{20}, \tau_{21}} = \tau_{20}(I_n - \text{diag}(T)) + \tau_{21} \text{diag}(T),$$

donde $\text{diag}(w)$ hace referencia a la matriz $n \times n$ con vector w en la diagonal principal, y valor 0 en el resto. Los parámetros τ_{1j} y τ_{2j} hacen referencia a los términos de precisión de la efectividad y el coste para el tratamiento $j = 0, 1$.

El análisis a posteriori es análogo al del modelo anterior. La estructura a priori empleada es similar a la mostrada en (3.4.4) y (3.4.5),

$$\pi_e(\beta_1, \tau_{10}, \tau_{11}) = \pi_{e,1}(\beta_1) \pi_{e,2}(\tau_{10}) \pi_{e,3}(\tau_{11}),$$

donde $\pi_{e,1}(\beta_1) \sim \mathcal{N}(\beta_1^p, S_1^p)$, y $\pi_{e,j+2}(\tau_{1j}) \sim \mathcal{G}(a_{1j}, b_{1j})$, para $j = 0, 1$.

Igualmente,

$$\pi_c(\beta_2, \tau_{20}, \tau_{21}) = \pi_{c,1}(\beta_2) \pi_{c,2}(\tau_{20}) \pi_{c,3}(\tau_{21}),$$

donde $\pi_{c,1}(\beta_2) \sim \mathcal{N}(\beta_2^p, S_2^p)$, y $\pi_{c,j+2}(\tau_{2j}) \sim \mathcal{G}(a_{2j}, b_{2j})$, para $j = 0, 1$.

3.4.2. Aplicación práctica

Siguiendo el guión propuesto en este Capítulo, cada uno de los modelos presentados son validados usando para ello datos de una prueba clínica real.

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 189

La base de datos empleada será la base COSTVIR (ver Apéndice I). Este modelo, a diferencia del modelo independiente presentado en la Sección 3.2.3, caso continuo, asume una relación unidireccional entre el coste y la efectividad.

El modelo quedaría definido por las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} e_i = & \beta_{10} + \beta_{11} \cdot edad_i + \beta_{12} \cdot sexo_i + \beta_{13} \cdot Ecc1_i + \\ & + \beta_{14} \cdot Ecc2_i + \beta_{15} \cdot inicio_i + \beta_{16} \cdot trat_i + \epsilon_{1i}, \end{aligned} \quad (3.4.9)$$

$$\begin{aligned} c_i = & \beta_{20} + \beta_{21} \cdot edad_i + \beta_{22} \cdot sexo_i + \beta_{23} \cdot Ecc1_i + \\ & + \beta_{24} \cdot Ecc2_i + \beta_{25} \cdot inicio_i + \beta_{26} \cdot trat_i + \beta_{27} \cdot e_i + \epsilon_{2i}. \end{aligned} \quad (3.4.10)$$

Emplearemos la misma información a priori que en la Sección 3.2.3. En relación al coeficiente de la efectividad en la ecuación del coste (β_{27}), se asumió una total carencia de información a priori. Los resultados del modelo se muestran en el Cuadro 3.22.

El coeficiente correspondiente a la efectividad en la ecuación del coste (β_{27}) es estimado en 0.3209 unidades de media con un intervalo de probabilidad al 95 % de $(-11.13, 11.46)$, lo que indica que la efectividad no es una variable relevante en la explicación de los costes.

El incremento en los costes se estima en 200 euros, con un intervalo del 95 % de $(103.9, 296.4)$. El incremento en los costes estimados para el modelo independiente es de 198.80 euros, con un intervalo de probabilidad al 95 % de $(103.39, 293.91)$. Las mínimas diferencias entre ambas estimaciones pueden ser debidas al error propio de las simulaciones MCMC, más que a la diferente modelización aplicada.

Cuadro 3.22: Sumarios a posteriori e intervalos de probabilidad al 95 % (caso continuo).

	Media	Desviación estándar	95 % CI
β_{10}	0.9406	3.942	(-6.825, 8.725)
β_{11}	0.05485	0.108	(-0.1577, 0.2687)
β_{12}	-0.2901	0.8662	(-2.01, 1.43)
β_{13}	3.542	1.436	(0.7503, 6.401)
β_{14}	9.547	1.792	(5.999, 13.04)
β_{15}	-0.005765	0.008236	(-0.02204, 0.0102)
β_{16}	1.405	1.138	(-0.8249, 3.656)
β_{20}	6670	192.9	(6290, 7051)
β_{21}	9.194	4.565	(0.257, 18.05)
β_{22}	200.7	48.59	(107.9, 295.9)
β_{23}	2.424	24.76	(-46.86, 51.03)
β_{24}	-1.654	25.11	(-50.11, 46.54)
β_{25}	1.062	0.855	(-0.6175, 2.767)
β_{26}	199.5	48.11	(104.9, 294.1)
β_{27}	0.3209	5.742	(-11.13, 11.46)
ΔC	200	49.17	(103.9, 296.4)

El plano coste–efectividad y la curva CEAC se muestran en las Figuras 3.33 y 3.34.

Varianzas residuales diferentes para cada tratamiento

La variabilidad en la respuesta, efectividad y coste, entre los pacientes que reciben el tratamiento control y el tratamiento alternativo puede ser distinta.

En los modelos de regresión desarrollados en este Capítulo no se estima directamente la variabilidad en la respuesta de los pacientes, pero sí la variabilidad en el término de perturbación. Los modelos de regresión propuestos hasta

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 191

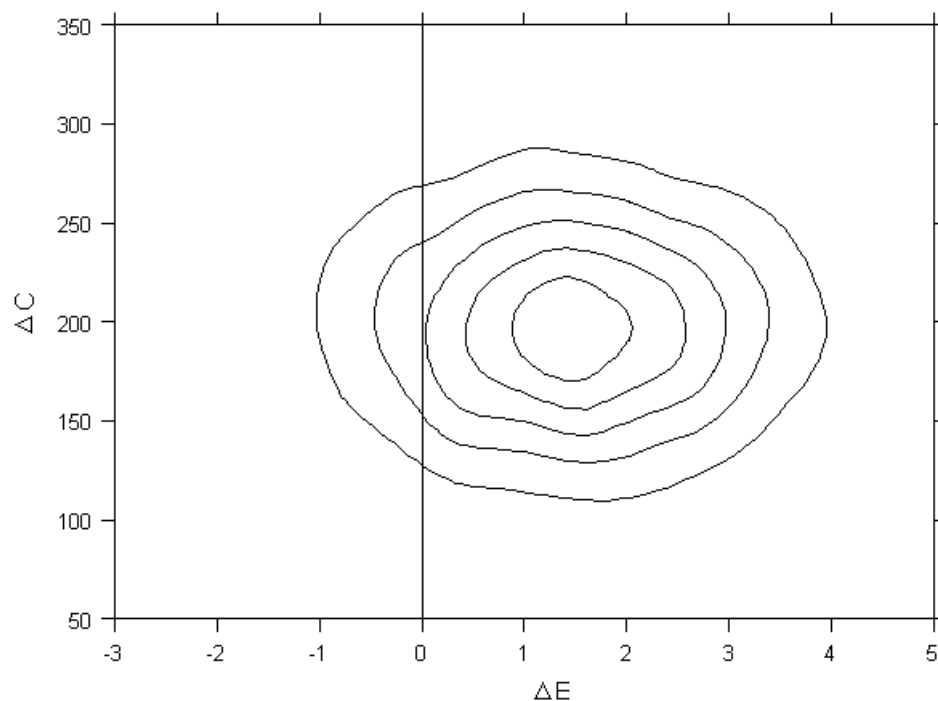


Figura 3.33: Distribución a posteriori conjunta de la efectividad y el coste incremental (caso continuo).

ahora asumen una varianza común para todos los pacientes, sin distinguir entre tratamientos. En esta Sección analizamos cómo varían los resultados si incorporamos el supuesto de varianza residual distinta por tratamiento.

El Apéndice II muestra los códigos utilizados para la estimación a través de los métodos MCMC y usando el programa WinBUGS. Utilizando los mismos datos que en la Sección anterior y la misma información a priori se obtienen los siguientes resultados.

No se observan diferencias relevantes entre este modelo y el anterior con varianza residual común. Con respecto a la ecuación de la efectividad, la precisión estimada para el término de perturbación del tratamiento ($d4T + 3TC + IND$)

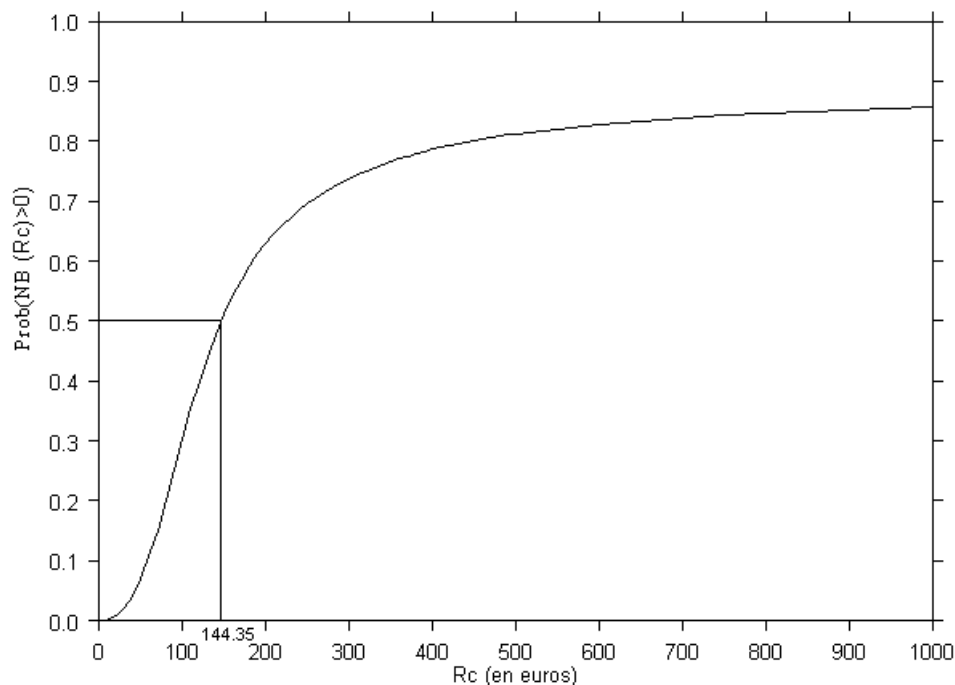


Figura 3.34: Curva de aceptabilidad coste-efectividad (caso continuo).

es 0.004501, con intervalo bayesiano del 95 % de (0.003763, 0.00529). Para el tratamiento (d4T + ddl + IND), la precisión estimada es 0.005231, con intervalo de probabilidad de (0.003813, 0.006863).

En relación a los costes, la precisión estimada para el tratamiento (d4T + 3TC + IND) es $4.02 \cdot 10^{-7}$ ($3.366 \cdot 10^{-7}$, $4.727 \cdot 10^{-7}$); y para el tratamiento (d4T + ddl + IND) es $3.469 \cdot 10^{-7}$ ($2.544 \cdot 10^{-7}$, $4.517 \cdot 10^{-7}$).

Las diferencias existentes entre las estimaciones de ambos tratamientos no son relevantes por lo que, al menos para este estudio en particular, el supuesto de varianzas iguales es adecuado.

Aunque desde un punto de vista metodológico este modelo es menos restrictivo

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 193

Cuadro 3.23: Sumarios a posteriori e intervalos de probabilidad al 95 % (caso continuo, varianzas residuales diferentes).

	Media	Desviación estándar	95 % CI
β_{10}	1.224	3.972	(-6.548, 8.982)
β_{11}	0.04599	0.1083	(-0.164, 0.2603)
β_{12}	-0.2567	0.8716	(-1.973, 1.458)
β_{13}	3.482	1.424	(0.6913, 6.3)
β_{14}	9.546	1.796	(6.02, 13.04)
β_{15}	-0.005599	0.008152	(-0.02173, 0.01041)
β_{16}	1.372	1.122	(-0.8334, 3.58)
β_{20}	6674	195.8	(6288, 7053)
β_{21}	9.074	4.598	(0.1056, 18.1)
β_{22}	198.2	48.42	(102.6, 292.7)
β_{23}	2.41	24.94	(-46.72, 51.24)
β_{24}	-1.405	25.06	(-50.82, 47.24)
β_{25}	1.074	0.8436	(-0.5966, 2.733)
β_{26}	199.6	48.62	(101.7, 293.4)
β_{27}	0.2235	5.717	(-10.67, 11.58)
ΔC	199.9	49.57	(101.2, 296.7)

que el modelo de varianza común, lo cierto es que, en la práctica, las diferencias entre ambos análisis son mínimas.

3.5. Conclusiones

En este Capítulo se presenta una metodología flexible para el análisis coste–efectividad, desarrollado desde una perspectiva bayesiana. El supuesto común a los modelos propuestos es que las diferencias observadas en términos de efectividad y costes entre tratamientos puede no ser debida únicamente al tipo de tratamiento empleado. Las diferencias muestrales entre los grupos que reciben uno

u otro tratamiento pueden ser relevantes en los resultados finales de efectividad y coste. Por ello, la comparación de dos tratamientos alternativos únicamente será posible si somos capaces de aislar el efecto que el tipo de tratamiento recibido tiene sobre las variables de interés (efectividad y coste). Para ello, será necesario realizar un modelo de regresión que incluya al resto de variables explicativas y una variable dicotómica T_i que tome valores 0 ó 1 dependiendo del tipo de tratamiento recibido. A partir de estos modelos podemos generar las diferentes medidas de toma de decisión coste–efectividad existentes en la literatura.

Los modelos econométricos han comenzado a ser aplicados en el análisis coste–efectividad muy recientemente. Hoch *et al.* (2002) fueron los primeros en proponer el uso de los modelos de regresión en el CEA. Entre las ventajas que presenta esta metodología destaca la posibilidad de corregir posibles diferencias muestrales entre los grupos de tratamiento, permitiendo calcular así el verdadero efecto del tratamiento. Vázquez-Polo *et al.* (2004b) muestran a partir de datos simulados como, además de corregir el sesgo en las estimaciones si los grupos de tratamiento no son comparables, la inclusión de covariables permite reducir la incertidumbre en la estimación de los parámetros incluso si los grupos de tratamiento son homogéneos.

Se presentan tres modelizaciones alternativas en función de la relación que establezcamos entre la efectividad y el coste. En el primero, el modelo básico, se asume independencia entre la efectividad y el coste. Aunque desde un punto de vista teórico, la efectividad y el coste no son independientes y se asume que exista cierta relación entre ambas medidas, desde un punto de vista práctico lo cierto es que en muchos estudios la correlación es mínima. El análisis del modelo

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 195

independiente permite fijar las bases a partir de las cuales se desarrollan el resto de modelos.

Posteriormente mostramos la modelización del análisis CEA a partir de un modelo de ecuaciones aparentemente no relacionadas, que incorpora la posible correlación existente entre las variables resultado en el propio modelo.

Por último se desarrolla un modelo que establece una relación unidireccional entre la efectividad y el coste. Así, suponemos que los costes del tratamiento vienen determinados por la efectividad del mismo, pero la efectividad no es explicada por los costes. Este modelo es aplicable a tratamientos que estén altamente protocolizados, para los que los procedimientos a aplicar a cada paciente dependen únicamente de la evolución de las condiciones médicas del paciente. Este modelo también permite estimar de forma directa el efecto de la efectividad sobre los costes a partir de la estimación de su coeficiente en la ecuación de costes.

Para cada uno de los supuestos anteriores hemos tratado de desarrollar modelos alternativos en función de cómo se definan la efectividad y el coste.

El modelo de partida es el modelo continuo, que asume que tanto la efectividad como el coste vienen definidos a partir de una variable continua. El modelo continuo puede ser empleado en la mayoría de los análisis costes–efectividad. Sin embargo, en ocasiones la efectividad y/o el coste presentan características propias que hacen que los supuestos establecidos en el modelo de regresión clásico no sean adecuados.

Así por ejemplo, en ocasiones la medida de efectividad no viene determinada a partir de una variable continua, como el caso de que la efectividad venga medida según se haya logrado o no un determinado objetivo. Por ello, hemos desarrollado un modelo alternativo que incluye esta posibilidad, empleando para ello modelos de decisión discreta. En ese caso, la medida de comparación entre tratamientos será la odds ratio o la diferencia en la probabilidad de éxito.

Por otro lado, en muchas ocasiones los costes muestran distribuciones fuertemente asimétricas, lo que podría invalidar el supuesto de normalidad del término de perturbación de la regresión lineal. En estos casos, sería necesaria suponer una distribución alternativa para los costes que fuera flexible a la existencia de valores extremos. La distribución log-normal cumple dichas características. La medida empleada para la comparación entre tratamientos será la ratio de los costes.

Además se analizan otros aspectos de interés en el análisis CEA como es la posibilidad de la comparación de más de dos tratamientos a través de la curva de aceptabilidad coste-efectividad global, o el análisis de subgrupos.

Todos los modelos han sido desarrollados desde la perspectiva bayesiana, lo que permite la incorporación de forma natural y flexible de información a priori, en el caso de existir, así como la interpretación de los resultados en términos de probabilidad. El proceso de asignación de dicha información a priori en términos de distribución a priori varía según el modelo que estemos considerando. En cada modelo se desarrolla un proceso de elicitación de fácil aplicación, pero que permita incorporar un rango amplio de posibles conocimientos a priori.

3. Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste–efectividad 197

En definitiva, este Capítulo cumple con los objetivos establecidos en el inicio que consistía en el desarrollo de un metodología econométrica bayesiana amplia, que permita aunar las ventajas de la metodología bayesiana con las ventajas de la incorporación de características de los pacientes en el análisis CEA.

Capítulo 4

Análisis coste–efectividad bayesiano con datos multicéntricos

Índice General

4.1. Introducción	200
4.2. Modelo	203
4.3. Datos	208
4.4. Resultados	211
4.5. Conclusiones	219

4.1. Introducción

Un gran número de recientes análisis coste–efectividad han sido realizados a partir de estudios multicéntricos, e incluso multinacionales (Schulman *et al.*, 1996; Menzin *et al.*, 1996; Johannesson *et al.*, 1997; Glick *et al.*, 1998; Rutten–van Molken *et al.*, 1998; Willke *et al.*, 1998). Los estudios multicéntricos poseen la ventaja de incrementar el tamaño muestral y facilitar la generalización de los resultados.

Sin embargo, cuando se comparan tratamientos a través de un análisis coste–efectividad utilizando datos de diferentes centros, podría esperarse que el centro tuviese algún efecto en los costes unitarios de los recursos, en el uso de recursos y, finalmente, en los resultados finales de cada tratamiento. En este sentido, existen pocos trabajos en la literatura que estudien el efecto que las variaciones de estas características entre centros tiene en el diseño, análisis e interpretación de los estudios coste–efectividad multicéntricos.

Una de las razones por las que el análisis coste–efectividad puede variar entre centros o naciones es la diferencia en el uso de recursos, ya que ésta afecta tanto a los costes como a la efectividad de los tratamientos. Raikou *et al.* (2000) argumentan que los precios relativos, que varían entre centros y naciones, son un factor importante explicando el nivel de utilización de recursos en cada centro. Otros autores (McPherson *et al.*, 1982; Wennberg, 1984; Phelps y Mooney, 1993) argumentan que diferencias en algunas características a nivel de los pacientes entre centros se asocian a variaciones en la práctica clínica en relación al uso de recursos.

La variabilidad entre centros (o naciones) debe ser estudiada a través de un

método analítico apropiado. Estudios en este área han utilizado generalmente modelos de mínimos cuadrados ordinarios (MCO) (Coyle y Drummond, 1998; Willke *et al.*, 1998). Estos métodos asumen que las observaciones para los pacientes son independientes y poseen una varianza común. Este supuesto difícilmente se justifica si los datos provienen de diferentes centros, pues, como comentamos anteriormente, el uso de recursos o el coste de cada paciente dentro de un determinado centro difiere del de otro paciente en otro centro. Además, la inclusión de variables a nivel centro en un modelo de regresión MCO considera dichas variables a nivel paciente, incrementando espúreamente la información que dichas variables aportan al modelo.

Una técnica estadística óptima para analizar el efecto de los centros en los resultados finales del análisis son los modelos multinivel (Goldstein, 1995; Snijders y Bosker, 1999).

Este tipo de modelos son útiles cuando los datos poseen una estructura jerárquica natural, consistente en múltiples unidades micro, que en nuestro análisis serían los pacientes, anidadas en unidades macro, en este caso los centros o incluso el país. Los modelos multinivel permiten definir y explorar variaciones en cada nivel de la jerarquía, controlando por variables explicativas que puedan ser relevantes. Aunque las primeras aplicaciones de estos modelos se realizan en la economía de la educación, su aplicación en economía de la salud ha llegado a ser bastante común en la literatura reciente (Rice y Leyland, 1996; Rice y Jones, 1997; Carey, 2000; Leyland y Goldstein, 2001; Goldstein *et al.*, 2002).

Recientemente, han sido publicados dos trabajos que analizan la aplicación de los modelos multinivel al análisis coste–efectividad:

En el primero de ellos, Manca *et al.* (2004) muestran la importancia de incorporar en los análisis coste–efectividad multicéntricos o multinacionales la variabilidad entre–centros a través de una estructura jerárquica. Para la aplicación práctica, se emplearon los datos de la prueba EVALUATE (Garry *et al.*, 2004; Sculpher y Manca, 2004), que compara dos tipos alternativos de histerectomía en 25 centros ingleses. Los autores concluyen que la incorporación del efecto centro a través de los modelos multinivel permite obtener estimaciones más apropiadas del coste–efectividad incremental medio y de su error estándar. Además, las estimaciones específicas del coste–efectividad incremental medio para cada centro permiten explorar apropiadamente la variabilidad entre centros de los resultados.

En un segundo artículo, Grieve *et al.* (2004) comparan las estimaciones del modelo MCO y el modelo multinivel con datos de un estudio multinacional con 13 centros de 11 países europeos. Los resultados muestran que las estimaciones MCO sobreestiman la precisión de los coeficientes de las variables a nivel de centro, realizando, además, estimaciones erróneas. Los modelos multinivel se muestran apropiados para analizar datos multicéntricos y multinacionales. En concreto, la aplicación práctica de este trabajo muestra como, mientras que el análisis MCO establece que todas las variables a nivel centro muestran asociación con el uso de recursos y el coste total del tratamiento; una vez la naturaleza jerárquica de los datos es introducida en el análisis, ninguna de estas variables se muestra como predictora del uso de recursos, y solo una de los costes totales.

En este Capítulo, mostramos la aplicación de los modelos multinivel desde una perspectiva bayesiana. Además, emplearemos una modelización diferente al de los trabajos mencionados anteriormente. Así, Manca *et al.* (2004) realizan su

modelización a partir de la definición del beneficio neto incremental (Hoch *et al.*, 2002), mostrada en la introducción del Capítulo 3 de esta Memoria.

En este Capítulo, plantaremos el modelo de regresión directamente sobre las variables resultados, coste y efectividad. Además, extenderemos el análisis al caso en el que la variable efectividad venga definida a través de una variable dicotómica, empleando para ello un modelo logit multinivel.

4.2. Modelo

Dada una muestra de n individuos participando en un estudio multicéntrico, se obtienen datos de efectividad (e_{ip}), coste (c_{ip}) y otras características individuales ($x_{ip} = (x_{1ip}, x_{2ip}, \dots, x_{kip})$), como edad, sexo o estado de salud inicial, para cada paciente ($i = 1, 2, \dots, n$), que pertenece a uno de los P centros ($p = 1, 2, \dots, P$) incluidos en el estudio. Además, estos n pacientes han recibido uno de los J tratamientos o programas que están siendo comparados. El tratamiento recibido vendrá indicado por una variable binaria (T_{jip}) que tomará valor 1 si el tratamiento recibido es el tratamiento j y 0 en otro caso ($j = 1, \dots, J$).

Para un mejor entendimiento de los modelos multinivel, empezaremos definiendo un modelo de dos niveles con solo una variable explicativa en el primer nivel. Este modelo puede venir especificado como:

$$y_{ip} = \beta_0 + \beta_1 x_{1ip} + \mu_p + \epsilon_{ip}, \quad (4.2.1)$$

$$\mu_p \sim \mathcal{N}(0, \sigma_\mu^2), \quad \epsilon_{ip} \sim \mathcal{N}(0, \sigma_\epsilon^2),$$

$$\text{cov}(\mu_j, \epsilon_{ip}) = 0,$$

donde hemos añadido una variable aleatoria (μ_p) al modelo de regresión lineal múltiple. Este término modeliza el efecto del centro en la variable dependiente (y_{ip}). El Modelo (4.2.1) puede ser ampliado en diferentes direcciones, añadiendo nuevas variables explicativas, o incluyendo más niveles. Los coeficientes de regresión, $\beta = (\beta_0, \beta_1)$, son llamadas habitualmente “parámetros fijos” y los términos de varianza y covarianza “parámetros aleatorios”, aunque esta distinción no sería apropiada si adoptamos una perspectiva bayesiana.

El análisis coste–efectividad considera dos variables respuesta, el coste y la efectividad. Estas variables no son independientes, por lo que se considera la distribución normal multivariante como distribución generadora de los datos.

La hipótesis de normalidad ha sido la más empleada en los análisis coste–efectividad (Van Hout *et al.*, 1994; Wakker y Klaasen, 1995; Willan y O’Brien, 1996; Laska *et al.*, 1997; Hoch *et al.*, 2002; entre otros).

Igual que en capítulos anteriores, es necesario destacar que este supuesto puede no ser real en muchos estudios. Así, en ocasiones los costes presentan un alto grado de asimetría y distribuciones como la log–normal o gamma podrían ser más adecuadas. Por otro lado, la efectividad en ocasiones viene medida a través de una variable cualitativa, por lo que el supuesto de normalidad no sería válido.

Como variables explicativas del coste y la efectividad se incluyen el tratamiento recibido y algunas características de los pacientes. La inclusión de características individuales de los pacientes en el análisis coste–efectividad ha sido objeto de estudio en la literatura reciente, como se ha mostrado en el Capítulo 3 de esta Memoria (Hoch *et al.*, 2002; Vázquez-Polo y Negrín, 2004; Vázquez-Polo *et al.*, 2004a,b; Willan *et al.*, 2004a). El coeficiente correspondiente a la variable

tratamiento puede ser interpretado como el incremento en efectividad o coste de dicho tratamiento frente al tratamiento de referencia.

Como comentamos en la introducción del Capítulo, el centro al que pertenece el paciente puede influir en la efectividad y el coste final del paciente. El centro es introducido en el análisis como una estructura jerárquica, paciente–centro. Para ello introducimos un término de perturbación aleatorio a nivel de centro (μ).

Además, también estamos interesados en estudiar el efecto del centro en los resultados finales de los programas que están siendo comparados, permitiendo así la posibilidad de que el tratamiento sea más o menos coste–efectivo en un centro que en otro. Este hecho es posible debido a las diferencias existentes entre centros. Así por ejemplo, un tratamiento intensivo en mano de obra de enfermería sería menos costoso en aquel centro que presente un coste unitario por enfermero menor. Para analizar este hecho introducimos un término de perturbación aleatorio a nivel de centro en el coeficiente del tratamiento recibido, permitiendo cierta variabilidad en la efectividad y el coste incremental entre centros.

El efecto del resto de variables explicativas en la efectividad y el coste lo consideraremos constante entre centros. El modelo quedaría definido de la siguiente forma:

$$e_{ip} = \beta_{10ip} + \sum_{v=1}^k \beta_{1v} x_{vip} + \sum_{j=1}^{J-1} \beta_{1(k+j)p} T_{jip}, \quad (4.2.2)$$

$$c_{ip} = \beta_{20ip} + \sum_{v=1}^k \beta_{2v} x_{vip} + \sum_{j=1}^{J-1} \beta_{2(k+j)p} T_{jip},$$

$$\beta_{10ip} = \beta_{10} + \mu_{11p} + \epsilon_{1ip} \quad ; \quad \beta_{20ip} = \beta_{20} + \mu_{21p} + \epsilon_{2ip},$$

$$\beta_{1(k+1)p} = \beta_{1(k+1)} + \mu_{12p} \quad ; \quad \beta_{2(k+1)p} = \beta_{2(k+1)} + \mu_{22p},$$

$$\dots \quad ; \quad \dots$$

$$\beta_{1(k+J-1)p} = \beta_{1(k+J-1)} + \mu_{1Jp} \quad ; \quad \beta_{2(k+J-1)p} = \beta_{2(k+J-1)} + \mu_{2Jp},$$

$$\begin{pmatrix} \epsilon_{1ip} \\ \epsilon_{2ip} \end{pmatrix} \sim \mathcal{N}(0, \Omega_\epsilon) \quad ; \quad \Omega_\epsilon = \begin{pmatrix} \sigma_{\epsilon_1}^2 & \sigma_{\epsilon_{12}} \\ & \sigma_{\epsilon_2}^2 \end{pmatrix},$$

$$\begin{pmatrix} \mu_{11p} \\ \mu_{12p} \\ \vdots \\ \mu_{1Jp} \end{pmatrix} \sim \mathcal{N}(0, \Omega_{\mu_1}) \quad ; \quad \Omega_{\mu_1} = \begin{pmatrix} \sigma_{\mu_{11}}^2 & \sigma_{\mu_{12}} & \dots & \sigma_{\mu_{1J}} \\ & \sigma_{\mu_{12}}^2 & \dots & \sigma_{\mu_{12J}} \\ & & \ddots & \vdots \\ & & & \sigma_{\mu_{1J}}^2 \end{pmatrix},$$

$$\begin{pmatrix} \mu_{21p} \\ \mu_{22p} \\ \vdots \\ \mu_{2Jp} \end{pmatrix} \sim \mathcal{N}(0, \Omega_{\mu_2}) \quad ; \quad \Omega_{\mu_2} = \begin{pmatrix} \sigma_{\mu_{21}}^2 & \sigma_{\mu_{212}} & \dots & \sigma_{\mu_{21J}} \\ & \sigma_{\mu_{22}}^2 & \dots & \sigma_{\mu_{22J}} \\ & & \ddots & \vdots \\ & & & \sigma_{\mu_{2J}}^2 \end{pmatrix}.$$

En el análisis bayesiano, es necesario determinar una distribución a priori de los parámetros de interés. A continuación, se muestra el modelo de distribución a priori condicionalmente conjugado. Este modelo a priori permite la introducción del algoritmo Gibbs sampling para simular la distribución a posteriori (Goldstein *et al.*, 2002).

$$\beta_1 \sim \mathcal{N}(\beta_1^p, S_1^p) \quad ; \quad \beta_2 \sim \mathcal{N}(\beta_2^p, S_2^p),$$

$$\Omega_\epsilon \sim \mathcal{IW}(A_\epsilon, f_\epsilon) \quad ; \quad \Omega_{\mu_1} \sim \mathcal{IW}(A_{\mu_1}, f_{\mu_1}) \quad ; \quad \Omega_{\mu_2} \sim \mathcal{IW}(A_{\mu_2}, f_{\mu_2}).$$

La medida habitualmente utilizada para comparar el coste y la efectividad de dos tratamientos es la ratio coste-efectividad incremental (ICER), calculada como el cociente entre el incremento en costes y el incremento en efectividad. Sin

embargo, esta medida presenta serios problemas de interpretación y de estimación. Como ya hemos comentado en el Capítulo 1, el beneficio neto incremental (INB) ha sido propuesto como una medida alternativa:

$$INB(R_c) = R_c \cdot \Delta E - \Delta C. \quad (4.2.3)$$

En nuestro caso particular, la efectividad incremental y el coste incremental de cada tratamiento j con respecto al de referencia pueden ser estimados por los parámetros $\beta_{1(k+j)p}$ y $\beta_{2(k+j)p}$, respectivamente. El subíndice p indica que estos coeficientes variarán entre centros, por lo que estimaremos un coste y una efectividad incremental para cada centro.

Efectividad binaria

El modelo anterior únicamente es aplicable para el análisis coste–efectividad usando una medida de efectividad continua, como puede ser la mejora en la calidad de vida. Sin embargo, en ocasiones la efectividad puede venir expresada a partir de variables binarias según se haya logrado o no un determinado objetivo. Así, la efectividad puede venir medida por el porcentaje de pacientes que sobreviven a la intervención, el porcentaje de pacientes que no sufren recaídas durante el año siguiente al tratamiento o la proporción de pacientes que continúan el tratamiento durante el año de seguimiento. Se propone un modelo logit multinivel para estudiar los determinantes de la probabilidad de éxito (Pinilla *et al.*, 2002).

Siendo e_{2ip} una variable binaria que toma valor 1 si el paciente obtiene un determinado objetivo y valor 0 en caso contrario, para cada paciente ($i =$

$1, 2, \dots, n$), que pertenece a uno de los p centros ($p = 1, 2, \dots, P$) el modelo vendría especificado como:

$$e_{2ip} \sim \mathcal{B}in(1, \phi_{ip}), \quad (4.2.4)$$

$$\text{logit}(\phi_{ip}) = \ln\left(\frac{\phi_{ip}}{1 - \phi_{ip}}\right) = \beta_{10ip} + \sum_{v=1}^k \beta_{1v} x_{vip} + \sum_{j=1}^{J-1} \beta_{1(k+j)p} T_{jip},$$

$$\beta_{10ip} = \beta_{10} + \mu_{11p},$$

$$\beta_{1(k+1)p} = \beta_{1(k+1)} + \mu_{12p},$$

...

$$\beta_{1(k+J-1)p} = \beta_{1(k+J-1)} + \mu_{1Jp},$$

$$\begin{pmatrix} \mu_{11p} \\ \mu_{12p} \\ \vdots \\ \mu_{1Jp} \end{pmatrix} \sim \mathcal{N}(0, \Omega_{\mu 1}) \quad ; \quad \Omega_{\mu 1} = \begin{pmatrix} \sigma_{\mu 11}^2 & \sigma_{\mu 112} & \cdots & \sigma_{\mu 11J} \\ & \sigma_{\mu 12}^2 & \cdots & \sigma_{\mu 12J} \\ & & \ddots & \vdots \\ & & & \sigma_{\mu 1J}^2 \end{pmatrix}.$$

Utilizaremos la misma estructura de distribuciones a priori para los parámetros de interés que en el modelo continuo. La distribución a posteriori es estimada a partir de las técnicas de simulación MCMC (Carlin y Polson, 1992; Albert y Chib, 1993).

4.3. Datos

Utilizaremos los datos del estudio de seguimiento a un año para pacientes que iniciaban por primera vez un programa de mantenimiento de metadona (PMM). El estudio se llevó a cabo en 5 centros de atención y seguimiento municipales de Barcelona que al inicio del estudio cubrían el 85% de los tratamientos con metadona ofertados en la ciudad. Concretamente el centro de Nou Barris (A)

cubría el 16 %, Sants (B) el 19 %, Garbí (C) el 19 %, Sarriá (D) el 18 % y Barceloneta (E) el 13 %. Se comparan tres tipos de PMM según la intensidad de los mismos, distinguiendo entre el programa de intensidad baja, el programa de intensidad media y el programa de intensidad alta. La asignación de los pacientes a cada programa se realizó estratificada por centros.

Se recogieron datos sociodemográficos, de salud y toxicológicos de cada paciente. Las variables sociodemográficas consideradas fueron la edad, el sexo, los años de consumo, el nivel de educación (alto cuando los pacientes habían recibido educación superior a la obligatoria: Formación profesional, Bachillerato Unificado Polivalente, diplomaturas o licenciaturas; y básico en el resto de los casos), el estado serológico del VIH, y si el paciente era dependiente de más de una droga según criterios diagnósticos DSM–IV.

La efectividad fue medida como el negativo de la variación del perfil de salud de Nottingham (NHP) durante el primer mes de tratamiento. El NHP tiene un rango de puntuaciones de 0 a 100, donde 0 es la puntuación correspondiente al mejor estado de salud imaginable, y 100 el peor. La evaluación se realizó al mes de comienzo del estudio, a los 6 meses, y al año. Se tomó como medida de efectividad la variación durante el primer mes para evitar la pérdida de datos debido a los abandonos. La segunda medida de efectividad fue el porcentaje de pacientes que continuaban en el programa al año de seguimiento.

Los costes totales se obtuvieron a partir del registro de actividad. Como costes unitarios se utilizaron los costes unitarios ajustados por productividad (coste unitario directo por minuto de actividad).

El Cuadro 4.1 muestra los estadísticos descriptivos de los datos. El Apéndice

I ofrece una descripción detallada de la base de datos.

Cuadro 4.1: Estadísticos muestrales del coste, la efectividad y algunas características de los pacientes. Media (desviación estándar).

Variable	Inten. alta	Inten. media	Inten. baja	Total
Edad (de)	30.5 (6.5)	30.8 (6.3)	32.2 (7.2)	31.1 (6.7)
Sexo (% mujeres)	24.3	21.0	19.9	21.8
Estudios básicos (%)	75.4	78.9	76.9	77.1
Años consumo (sd)	10.4 (5.8)	10.5 (5.5)	9.6 (5.7)	10.2 (5.7)
VIH (%)	29.0	23.5	22.0	24.9
Politoxicómanos (%)	53.0	28.0	26.3	36.0
NHP inicial (de)	42.9 (23.6)	42.4 (25.1)	40.8 (25.7)	42.1 (24.8)
Dif-NHP (de)	19.3 (22.9)	18.3 (22.1)	15.1 (21.2)	17.6 (22.1)
% abandonos	33.0	38.0	32.8	34.64
Coste (de)	668.9 (394.0)	607.0 (350.4)	524.8 (295.9)	602.0 (354.5)

Además, con el objeto de observar las diferencias en los resultados del programa entre centros también mostramos dichos estadísticos muestrales por centro (Cuadro 4.2).

Cuadro 4.2: Estadísticos muestrales del coste y la efectividad por centros.

Centro	Dif-NHP (de)	% abandonos	Coste (de)
A	21.51 (25.92)	35.71	667.85 (411.88)
B	13.81 (18.00)	18.75	609.09 (319.45)
C	20.58 (24.46)	36.59	785.89 (340.48)
D	19.28 (20.81)	24.51	547.64 (313.49)
E	14.86 (21.84)	25.77	675.08 (225.56)

4.4. Resultados

Aunque la estructura a priori propuesta permite la incorporación de información subjetiva, en este Capítulo supondremos información a priori vaga por lo que la distribución a posteriori estará basada únicamente en los datos. La información vendrá así reflejada a través de distribuciones a priori “difusas”:

$$\begin{aligned}\beta_1 &\sim \mathcal{N}\left(\vec{0}_{10}, \text{diag}(\overline{10}_{10}^{10})\right), \\ \beta_2 &\sim \mathcal{N}\left(\vec{0}_{10}, \text{diag}(\overline{10}_{10}^{10})\right), \\ \Omega_\epsilon &\sim \mathcal{IW}\left(\left(\begin{pmatrix} 0.001 & 0 \\ 0 & 0.001 \end{pmatrix}\right), 2\right), \\ \Omega_{\mu_1} &\sim \mathcal{IW}\left(\left(\begin{pmatrix} 0.001 & 0 \\ 0 & 0.001 \end{pmatrix}\right), 2\right), \\ \Omega_{\mu_2} &\sim \mathcal{IW}\left(\left(\begin{pmatrix} 0.001 & 0 \\ 0 & 0.001 \end{pmatrix}\right), 2\right),\end{aligned}$$

donde \vec{a}_b es un vector de componente a y tamaño b .

El Cuadro 4.3 muestra los resultados del modelo multinivel bayesiano para el análisis coste–efectividad, utilizando como medidas de efectividad la mejora en la calidad de vida.

Las simulaciones fueron realizadas utilizando el programa WinBUGS en su versión 1.4. Los códigos de los modelos están disponibles en el Apéndice II.

Cuadro 4.3: Estadísticos a posteriori del modelo multinivel coste–efectividad. Media e intervalo de credibilidad (IC) al 95 %.

Variable		Dif–NHP	Coste
Constante		4.46	510.8
(IC)		(-5.412, 14.47)	(299, 722.7)
Inten. alta		4.294	177.1
(IC)		(0.1842, 8.5)	(33.78, 293.1)
Inten. media		3.724	101.5
(IC)		(-0.2191, 7.673)	(-17.72, 210.1)
Edad		-0.02028	1.296
(IC)		(-0.3332, 0.2885)	(-4.337, 6.827)
Sexo		-5.651	61
(IC)		(-9.565, -1.878)	(-7.165, 130.3)
Estudios básicos		-6.327	6.383
(IC)		(-10.2, -2.375)	(-64.78, 77.27)
Años consumo		-0.4018	-3.151
(IC)		(-0.7731, -0.02868)	(-10.01, 3.559)
VIH		-2.49	-10.13
(IC)		(-6.363, 1.376)	(-81.12, 60.37)
Politoxicómanos		-0.9454	20.16
(IC)		(-4.369, 2.543)	(-52.13, 89.98)
NHP inicial		0.5404	0.428
(IC)		(0.4731, 0.6071)	(-0.7716, 1.643)
Efectos aleatorios (de)	ϵ	μ_1	μ_2
σ_1^2	322 (21.13)	0.1882 (0.9444)	15200 (25270)
σ_2^2	100300 (6974)	0.2679 (2.243)	12510 (29600)
σ_3^2		0.02944 (0.2537)	9105 (20810)
σ_{12}	466.1 (264.9)	-0.07008 (1.073)	-11490 (27330)
σ_{13}		-0.007815 (0.298)	-10460 (22760)
σ_{23}		0.001401 (0.3418)	10440 (24890)

Entre las variables que se muestran como determinantes en la mejora en la calidad de vida destacan el hecho de ser mujer, el nivel de estudios, los años de consumo y la calidad de vida al comienzo del estudio. Las mujeres presentan en términos medios una mejora en la calidad de vida 5.651 unidades inferior al de los hombres. Los pacientes con nivel de estudios básicos presentan peores resultados en términos de mejora de la calidad de vida, existiendo una probabilidad al 95 % de que alcance entre 10.2 y 2.375 unidades menos que un paciente con mayores estudios. Los años de consumo previo suponen también un efecto negativo en la mejora de calidad de vida. Los pacientes con un mayor nivel inicial del NHP son capaces de aprovechar mejor los programas de mantenimiento. En media, una unidad más de NHP inicial supone una mejora 0.54 unidades mayor al final del primer mes. En cuanto a los costes, las características sociodemográficas consideradas no parecen tener un efecto relevante en los mismos.

En cuanto a la efectividad incremental, se observa que en términos medios el programa de intensidad alta obtiene 4.294 unidades más de efectividad que el programa de intensidad baja. El programa de intensidad media también se muestra más efectivo que el de referencia con un intervalo de probabilidad de (-0.2191, 7.673). En cuanto a los costes, el programa de intensidad alta es el más costoso, 177.1 euros más que el de intensidad baja, seguido del de intensidad media, 101.5 euros más costoso que en el intensidad baja. Sin embargo, el modelo empleado incorpora cierta variabilidad en la respuesta a los programas entre centros. Los coeficientes anteriores muestran una media entre los diversos centros ponderada por el tamaño muestral perteneciente a cada centro. Sin embargo, la muestra fue repartida entre centros de manera equitativa sin tener en cuenta el

peso de cada centro en el total de los tratamientos de metadona ofertados en la ciudad de Barcelona. El Cuadro 4.4 muestra la efectividad y el coste incremental para cada dos tratamientos y para cada centro, además de la efectividad y el coste incremental medio calculado como la media de los centros ponderada por su peso en la oferta total de tratamientos de metadona en Barcelona.

Cuadro 4.4: Estimaciones del ΔE y ΔC por centros.

Centro	Inten. alta vs. baja		Inten. alta vs. media		Intens. media vs. baja	
	ΔE (de)	ΔC (de)	ΔE (de)	ΔC (de)	ΔE (de)	ΔC (de)
A	4.257 (2.151)	159.4 (62.58)	0.535 (2.099)	73.156 (38.278)	3.722 (2.034)	86.23 (54.4)
B	4.277 (2.148)	203.6 (54.17)	0.556 (2.094)	75.953 (37.591)	3.722 (2.035)	127.6 (48.86)
C	4.268 (2.167)	99.25 (126.8)	0.54 (2.105)	73.239 (53.919)	3.728 (2.036)	26.01 (101)
D	4.321 (2.153)	245.3 (96.71)	0.591 (2.104)	78.944 (43.231)	3.73 (2.035)	166.3 (81.56)
E	4.351 (2.176)	177.7 (49.34)	0.629 (2.117)	76.662 (37.873)	3.722 (2.036)	101 (44.97)
Media	4.291 (2.121)	176.8 (39.04)	0.567 (2.063)	75.554 (36.722)	3.724 (2.03)	101.2 (36.49)

Al realizar el análisis por centros, observamos que no existen diferencias relevantes en cuanto a la efectividad de los programas entre centros. Sin embargo, estas diferencias sí surgen en el análisis de los costes. Así por ejemplo, el coste incremental del programa de alta intensidad varía de los 245.3 euros estimados en el centro D a los 99.25 euros estimados en el centro C. En todos los centros, el programa más costoso es el programa de intensidad alta, seguido del programa de media intensidad y del programa de baja intensidad. La estimación de la efectividad y el coste incremental total se obtiene como la suma ponderada de

los cinco centros. El programa de intensidad alta es 0.535 unidades más efectivo que el de intensidad media y 4.291 unidades más efectivo que el programa de intensidad baja. También es el más costoso, 75.554 euros más que el tratamiento de intensidad media y 176.8 euros más intensidad baja. La Figura 4.1 muestra la distribución a posteriori conjunta de la efectividad y el coste incremental medio para cada dos programas.

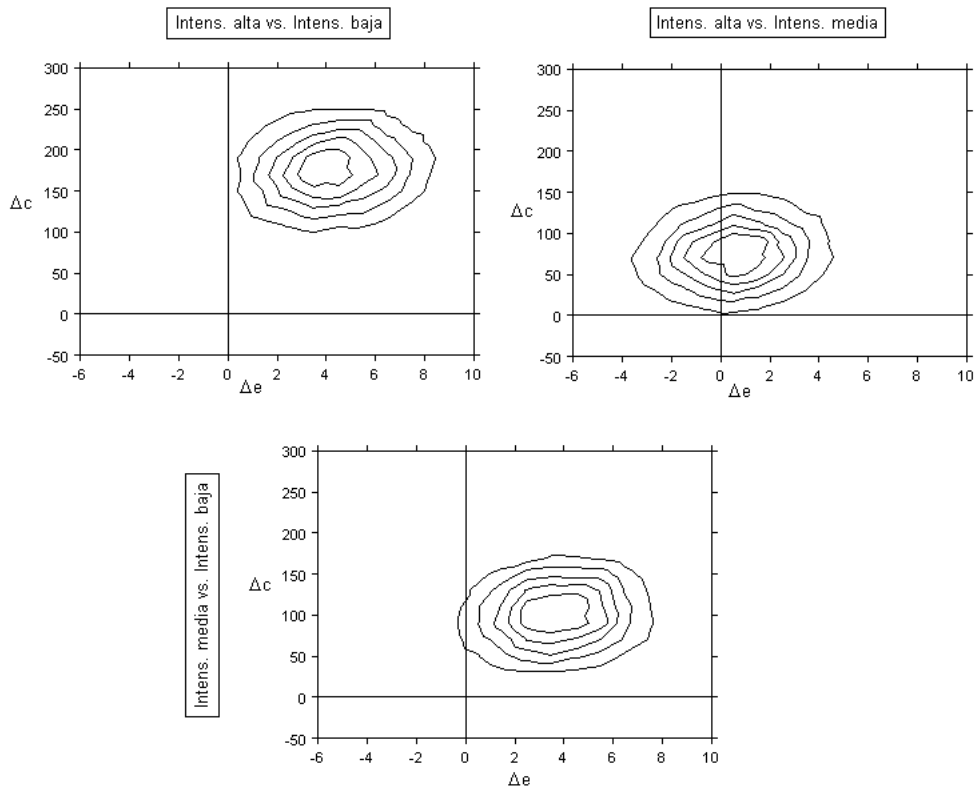


Figura 4.1: Distribución a posteriori conjunta de la efectividad y el coste incremental medio para cada par de programas comparados.

La curva de aceptabilidad coste–efectividad muestra qué tratamiento es preferido para cada valor R_c . Cuanto mayor sea la disposición al pago por incrementar la calidad de vida, mayor será la preferencia por el tratamiento más efectivo. Por contra, si valoramos poco la mejora de efectividad, elegiremos el tratamiento más barato. La Figura 4.2 muestra las curvas de aceptabilidad coste–efectividad global para cada programa de metadona.

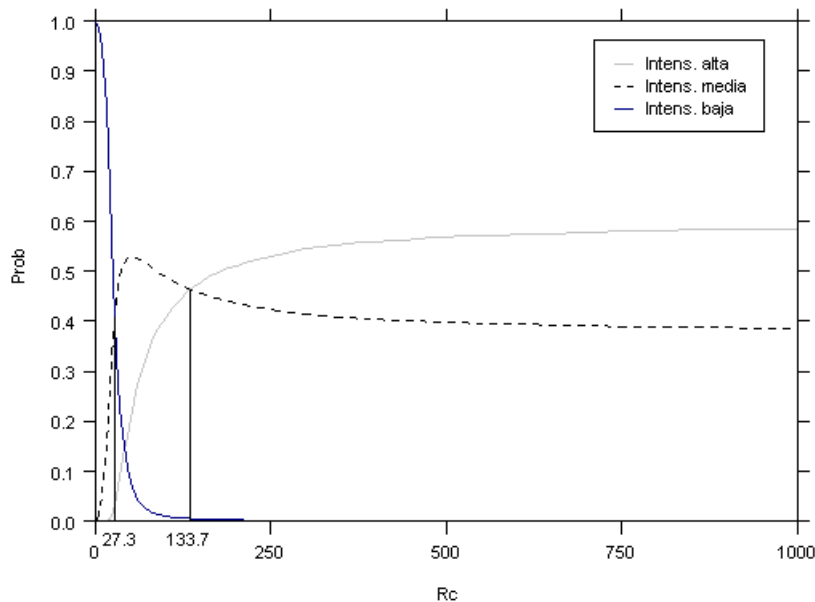


Figura 4.2: Curvas de aceptabilidad coste–efectividad.

Para disposiciones al pago bajas por incrementos unitarios de la efectividad, menores de 27.3 euros, el programa preferido es el más barato, el programa de intensidad baja. Para disposiciones al pago entre 27.3 euros y 133.7, el programa más coste–efectivo es el de intensidad media. Por último, para disposiciones al pago elevadas, el programa preferido es el de intensidad alta. La Figura 4.2

muestra los resultados globales, para el conjunto de centros. En la Figura 4.3 podemos observar las diferencias entre centros. Únicamente se muestra la CEAC para el tratamiento preferido, lo que se denominada frontera de aceptabilidad coste–efectividad (Fenwick *et al.*, 2001). Aunque la elección del programa más coste–efectivo es similar entre centros, los valores del R_c que definen el cambio del programa preferido sí varían notablemente.

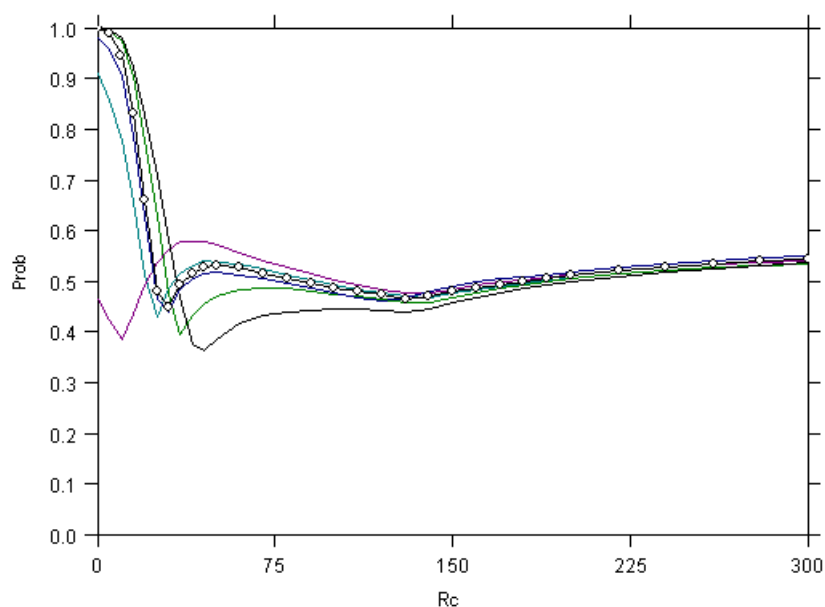


Figura 4.3: Curvas de aceptabilidad coste–efectividad por centros y global (con círculos blancos).

Efectividad binaria

El modelo anterior puede ser ampliado a nuevas situaciones. Así, la efectividad de los programas de metadona no viene explicada únicamente por la mejora en la

calidad de vida durante el primer mes de estudio. Es necesario estudiar si existen diferencias en la proporción de pacientes que continúan el programa durante el año de seguimiento del estudio entre programas. El Cuadro 4.5 muestra los resultados del modelo logístico multinivel donde la variable explicativa es la probabilidad de completar el año de seguimiento del estudio.

Cuadro 4.5: Estadísticos a posteriori del modelo logit multinivel. I.C. al 95 % entre paréntesis.

Variable	Media (IC 95 %)
Constante	-0.4443 (-1.817, 0.9406)
Inten. alta	-0.3148 (-1.545, 0.7765)
Inten. media	0.3276 (-0.1984, 0.878)
Edad	-0.03782 (-0.08191, 0.003955)
Sexo	0.004442 (-0.04544, 0.05478)
Estudios básicos	0.1324 (-0.3787, 0.6524)
Años consumo	-0.03148 (-0.5404, 0.4938)
VIH	0.3147 (-0.1506, 0.7769)
Politoxicómanos	0.009437 (0.000628, 0.01843)
NHP inicial	-0.04814 (-0.5619, 0.4511)
Efectos aleatorios (de)	μ_1
σ_1^2	0.1001 (0.1798)
σ_2^2	1.458 (2.136)
σ_3^2	0.04662 (0.1332)
σ_{12}	-0.2742 (0.5306)
σ_{13}	-0.04153 (0.13)
σ_{23}	0.1319 (0.4487)

Al igual que para el modelo continuo, hemos permitido cierta variabilidad del parámetro correspondiente a los programas a nivel de centro, lo que permite estimar el efecto del programa recibido en la probabilidad de completar el estudio por centro. En los modelos logit, la odds ratio es la medida habitualmente empleada para interpretar el efecto de las variables categóricas. Se define como

el cociente de las probabilidades relativas de éxito entre dos categorías y se estima como la exponencial del coeficiente β_1 . Una vez estimados los coeficientes para cada centro y calculada la media ponderada de los mismos, se observa como la odd ratio del programa de intensidad alta frente al de intensidad baja es estimado en 0.8144, con un intervalo de probabilidad de (0.431, 1.398). Esto indica que la probabilidad relativa de completar el tratamiento es un 18.56 % menor para los pacientes que reciben el programa de intensidad alta frente al de intensidad baja. La odds ratio del programa de intensidad media frente al de intensidad baja es de 1.435, con un intervalo de probabilidad al 95 % de (0.830, 2.330). En definitiva, el hecho de recibir el programa de intensidad alta aumenta las probabilidades de abandonar el estudio, mientras que aquellos pacientes que reciben el programa de intensidad media tienen una probabilidad menor de abandonar el estudio que los que reciben el tratamiento de intensidad baja. En cualquier caso, aunque sí se observa cierta tendencia, la amplitud de los intervalos de credibilidad no permite concluir que el programa suponga una variable relevante en la explicación de la probabilidad de completar el estudio.

4.5. Conclusiones

La proliferación de estudios multicéntricos, e incluso multinacionales, para la evaluación de tecnologías en los últimos años ha motivado la búsqueda de una metodología que recoja de forma adecuada la estructura de los datos.

Como argumentan McPherson *et al.* (1982), Wennberg (1984), Phelps y Mooney (1993) y Raikou *et al.* (2000), entre otros, los centros poseen ciertas características propias como el uso de recursos, los costes unitarios o los protocolos

de tratamiento, que afectan directamente en los resultados del análisis coste–efectividad.

La inclusión de variables binarias para cada centro en un modelo de regresión lineal ha sido la solución más extendida para capturar el efecto del centro o del país en los resultados. Sin embargo, esta modelización ignora la estructura jerárquica de los datos.

En este Capítulo se muestra la utilidad de los modelos multinivel en el análisis coste–efectividad para datos multicéntricos. Precisamente, el hecho de poseer datos de diferentes fuentes implica una estructura jerárquica natural en el que los pacientes suponen el primer nivel y el centro el segundo. Este modelo puede ser extensible a más niveles como podría ser el caso de los estudios multinacionales.

Además de la correcta estimación de los coeficientes y precisión de las variables a nivel de centro o paciente, los modelos multinivel proporcionan información adicional. En particular, permiten conocer el porcentaje de la variación residual que es debida al paciente y el porcentaje que es debido al centro.

A la hora de tomar decisiones estamos interesados en la totalidad de la población por lo que la variable de interés es la media ponderada de los resultados obtenidos en cada centro. Es importante reconocer el hecho de que no en todos los estudios coste–efectividad la proporción muestral de pacientes pertenecientes a cada centro coincide con la proporción poblacional de pacientes susceptibles de beneficiarse del tratamiento.

Las conclusiones finales deben ser obtenidas como la media de los resultados de cada centro ponderados por la proporción poblacional. Esta es otra causa por la que un análisis convencional que no incorpore el efecto centro obtendría

estimaciones erróneas de las medidas de interés.

La validez de la metodología propuesta es estudiada a través de una aplicación práctica. El estudio PMM compara programas de mantenimiento de metadona de diferente intensidad. Se trata de un estudio multicéntrico que incluye 5 centros de la ciudad de Barcelona.

Los resultados muestran que existen ciertas características propias del centro que afectan a los resultados finales en términos de efectividad, pero más claramente, en términos de coste. Los propios recursos disponibles en los centros o la utilización de los mismos puede afectar a los resultados de cada programa de tratamiento.

Los programas de mayor intensidad reportan mejores resultados en términos de mejora en la calidad de vida, pero también suponen un coste superior. La curva de aceptabilidad coste–efectividad permite ver qué tratamiento es más efectivo para cada valoración de la mejora de la calidad de vida.

Una de las principales limitaciones de los análisis coste–efectividad para programas de mantenimiento con metadona es el elevado porcentaje de pacientes que abandonan el estudio. Por ello, se ha estudiado la relación existente entre el programa recibido y la probabilidad de completar el estudio. Aunque se estima que el programa de intensidad alta es el que produce más abandonos, seguido del de intensidad baja, las diferencias no son estadísticamente relevantes para los datos evaluados.

Cumpliendo uno de los objetivos fijados para esta Memoria, el desarrollo de una metodología amplia que considere diferentes características de la efectividad y el coste, en este Capítulo mostramos también como el análisis con datos

multicéntricos cuando la efectividad viene medida a través de una variable dicotómica también puede ser realizado a partir de un modelo logit multinivel.

El uso de los modelos multinivel o jerárquicos no supone ningún inconveniente para el cálculo de las medidas habituales de toma de decisión, como son la efectividad y el coste incremental, así como la curva CEAC. En particular, podemos estimar la curva CEAC propia de cada centro, así como la curva CEAC conjunta obtenida a partir de la media ponderada de cada centro.

Capítulo 5

Incorporando incertidumbre en los modelos de análisis coste–efectividad

Índice General

5.1. Introducción	224
5.2. Metodología	226
5.2.1. Modelo de regresión lineal	226
5.2.2. BMA en modelos de regresión lineal	228
5.2.3. Información a priori y factor Bayes fraccional	230
5.3. Datos	232
5.4. Aplicación práctica	233
5.5. Conclusiones	238

5.1. Introducción

Existen numerosos ejemplos en la literatura de la modelización del uso de recursos, variables riesgo, efectividad o coste de una determinada tecnología sanitaria, basada en el uso de variables explicativas o covariables en los modelos de regresión a partir de datos individuales (Healey *et al.*, 2000; Kronborg *et al.*, 2000; O'Neill *et al.*, 2000; Russell y Sisk, 2000; Willan y O'Brien, 2001; Kathleen *et al.*, 2002). En particular, los modelos de regresión lineal son usados habitualmente para explicar los costes y la efectividad como una combinación de variables explicativas. Estas variables pueden incluir variables sociodemográficas, como la edad, el sexo, la raza o el nivel de estudios del paciente, así como variables clínicas como el estado de salud inicial del paciente en el momento del estudio, los años de tratamiento o la existencia de enfermedades concomitantes.

La comparación de diferentes tecnologías sanitarias a través de modelos de regresión se resuelve en la literatura con la inclusión de variables dicotómicas que indiquen el tratamiento que recibe el paciente. El coeficiente de estas variables permitirá analizar qué tratamiento es más coste-efectivo.

Recientemente, Hoch *et al.* (2002) y Willan *et al.* (2004a) han explorado el uso de la incorporación de covariables en el análisis coste-efectividad usando la aproximación del incremento en el coste y la efectividad o del beneficio neto incremental. Ambos trabajos han sido desarrollados desde un punto de vista clásico.

En el Capítulo 3 de esta Memoria se ofrece una amplia panorámica de la aplicación de los métodos de regresión lineal al análisis coste-efectividad desde una perspectiva bayesiana (Vázquez-Polo y Negrín, 2004; Vázquez-Polo *et al.*,

2004a,b).

El objetivo de los modelos de regresión en el análisis coste–efectividad es inferir las relaciones causales entre la variable dependiente (coste o efectividad) y una variable independiente de interés (tratamiento). Además, se incluyen otras variables independientes en el modelo con el objeto de minimizar el sesgo y la incertidumbre de la estimación cuando existen diferencias en las características basales de los grupos de tratamiento. Estas variables son denominadas usualmente como “variables control”.

Sin embargo, la elección de un modelo entre todos los posibles modelos obtenidos de la combinación de covariables ignora la incertidumbre en la selección de modelos, dando lugar a una infraestimación de la incertidumbre en relación a las cantidades de interés.

La técnica BMA (Bayesian Model Averaging) ofrece una solución intuitivamente atractiva al problema de la inclusión en la modelización de la incertidumbre en el modelo. Esta técnica consiste en la estimación de las cantidades de interés a partir de la media ponderada de todos los posibles modelos obtenidos como combinación de las variables predictoras.

Leamer (1978) presenta el paradigma básico del análisis BMA. Las propiedades de los BMA han sido estudiadas por diferentes autores, como Min y Zellner (1993), Raftery *et al.* (1997), Hoeting *et al.* (1999) y Fernández *et al.* (2001a). Algunas aplicaciones de esta metodología han sido desarrolladas en modelos de crecimiento (Fernández *et al.*, 2001b). Recientemente, estas técnicas han sido aplicadas en el ámbito de la Economía de la Salud (Vázquez-Polo y Negrín, 2004).

En este Capítulo se estudia el efecto de la inclusión de incertidumbre sobre el modelo en el análisis coste–efectividad. Para ello emplearemos el modelo de regresión lineal bayesiano mostrado en la Sección 4 del Capítulo 3. Este método explica los resultados y el coste como una combinación lineal de las características de los pacientes, incluyendo el tratamiento recibido.

Desde un punto de vista bayesiano, la comparación de modelos ha sido resuelta habitualmente mediante la utilización del factor Bayes (Kass y Raftery, 1995). Sin embargo, cuando la información a priori dentro de cada modelo es débil, existen inconvenientes en la utilización del factor Bayes para la comparación de modelos, pudiendo no estar definidos. O’Hagan (1995) definió el factor Bayes fraccional como una medida coherente para la comparación de modelos en el contexto de información a priori débil, a partir de la incorporación de una muestra de entrenamiento.

5.2. Metodología

5.2.1. Modelo de regresión lineal

El modelo de regresión lineal empleado en este Capítulo ha sido mostrado anteriormente en la Sección 4 del Capítulo 3. En esta Sección realizamos un breve repaso a dicha modelización.

Se trata, por tanto, de un modelo de efectividad y coste en el que se considera que la efectividad puede influir en los costes, pero los costes no influyen en la efectividad. Esta característica del modelo viene justificada por el hecho de que los tratamientos actualmente están altamente protocolizados, por lo que los procedimientos aplicados a cada paciente están en función únicamente de la

evolución de las condiciones médicas del paciente. Así, el coste de un tratamiento es determinado por los recursos que, según el protocolo, están disponibles para el paciente, los cuales dependen de las características individuales del mismo y de su evolución clínica durante el tratamiento. Por otro lado, los costes no tienen un efecto directo en la efectividad del tratamiento.

Consideremos una muestra de n pacientes que han sido aleatoriamente distribuidos en el tratamiento convencional o control ($j = 0$) y en el nuevo tratamiento o tratamiento experimental ($j = 1$). El número de pacientes que reciben el tratamiento control será n_0 , mientras que el resto recibe el nuevo tratamiento, $n_1 = n - n_0$.

Además, se poseen datos de la efectividad (e_i) y del coste (c_i) de cada uno de los n pacientes, $i = 1 \dots n$.

El modelo vendría especificado por las ecuaciones:

$$e_i = \beta_{10} + \sum_{v=1}^k \beta_{1v} \cdot x_{vi} + \beta_{1(k+1)} \cdot T_i + \epsilon_{1i}, \quad (5.2.1)$$

$$c_i = \beta_{20} + \sum_{v=1}^k \beta_{2v} \cdot x_{vi} + \beta_{2(k+1)} \cdot T_i + \beta_{2(k+2)} \cdot e_i + \epsilon_{2i}, \quad (5.2.2)$$

donde $x_i = (x_{1i}, \dots, x_{ki})$ es un vector de dimensión (k) que incluye las características de los pacientes o el centro incluidas en el modelo. El vector x_i puede incluir variables socioeconómicas, demográficas o valores relacionadas con el estado de salud del paciente. En cada ecuación del modelo se incluye también una variable explicativa que refleja el tratamiento que recibe ese paciente, valor 0 si recibe el tratamiento control y valor 1 si recibe el tratamiento nuevo (T_i). La ecuación que hace referencia al coste, Expresión (5.2.2), incluye además la

efectividad (e_i) como variable predictora.

Los vectores $\beta_1 = (\beta_{10}, \dots, \beta_{1(k+1)})' \in \mathbb{R}^{(k+2)}$, $\beta_2 = (\beta_{20}, \dots, \beta_{2(k+1)}, \beta_{2(k+2)})' \in \mathbb{R}^{(k+3)}$ definen los coeficientes del modelo, y ϵ_{1i} , ϵ_{2i} son los términos de error, asumidos independientes y normalmente distribuidos con media 0 y precisión $\tau_1 = 1/\sigma_1^2$ y $\tau_2 = 1/\sigma_2^2$, respectivamente.

De acuerdo como la definición de la variable tratamiento, su coeficiente en la Ecuación (5.2.1), $\beta_{1(k+1)}$, puede ser interpretado como la estimación media de la efectividad incremental. Para la estimación del coste incremental debemos sumar el valor del término $\beta_{2(k+1)}$ y el producto $\beta_{2(k+2)} \cdot \beta_{1(k+1)}$ en las Ecuaciones (5.2.1) y (5.2.2).

5.2.2. BMA en modelos de regresión lineal

Empleamos un análisis conjugado para los modelos de regresión lineal. Se adopta la distribución normal-gamma como la estructura a priori de la distribución para el vector de coeficientes (β_1 o β_2) y los términos de varianza (σ_1^2 o σ_2^2) de las Ecuaciones (5.2.1) y (5.2.2).

$$\pi(\beta_1, \sigma_1^2) \propto (\sigma_1^2)^{-(b_1+k+4)/2} \exp \left[- [(\beta_1 - \beta_1^p)' S_1^p (\beta_1 - \beta_1^p) + a_1] / (2\sigma_1^2) \right], \quad (5.2.3)$$

$$\pi(\beta_2, \sigma_2^2) \propto (\sigma_2^2)^{-(b_2+k+5)/2} \exp \left[- [(\beta_2 - \beta_2^p)' S_2^p (\beta_2 - \beta_2^p) + a_2] / (2\sigma_2^2) \right],$$

con hiperparámetros β_1^p , β_2^p , S_1^p , S_2^p , a_1 , a_2 , b_1 y b_2 .

De la combinación de esta información a priori con la distribución de verosimilitud normal se obtiene la distribución a posteriori. La distribución a posteriori posee también la estructura normal-gamma, como se muestra en O'Hagan (1994).

El proceso BMA basa sus estimaciones en la media ponderada de todos los modelos de regresión posibles. Así, se requerirá la estimación de 2^{k+1} y 2^{k+2} modelos de efectividad y de coste, respectivamente, incluyendo entre ellos desde el modelo completo, que incluye todas las covariables, al modelo más sencillo que incluye solo la constante.

A continuación presentamos los conceptos fundamentales en los que se basa el análisis BMA a partir de un caso general. Supongamos que θ es la cantidad de interés, su distribución a posteriori dado los datos D vendrá dada por la suma ponderada de los K modelos posibles de la siguiente forma:

$$\pi(\theta|D) = \sum_{m=1}^K \pi(\theta|M_m, D) \pi(M_m|D), \quad (5.2.4)$$

siendo $\pi(\theta|M_m, D)$ la distribución a posteriori del parámetro θ si se asume que los datos siguen el modelo m , y $\pi(M_m|D)$ es la probabilidad a posteriori de que el modelo m sea el cierto. En definitiva, se obtiene como la media de las distribuciones a posteriori bajo cada uno de los modelos posibles, ponderados por la probabilidad a posteriori de cada uno de ellos. De forma análoga, la media a posteriori del parámetro de interés θ es una media ponderada de las medias a posteriori de cada uno de los K modelos, M_1, \dots, M_K ,

$$E[\theta|D] = \sum_{m=1}^K E[\theta|M_m, D] \pi(M_m|D). \quad (5.2.5)$$

Una expresión de la varianza a posteriori de θ es ofrecida por Leamer (1978):

$$\text{Var}[\theta|D] = \sum_{m=1}^K \text{Var}[\theta|M_m, D] \pi(M_m|D) + \sum_{m=1}^K (E[\theta|M_m, D] - E[\theta|D])^2 \pi(M_m|D). \quad (5.2.6)$$

La estimación BMA requiere también de la estimación de las probabilidades a posteriori de los diferentes modelos considerados, $\pi(M_m|D)$, $\forall m = 1, \dots, K$. Se puede demostrar a partir del teorema de Bayes, Expresión (1.2.1), que el cociente de las probabilidades de dos modelos cualesquiera puede venir expresado como:

$$\frac{\pi(M_1|D)}{\pi(M_2|D)} = \frac{\pi(M_1) \ell(D|M_1)}{\pi(M_2) \ell(D|M_2)}, \quad (5.2.7)$$

donde

$$\pi(D|M_m) = \int \pi(D|\theta_m, M_m) \pi(\theta_m|M_m) d\theta$$

es la verosimilitud integrada del modelo M_m , θ_m es el vector de parámetros del modelo M_m , $\pi(\theta_m|M_m)$ es la densidad a priori de θ_m en el modelo M_m , $\pi(D|\theta_m, M_m)$ es la verosimilitud; y $\pi(M_m)$ es la probabilidad a priori de que el tratamiento M_m sea el verdadero modelo (supuesto que uno de los modelos considerados es el verdadero).

Todas las probabilidades están implícitamente condicionadas a \mathcal{M} , el conjunto de los modelos considerados. El cociente $\pi(D|M_a)/\pi(D|M_b)$ es conocido como el factor Bayes.

La probabilidad a posteriori del modelo k puede ser calculada como

$$\pi(M_k|D) = \frac{\pi(M_k) \cdot \ell(D|M_k)}{\sum_{m=1}^K \pi(M_m) \cdot \ell(D|M_m)}. \quad (5.2.8)$$

5.2.3. Información a priori y factor Bayes fraccional

El análisis bayesiano permite la incorporación de información a priori acerca de los parámetros de interés. En este Capítulo asumiremos que existe información

difusa a priori acerca de los coeficientes del modelo. Sin embargo, sí incluimos información sobre qué covariables deben ser introducidas. En definitiva, se posee cierta información sobre qué parámetros poseen capacidad predictiva de la efectividad, el coste, o ambos; sin embargo, no existe información a priori en relación al valor de dicho efecto. Existe información a priori débil dentro de cada modelo, pero sí existe cierta información inicial en relación a qué modelo de los considerados es el verdadero.

Podemos representar la falta de información a priori sobre los parámetros del modelo de regresión lineal $(\beta_1, \beta_2, \sigma_1^2, \sigma_2^2)$ dentro de la familia conjugada permitiendo que las varianzas a priori tiendan al infinito. En particular, planteamos el uso de la distribución a priori impropia más común:

$$\pi(\beta, \sigma_1^2) \propto \sigma_1^{-2} \quad \text{y} \quad \pi(\delta, \sigma_2^2) \propto \sigma_2^{-2}. \quad (5.2.9)$$

El factor Bayes está indeterminado cuando se emplean distribuciones a priori impropias. El factor Bayes fraccional ha sido propuesto como una medida coherente en el contexto de información a priori débil O'Hagan (1995).

Para su cálculo se toma una proporción b de los datos como muestra de entrenamiento. La muestra de entrenamiento es utilizada para obtener información inicial de la distribución a posteriori del parámetro en cada modelo. En este Capítulo se emplea la muestra de entrenamiento de tamaño mínimo que permite la obtención del factor Bayes fraccional (FBF). En la aplicación práctica, esta proporción es siempre inferior al 3% de la muestra. La expresión del factor Bayes fraccional para modelos de regresión lineal es ofrecida por O'Hagan (1994). Si tomamos como ejemplo el modelo de regresión de la efectividad definido en

(5.2.1), el factor Bayes fraccional en favor del modelo alternativo M_2 frente al modelo de referencia M_1 es obtenido como:

$$FBF = \frac{\Gamma((nb - k_1)/2)\Gamma((n - k_2)/2)}{\Gamma((nb - k_2)/2)\Gamma((n - k_1)/2)} \left(\frac{(n - k_1)\hat{\sigma}_{1_1}^2}{(n - k_2)\hat{\sigma}_{1_2}^2} \right)^{n(1-b)/2}, \quad (5.2.10)$$

donde k_1 es el tamaño del vector β_{1_1} del modelo de referencia M_1 , k_2 es el tamaño del vector β_{1_2} del modelo alternativo M_2 , $\hat{\sigma}_{1_1}^2$ es el estimador clásico insesgado de $\sigma_{1_1}^2$, donde $\hat{\sigma}_{1_1}^2 = (e - x_1\hat{\beta}_{1_1})'(e - x_1\hat{\beta}_{1_1})/(n - k_1)$, siendo $\hat{\beta}_{1_1} = (x_1'x_1)^{-1}(x_1'e)$, x_1 es la matriz variables explicativas incluidas en el modelo M_1 , y β_{1_1} es el vector de coeficientes del modelo de regresión de la efectividad para el modelo M_1 . La expresión de la varianza $\hat{\sigma}_{1_2}^2$ es análoga para el modelo alternativo M_2 .

5.3. Datos

Los datos utilizados en este Capítulo son aquellos que comparan varios regímenes de tratamiento para pacientes asintomáticos infectados por el virus VIH (Pinto *et al.*, 2000).

Se recogieron datos de los costes directos y de la efectividad, medida como la mejora de la calidad de vida autopercebida a partir del instrumento EQ-5D.

En este Capítulo, comparamos dos tratamientos que combinan tres fármacos: (d4T+3TC+IND), y (d4T+ddl+IND).

Las variables explicativas del modelo son la *edad*, el género (valor 0 si el paciente es hombre y valor 1 si el paciente es mujer), la existencia de enfermedades concomitantes, (Ecc1, que toma valor 1 si el paciente posee una enfermedad concomitante y cero en el resto de casos; y Ecc2, que toma valor 1 si concurren dos o más enfermedades concomitantes en el paciente y cero en el resto de

Cuadro 5.1: Resumen estadístico de los datos. Media y desviación estándar entre paréntesis.

	(d4T + 3TC + IND)	(d4T + ddl + IND)
Efectividad	4.56 (15.17)	4.94 (13.98)
Coste	7142.44 (1573.98)	7307.26 (1720.96)
Edad	35.26 (7.36)	33.95 (6.77)
Género	29 %	27 %
Ecc1	27 %	32 %
Ecc2	11 %	8 %
Inicio	79.38 (92.32)	77.54 (102.19)
<i>n</i>	268	93

casos), el tiempo en meses desde el comienzo de la enfermedad hasta el inicio del tratamiento.

Finalmente, se incluyó una variable dicotómica (T_i) que toma valor 1 si el régimen que ha recibido el paciente es (d4T+ddl+IND) y valor 0 si el tratamiento recibido es (d4T+3TC+IND).

El Cuadro 5.1 muestra las estadísticas resumen de los datos. El tratamiento (d4T+ddl+IND) es, en media, 164.82 euros más costoso que el tratamiento (d4T+3TC+IND). El tratamiento (d4T+ddl+IND) es también el más efectivo, obteniendo en media 4.56 unidades de mejora de calidad vida más que el tratamiento (d4T+3TC+IND).

5.4. Aplicación práctica

Como comentamos anteriormente, en este Capítulo permitiremos la incorporación de información subjetiva acerca de qué modelo es más probable inicialmente.

El estudio original del que se obtuvieron los datos fue realizado en el año

1999. La información a priori a incorporar en el análisis debería estar basada en las creencias de los expertos antes de comenzar el estudio. En la actualidad, es complicado conocer dicha información. Debido a que nuestro propósito en este análisis es ilustrativo, la información a priori se obtuvo del consenso de los expertos que participaron en el estudio original (Pinto *et al.*, 2000).

Aunque en capítulos anteriores se muestra a modo ilustrativo cómo incorporar información a priori en el análisis, el estudio original fue pionero en el análisis coste–efectividad de estas terapias para pacientes asintomáticos, por lo que queda justificado asumir carencia de información a priori sobre el valor de los coeficientes de cada modelo.

Sin embargo, sí existen en la literatura estudios previos para pacientes sintomáticos, lo que puede ayudar a los expertos a definir la probabilidad a priori de que cada una de las variables explicativas esté incluida en el verdadero modelo.

Asumiendo independencia entre covariables, podemos elicitar la probabilidad a priori de cada modelo como el producto de la probabilidad de incluir (o no incluir) cada covariable en el modelo.

Tras realizar el proceso de elicitación, el vector (1, 0.3, 0.2, 0.75, 0.75, 0.8, 0.6) muestra la probabilidad a priori de incluir las covariables constante, edad, género, Ecc1, Ecc2, tiempo de padecimiento de la enfermedad (inicio) y el tratamiento (trat), respectivamente, en el modelo de la efectividad. El vector de las probabilidades de inclusión a priori para el modelo de costes es (1, 0.9, 0.8, 0.2, 0.2, 0.7, 0.9, 0.2), donde la probabilidad de incluir la efectividad en el modelo de costes viene definido por el último término.

De esta forma, y como ejemplo ilustrativo, la probabilidad a priori de que el

tratamiento completo (que incluye todas las covariables) sea el verdadero modelo es del 1.62 % para el modelo de la efectividad, y de un 0.36 % para el modelo que explica el coste. El modelo más probable a priori para la efectividad sería aquel que incluye la constante, el tratamiento, Ecc1, Ecc2 y meses de padecimiento de la enfermedad, con una probabilidad a priori del 15.12 %. Otros procesos de elicitación más complejos pueden ser analizados en futuros trabajos.

Una solución habitual en la especificación de modelos es incluir todas las variables explicativas en el análisis. Sin embargo, se observa por las distribuciones a priori del modelo que la probabilidad de que el modelo completo sea el verdadero es muy baja. El análisis completo es equivalente a un modelo BMA cuando la distribución a priori de todas las covariables es del 100 %. De esta forma, la probabilidad a priori del modelo completo es del 100 %, siendo la probabilidad a priori del resto de modelos 0 %.

Los resultados del modelo completo se muestran en el Cuadro 5.2. La efectividad incremental ($\beta_{1(k+1)}$) es estimada en 0.5642 unidades, con una desviación típica de 1.7864. La probabilidad de que el nuevo tratamiento sea más efectivo que el control es estimada en 63.09 %. El coste incremental se estima como una combinación de los coeficientes $\beta_{2(k+1)} + \beta_{2(k+2)} \cdot \beta_{1(k+1)}$ de las Ecuaciones (5.2.1) y (5.2.2). El coste medio incremental es estimado en 159.11 euros, con un intervalo Bayesiano de probabilidad al 95 % de (-237.57, 561.11). La probabilidad a posteriori de que el nuevo tratamiento sea menos costoso es de un 20.71 %.

El Cuadro 5.2 muestra también los resultados del BMA. La efectividad incremental es estimada en 0.0908 unidades, con un error estándar de 0.7248. La probabilidad a posteriori estimada de que la variable tratamiento deba ser

Cuadro 5.2: Resumen de las estadísticas a posteriori.

Modelo Completo						
	Efectividad			Coste		
	Prob	Media	de	Prob	Media	de
Constante	1	2.0240	4.1576	1	6867.4117	458.6003
Edad	1	0.0404	0.1098	1	4.2252	12.1143
Género	1	-1.3071	1.7603	1	177.4966	194.2605
Ecc1	1	2.7587	1.7739	1	134.4231	196.2733
Ecc2	1	8.5795	2.6431	1	-107.1094	295.7823
Inicio	1	-0.0027	0.0082	1	0.6101	0.9003
Trat	1	0.5642	1.7664	1	164.0987	197.0132
e				1	0.4048	5.8849
ΔC					159.1120	197.7810
Bayesian Model Averaging						
	Efectividad			Coste		
	Prob	Media	de	Prob	Media	de
Constante	1	3.3090	1.4691	1	7054.9317	341.6410
Género	0.0391	-0.0594	0.4524	0.4340	74.2084	151.4134
Age	0.0509	0.0027	0.0269	0.5507	1.9589	9.0530
Inicio	0.3266	-0.0009	0.0049	0.2653	0.1515	0.5285
cc1	0.5723	1.6585	1.9588	0.0398	5.7572	47.2959
cc2	0.9830	8.2660	2.8241	0.0359	-6.0674	62.1413
Trat	0.1516	0.0908	0.7248	0.6298	106.4460	175.1781
e				0.0302	0.0013	1.0016
ΔC					103.1620	173.2630

incluida en el verdadero modelo de la efectividad es únicamente de un 15.16 %. La probabilidad de que el nuevo tratamiento sea más efectivo que el control es ahora estimada en un 54.62 %, frente al 63.09 % obtenido por el modelo completo. El coste incremental es estimado en 103.16 unidades, con un intervalo bayesiano al 95 % de (-242.4, 442.2). La probabilidad de que el nuevo tratamiento sea más barato que el control es ahora estimada en un 27.06 %.

La Figura 5.1 muestra la distribución a posteriori conjunta para la efectividad y el coste incremental de ambos modelos. La Figura 5.2 muestra la curva de

aceptabilidad coste–efectividad para cada modelo.

Se observa, a partir de las figuras, que el análisis BMA reduce considerablemente la incertidumbre en relación a los parámetros de interés, obteniendo así estimaciones más precisas, principalmente en relación al modelo de la efectividad. Según la curva CEAC, para el modelo completo, el tratamiento (d4T+ddl+IND) es preferible al tratamiento control si la disposición al pago por incrementar la calidad de vida una unidad es mayor a 283.4 euros. Sin embargo, para el modelo BMA este tratamiento solo es preferible si la disposición al pago es mayor a 1136.5 euros.

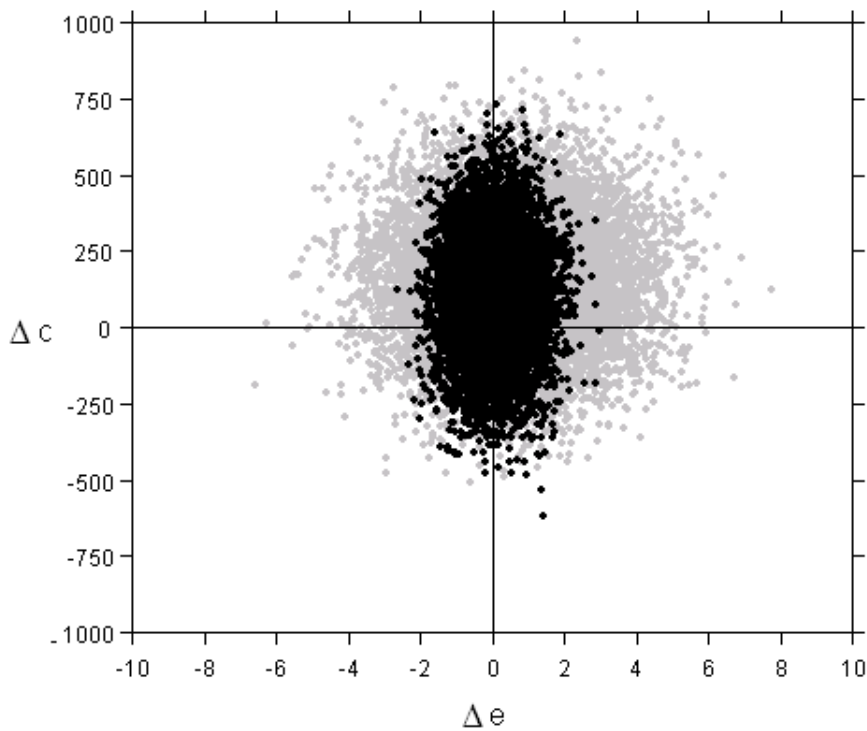


Figura 5.1: Distribución a posteriori conjunta de la efectividad incremental y el coste incremental para el modelo completo (gris) y BMA (negro)

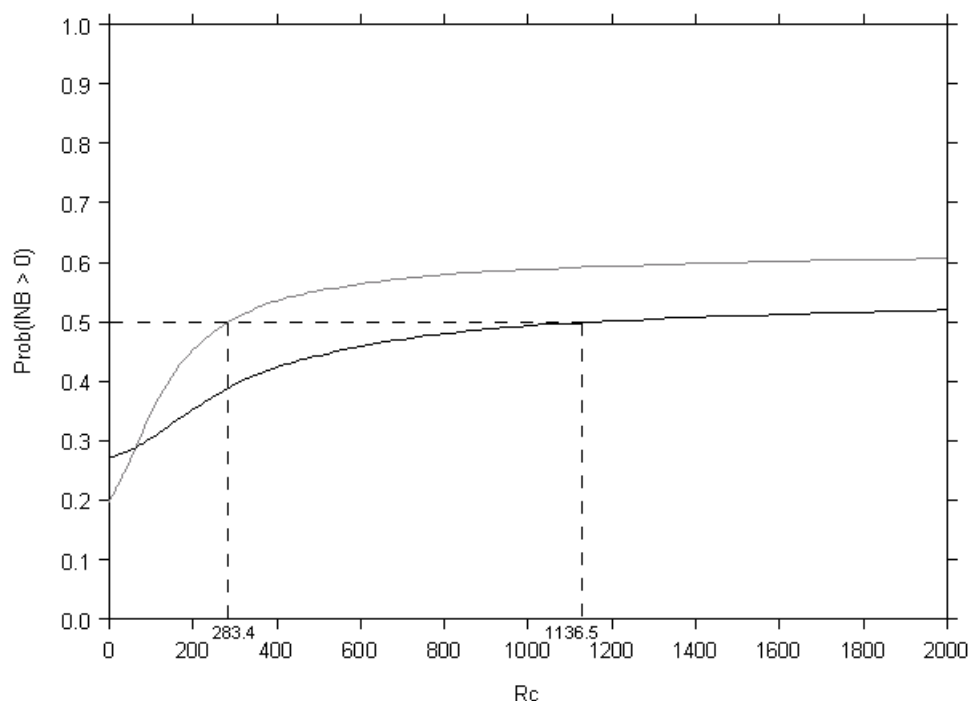


Figura 5.2: Curva de aceptabilidad coste-efectividad para el modelo completo (gris) y BMA (negro)

5.5. Conclusiones

Recientemente han sido publicados diferentes artículos que analizan el uso de los métodos econométricos aplicados al análisis coste-efectividad (Hoch *et al.*, 2002; Vázquez-Polo y Negrín, 2004; Vázquez-Polo *et al.*, 2004a,b; Willan *et al.*, 2004a,b). En el Capítulo 3 de esta Memoria se revisan extensamente algunos de estos modelos.

Los modelos de regresión lineal son los más empleados para explicar el coste y la efectividad de un paciente como combinación lineal de diferentes características del paciente. Sin embargo, la totalidad de estos trabajos publicados se limitan a estimar un modelo entre todos los posibles modelos resultantes de la combinación

de variables explicativas. Esta modelización ignora la incertidumbre existente en la selección de modelos, infraestimando la incertidumbre sobre las cantidades de interés.

El análisis “Bayesian Model Averaging” supone una atractiva e intuitiva solución al problema de la selección de modelos. El análisis BMA basa su estimación en la media ponderada de todos los posibles modelos obtenidos como combinación de covariables. La ponderación se realizará en función de la probabilidad de que cada modelo sea el verdadero modelo. En este Capítulo se estudia el efecto de la incorporación de los modelos BMA en el análisis coste–efectividad.

Si nuestro objetivo es estimar la efectividad incremental a través de un modelo de regresión, debemos introducir una variable binaria que haga referencia al tratamiento, cuyo coeficiente será interpretado como la efectividad incremental. La estimación de un modelo de regresión lineal que incluya la variable tratamiento como variable explicativa de la efectividad asume que el tratamiento posee efecto predictor sobre la efectividad. Sin embargo, no siempre existen diferencias en términos de efectividad entre tratamientos. En ese supuesto, el tratamiento no debería ser incluido en el modelo al carecer de poder explicativo.

La inclusión o no de variables no relevantes ha sido motivo de discusión en la literatura clásica, no existiendo aún un criterio único. En este Capítulo mostramos una solución intermedia óptima, aplicando para ello métodos numéricos complejos.

Además de la estimación final de los coeficientes del modelo de regresión, los modelos BMA proporcionan la probabilidad de que cada covariable deba

ser incluida en el modelo. De esta forma podemos conocer el verdadero poder explicativo del tratamiento en la efectividad y el coste.

La aplicación práctica muestra cómo el análisis BMA obtiene estimaciones más precisas de los parámetros de interés, reduciendo así la incertidumbre en la toma de decisiones.

En este ejemplo, hemos asumido carencia de información dentro de cada modelo, permitiendo la incorporación de información a priori en relación a la probabilidad de cada modelo. La probabilidad a priori de que el tratamiento sea una variable explicativa de la efectividad y del coste era del 60% y del 90%, respectivamente. Las estimaciones a posteriori de dichas probabilidades son del 15.16% y del 62.98%. Esta probabilidad es a menudo considerada fija y de valor 100%, ignorando la incertidumbre asociada a dicha medida. Mayores esfuerzos deben ser desarrollados en el futuro en el análisis y elicitación de esta probabilidad.

Capítulo 6

Conclusiones y líneas abiertas

Índice General

6.1. Conclusiones	242
6.2. Líneas abiertas	248

“Si te preguntas, no cuál es la conclusión más obvia a partir de los resultados de un experimento, sino qué es lo mejor que se puede sacar de esos resultados, te das cuenta de que siempre hay más de lo que parece, siempre puedes descubrir un poco más.” (Joan Massagué, 2004)

6.1. Conclusiones

El análisis coste–efectividad se ha convertido en uno de los campos de mayor investigación dentro del ámbito de la economía de la salud.

Tradicionalmente, la aproximación clásica, o frecuentista, ha sido la más utilizada en la comparación de tecnologías sanitarias. Spiegelhalter *et al.* (1994) y Jones (1996) propusieron, a mediados de los 90, la aplicación de las técnicas bayesianas en el análisis coste–efectividad. Las ventajas del análisis bayesiano, entre las que destacan la posibilidad de incorporar información a priori a través de un proceso dinámico y la posibilidad de interpretar los resultados en términos de probabilidad, unido con el desarrollo de los métodos de simulación MCMC (Geman y Geman, 1984; Gilks *et al.*, 1996) han permitido la proliferación de trabajos bajo esta perspectiva (Heitjan, 1997; Briggs, 1999; Heitjan *et al.*, 1999; Al y Van Hout, 2000; O’Hagan y Stevens, 2001b,a; O’Hagan *et al.*, 2001; O’Hagan y Stevens, 2003; Vázquez-Polo *et al.*, 2004a,b).

La búsqueda de nuevas metodologías que resuelvan algunas de las incógnitas existentes en el análisis coste–efectividad, junto con el desarrollo de las técnicas bayesianas, han motivado la realización de esta Memoria.

Han sido diversos los temas fronteras tratados en esta Memoria. Para cada uno de ellos se diseñan modelos desde la perspectiva bayesiana que cumplen una serie de características. En primer lugar, permiten la incorporación de forma natural y sencilla de información a priori. Para ello se diseñan métodos de elicitación de fácil aplicación. Además, los modelos presentados poseen un rango de aplicación amplio, que incluyen las principales características que pueden presentar la efectividad y el coste. Por último, los modelos no serían válidos

si no facilitasen el proceso de toma de decisión a través de medidas de fácil interpretación.

En el Capítulo 2 de esta Memoria tratamos el análisis coste–efectividad con más de una medida de efectividad. Como afirmaron recientemente Bjøner y Keiding (2004), en muchas decisiones reales de comparación de tratamientos existen múltiples medidas de efectividad y el uso de una única medida conllevaría una decisión arbitraria y en algunos casos engañosa por parte del investigador.

El Capítulo 2 muestra la modelización del análisis coste–efectividad con más de una medida de efectividad. En particular, se analiza el caso en el que existen dos medidas de efectividad alternativas, una de tipo binario y otra de tipo continuo, aunque la extensión a otro caso es inmediata.

Las medidas de toma de decisión convencionales en el análisis coste–efectividad están diseñadas para la comparación de una única medida de efectividad. En este Capítulo se construye una extensión de la curva CEAC para dos medidas de efectividad, lo que denominamos “plano de aceptabilidad coste–efectividad” (CEAP) y, a partir de él, la “frontera del plano de aceptabilidad coste–efectividad (CEAPF)”. Ambas representaciones muestran de forma sencilla qué tratamiento es preferido en función de cuánto esté dispuesto a pagar el decisor por incrementar cada una de las medidas de efectividad.

Dos son las aplicaciones prácticas que se incluyen en este Capítulo. La primera, estudio COSTVIR, emplea como medidas de efectividad la mejora en la calidad de vida y el porcentaje de pacientes que alcanzan niveles indetectables de carga viral al final del tratamiento. La segunda, estudio PMM, considera la mejora en calidad de vida y el porcentaje de pacientes que completaron el año de estudio

como medidas de efectividad.

Ambos análisis concluyen que el uso de una única medida de efectividad ofrece resultados parciales y en muchos casos erróneos. Así, en los ejemplos considerados en esta Memoria las conclusiones finales en relación a qué tratamiento es coste-efectivo difieren drásticamente en función de la medida de efectividad.

El análisis presentado en este Capítulo 2 ofrece una natural solución al problema sin perjuicio de la interpretación de las medidas de toma de decisión.

El Capítulo 3 se refiere a una de las líneas de investigación en este área que más resultados está ofreciendo recientemente: el uso de los modelos de regresión en el análisis coste-efectividad. Este Capítulo presenta una metodología flexible para el análisis coste-efectividad, desarrollado desde una perspectiva bayesiana.

Muchas son las ventajas observadas en este análisis en comparación con los modelos bayesianos que no incluyen covariables. El uso de los modelos de regresión bayesiana permite corregir posibles diferencias muestrales entre los grupos de tratamiento, calculando así el verdadero valor de la efectividad y el coste incremental.

Además, los resultados obtenidos a partir de la aplicación práctica permiten concluir que incluso en el caso de que los grupos de tratamiento presenten características similares, la inclusión de covariables permite reducir la incertidumbre en la estimación de los parámetros.

Por contra, la inclusión de covariables no supone riesgo alguno en términos de precisión de las estimaciones. Así, se demuestra que la inclusión de covariables no relevantes en la explicación de la efectividad o del coste no supone un detrimento en la precisión de la estimación de los coeficientes. Como caso límite, la realización

de un modelo de regresión bayesiano en el que ninguna de las características del paciente incluidas como covariables sea relevante en la explicación de la efectividad o del coste, obtendría resultados similares a los del modelo sin covariables.

Se presentan tres modelizaciones alternativas en función de la relación que establezcamos entre la efectividad y el coste. En el primero se asume independencia entre la efectividad y el coste. Aunque desde un punto de vista teórico, la efectividad y el coste no son independientes, el análisis del modelo independiente permite sentar las bases a partir de las cuales se desarrollan el resto de modelos.

Posteriormente, se desarrolla un modelo de ecuaciones aparentemente no relacionadas para analizar la efectividad y el coste.

Por último, se desarrolla un modelo que establece una relación “asimétrica” entre la efectividad y el coste. Así, suponemos que los costes del tratamiento vienen determinados por la efectividad del mismo, pero la efectividad no es explicada por los costes. Este modelo es aplicable a tratamientos que estén altamente protocolizados, para los que los procedimientos a aplicar a cada paciente dependen únicamente de la evolución de las condiciones médicas del paciente.

Con el objeto de que los modelos desarrollados puedan ser aplicados para la mayoría de los análisis coste-efectividad, se desarrollan modelos alternativos para diferentes distribuciones de la efectividad y el coste. El modelo de partida es el modelo continuo, donde tanto la efectividad como el coste vienen definidos a partir de una variable continua. Sin embargo, en ocasiones la medida de efectividad

no viene determinada a partir de una variable continua, como el caso en el que la efectividad viene medida según se haya logrado o no un determinado objetivo. Por ello, hemos desarrollado un modelo alternativo que incluye esta posibilidad, empleando para ello modelos de decisión discreta. Por último, en muchas ocasiones los costes muestran distribuciones fuertemente asimétricas, lo que podría invalidar el supuesto de normalidad del término de perturbación de la regresión lineal. En estos casos, será necesario suponer una distribución alternativa para los costes que fuera flexible a la existencia de valores extremos. La distribución log-normal cumple dichas características.

Además se analizan otros aspectos de interés en el análisis CEA como es la posibilidad de la comparación de más de dos tratamientos a través de la curva de aceptabilidad coste-efectividad global, o el análisis de subgrupos.

La perspectiva bayesiana permite la incorporación de información a priori, en el caso de existir, así como la interpretación de los resultados en términos de probabilidad. El proceso de asignación de dicha información a priori en términos de distribución a priori varía según el modelo que estemos considerando. En cada modelo se ha desarrollado un proceso de elicitación que permite incorporar un rango amplio de posibles conocimientos a priori.

El Capítulo 4 estudia la modelización de un caso particular de análisis coste-efectividad, los estudios multicéntricos o multinacionales. En este Capítulo se muestra la utilidad de los modelos multinivel en el análisis coste-efectividad para datos multicéntricos.

Los modelos multinivel asumen una estructura jerárquica en el término de error. A partir del supuesto de variabilidad aleatoria entre centros podemos

obtener las diferentes medidas de toma de decisión para cada centro.

Además de la correcta estimación de los coeficientes y precisión de las variables a nivel de centro o paciente, los modelos multinivel proporcionan como información adicional el porcentaje de la variación residual que es debido al paciente y el porcentaje que es debido al centro.

La decisión final se obtiene a partir de la media de los resultados de cada centro, ponderada por la proporción poblacional. Esta es otra causa por la que un análisis convencional que no incorpore el efecto centro obtendría estimaciones erróneas de las medidas de interés.

La validez de la metodología propuesta es estudiada a través de una aplicación práctica. El estudio PMM compara programas de mantenimiento de metadona de diferente intensidad. Se trata de un estudio multicéntrico que incluye 5 centros de la ciudad de Barcelona.

Los resultados muestran que existen ciertas características propias del centro que afectan a los resultados finales en términos de efectividad, pero más claramente, en términos de coste. Los propios recursos disponibles en los centros, o la utilización de los mismos, puede afectar a los resultados de cada programa de tratamiento.

Cumpliendo uno de los objetivos fijados para esta Memoria, el desarrollo de una metodología amplia que considere diferentes características de la efectividad y el coste, en este Capítulo mostramos también como el análisis con datos multicéntricos cuando la efectividad viene medida a través de una variable dicotómica también puede ser realizado a partir de un modelo logit multinivel.

El uso de los modelos multinivel o jerárquicos no supone ningún inconveniente

para el cálculo de las medias habituales de toma de decisión, como son la efectividad y el coste incremental, así como la curva CEAC. En particular, podemos estimar la curva CEAC propia de cada centro, así como la curva CEAC conjunta obtenida a partir de la media ponderada de cada centro.

El Capítulo 5 hace referencia a la incertidumbre asociada al modelo que realmente sigue la efectividad y el coste. La regresión lineal desarrollada en el Capítulo 3 se limita a estimar un modelo entre todos los posibles, resultantes de la combinación de variables explicativas. Este análisis ignora la incertidumbre existente en la selección de modelos, infraestimando la incertidumbre sobre las cantidades de interés.

El análisis “Bayesian Model Averaging” ofrece una atractiva solución al problema de la selección de modelos, basando su estimación en la media ponderada de todos los posibles modelos obtenidos como combinación de covariables. La ponderación se realizará en función de la probabilidad de que cada modelo sea el verdadero modelo.

La aplicación práctica muestra cómo el análisis BMA obtiene estimaciones más precisas de los parámetros de interés, reduciendo así la incertidumbre en la toma de decisiones. Es necesario recordar que hemos asumido carencia de información dentro de cada modelo, permitiendo la incorporación de información a priori en relación a la probabilidad de cada modelo.

6.2. Líneas abiertas

El análisis coste–efectividad es una de las áreas de mayor investigación dentro de la Economía de la Salud. Un ejemplo de ello es la extensa producción científica

de centros de Economía de la Salud como el “Centre for Health Economics” de la Universidad de York, el “Health Economics Research Centre” de la Universidad de Oxford, el “Centre for Bayesian Statistics in Health Economics” de la Universidad de Sheffield o el “Department of Health Sciences” de la Universidad de Leicester.

Muchas son aún las líneas abiertas en este área, y aún más son las líneas de investigación que se abrirán en un futuro cercano. A continuación mostramos aquellas en las que proyectamos desarrollar esfuerzos de investigación en el futuro:

- Análisis coste–efectividad con datos censurados.

En el desarrollo de esta Memoria hemos trabajado bajo el supuesto de que los datos no están censurados. Sin embargo, en algunos análisis coste–efectividad los datos de efectividad y coste sí están censurados. El ejemplo más evidente es el análisis coste–efectividad que considera como medida de efectividad la supervivencia del paciente. En ese caso, los costes de cada paciente sólo están disponibles en el momento de la muerte o en el momento de la censura.

Distintos trabajos han analizado el tratamiento de la censura en la efectividad (Glasziou *et al.*, 1990; Hwang *et al.*, 1996; Zhao y Tsiatis, 1997; Shen *et al.*, 1999; Zhao y Tsiatis, 1999; Zhao y Tian, 2001), en el coste (Lin *et al.*, 1997; Bang y Tsiatis, 2000; Carides *et al.*, 2000; Lin, 2000; O’Hagan y Stevens, 2004), y de forma conjunta (Zhao y Tian, 2001; Willan *et al.*, 2002; Lin, 2003; Willan *et al.*, 2003, 2004b).

La mayoría de estos trabajos han sido realizados desde una perspectiva frecuentista. Queda por tanto planteada la posibilidad de desarrollar una metodología bayesiana para el análisis coste–efectividad con datos

censurados, basada en los análisis de supervivencia bayesianos (Ibrahim *et al.*, 2001), analizando las ventajas de estimación e interpretación de esta perspectiva.

- Las fronteras estocásticas bayesianas.

Cuando dos tratamientos son comparados a través de un análisis coste–efectividad podemos esperar que ambas tecnologías no posean el mismo grado de madurez. En particular, muchos análisis coste–efectividad evalúan el tratamiento que se lleva realizando hasta el momento del estudio, tratamiento control, frente a un tratamiento nuevo propuesto como alternativa.

Es de esperar que tecnologías con un diferente grado de madurez sean implementadas con diferente grado de eficiencia, debido principalmente al efecto aprendizaje.

Las fronteras estocásticas bayesianas proporcionan una manera natural de medir el grado de eficiencia de cada tecnología. De esta forma, la decisión de qué tecnología es coste–efectiva estará basada en la comparación de tratamientos en situación de “mejor práctica”.

El análisis bayesiano de las fronteras estocásticas fue introducido por Van den Broeck *et al.* (1994). Varios artículos han argumentado las ventajas del análisis bayesiano en este tipo de modelos (Koop *et al.*, 1994, 1995; Fernández *et al.*, 1997; Koop *et al.*, 1997; Osiewalski y Steel, 1998; Koop *et al.*, 1999, 2000).

La mayoría de los modelos de fronteras aplicados en Economía de la Salud

han empleado datos agregados. Bradford *et al.* (2001) muestran cómo los análisis de fronteras de costes pueden ser también aplicados a nivel paciente.

Una vez definido el marco conceptual, la aplicación de las técnicas de simulación MCMC en el análisis de frontera (Negrín *et al.*, 2004b) permitirá el desarrollo del análisis coste–efectividad.

- Métodos de elicitación.

La posibilidad de incorporar información a priori es una de las ventajas comparativas de la metodología bayesiana frente a la frecuentista. El proceso de elicitación consiste en la transformación de dicha información a priori en distribuciones de probabilidad, las denominadas distribuciones a priori. En el desarrollo de esta Memoria, se ha realizado un esfuerzo por proponer métodos de elicitación de fácil aplicación para cada uno de los modelos tratados. El perfeccionamiento de las técnicas presentadas puede ser motivo de futuras investigaciones. En particular, el Capítulo 5 de la Memoria muestra la importancia de elicitar la probabilidad a priori de que el tratamiento explique la efectividad y el coste. Esta probabilidad define la incertidumbre a priori acerca del verdadero modelo que define los resultados de la tecnología médica.

Las técnicas aquí propuestas no son las únicas posibles para elicitar información a priori. Nuevos métodos pueden ser aplicados en este área, entre los que destacamos:

- Distribuciones especificadas condicionalmente.

El uso de las distribuciones especificadas condicionalmente en el

proceso de elicitación constituye una herramienta óptima para la posible consideración de un rango mucho mayor de informaciones a priori.

Recordemos por ejemplo el modelo normal definido por O'Hagan *et al.* (2001) y explicado en la Sección 1.2.2. En dicho modelo, definimos el vector $(\varepsilon_j, \gamma_j)$ como el vector de la efectividad y el coste medio del tratamiento j . La distribución a priori utilizada en el modelo es la distribución normal multivariante.

El uso de las distribuciones especificadas condicionalmente permite cubrir un rango mucho mayor de posibles informaciones a priori. En el ejemplo anterior, la información a priori quedaría definida por la distribución condicionada de ε_j dado γ_j y la distribución condicionada de γ_j dado ε_j . Si asumimos que ambas distribuciones condicionadas se distribuyen según una normal podríamos definir una variedad de distribuciones a priori. El caso normal multivariante anterior quedaría reducido a un caso particular de distribución especificada condicionalmente, dentro de un amplio rango de distribuciones que varían desde el caso independiente a distribuciones a priori bimodales o, incluso, trimodales.

Las distribuciones especificadas condicionalmente han sido definidas por Castillo y Galambos (1989), Arnold *et al.* (2000) y Arnold *et al.* (2001b), entre otros. Son varias las aplicaciones de las distribuciones condicionalmente especificadas en el análisis bayesiano (Arnold *et al.*, 1998; Arnold *et al.*, 2001a; Sarabia *et al.*, 2004; entre otros). Los

primeros esfuerzos en la aplicación de las distribuciones especificadas condicionalmente en el análisis coste–efectividad bayesiano son los realizados por Negrín *et al.* (2004a).

- Elicitación del R_c .

El análisis coste–efectividad ha sido desarrollado como alternativa al análisis coste–beneficio en la comparación de tecnologías sanitarias, debido principalmente a la dificultad de medir, en términos monetarios, beneficios en salud.

Sin embargo, en la toma de decisiones, si un tratamiento mejora la salud del paciente a cambio de incrementar los costes, la elección de dicho tratamiento está sujeta a la valoración que el decisor haga en esta mejora en salud. Debido a la dificultad de definir este valor, denominado R_c , se muestra como medida resultado la curva CEAC que proporciona la probabilidad de aceptar el nuevo tratamiento para un rango de valores R_c .

Los valores R_c han sido considerados fijos en los análisis realizados hasta la fecha. La idea que proponemos desarrollar en futuros trabajos es la definición de un modelo de elicitación para los valores R_c . Será por tanto necesario establecer una distribución de probabilidad para dicho valor. Podemos suponer una distribución uniforme para el rango de valores de la disposición al pago que el decisor esté dispuesto a pagar. Como alternativas, la distribución normal o triangular pueden ajustarse a las creencias del decisor.

La incorporación de la incertidumbre sobre el valor R_c en la

modelización permitiría el cálculo de una única medida de toma de decisión, que puede ser el beneficio neto esperado o la probabilidad de que el beneficio neto esperado sea positivo.

Apéndice I: Datos

Durante el desarrollo de esta Memoria, hemos mostrado gran cantidad de aplicaciones prácticas que han permitido valorar la utilidad de los métodos propuestos. Dos han sido las bases de datos utilizadas, el estudio COSTVIR y el estudio PMM. A continuación mostramos un breve descripción de ambas bases de datos que permitan un mejor entendimiento de los ejemplos incluidos en la Memoria.

Estudio COSTVIR

Estudio observacional realizado en 1999 en el que se comparan el coste y la efectividad a corto plazo de cuatro pautas de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes asintomáticos infectados por el VIH (Pinto *et al.*, 2000).

Los datos son obtenidos de una cohorte de pacientes asintomáticos infectados por el VIH y tratados con dos inhibidores de la transcriptasa inversa, análogos de los nucleósidos (ITIAN), a los que se modificó la terapia añadiendo un inhibidor de la proteasa (IP) y se cambió (o no) al menos un ITIAN (terapia triple).

Se obtuvieron datos completos de 480 pacientes. Los fármacos usados en los pacientes del estudio fueron azidotimidina (AZT), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), didanosina (ddl) e indinavir (IND). Las cuatro pautas de tratamiento

combinaban tres de dichos fármacos (d4T+3TC+IND), (d4T+ddl+IND), (AZT+3TC+IND) y (AZT+ddl+IND).

Los datos fueron recogidos al comienzo del estudio, a los tres meses y a los seis meses. Se recogieron datos tanto de los costes directos (costes de fármacos y el coste de las visitas y pruebas diagnósticas), como de la efectividad medida con variables clínicas (porcentaje de pacientes con valores indetectables de carga viral) y con variables de calidad de vida relacionada con la salud, utilizando el EuroQol-5D. En concreto se empleó la escala visual analógica (VAS) del instrumento EQ-5D para la autoevaluación del estado de salud (Brooks y el grupo EuroQol, 1996). La VAS simula un termómetro con mínimo 0 y máximo 100. El 0 representa el peor estado de salud imaginable, y el 100, el mejor estado de salud imaginable. La efectividad del tratamiento en la calidad de vida se midió según la variación de la VAS a lo largo del estudio.

El Cuadro AI.1 muestra la media y desviación típica del coste y de la efectividad para cada uno de los cuatro tratamientos comparados.

Cuadro AI.1: Estadísticos descriptivos de la base de datos COSTVIR. Costes (en euros) y efectividad (cambio en el VAS y porcentaje de pacientes con niveles de carga viral indetectable (% PCVI)).

	(d4T+3TC+IND)	(d4T+ddl+IND)	(AZT+3TC+IND)	(AZT+ddl+IND)
% PCVI	0.65	0.54	0.53	0.60
VAS	4.56	4.83	4.02	3.92
(de)	(15.12)	(13.78)	(14.29)	(13.04)
Coste	7142.87	7302.70	6239.50	6228.99
(de)	(1568.09)	(1693.86)	(926.46)	(544.36)
<i>n</i>	268	93	91	25

Los modelos de regresión mostrados en el Capítulo 3 y 5 incluyen

características de los pacientes en el análisis. Las variables explicativas consideradas son la *edad*, el *sexo* (valor 0 si el paciente es hombre, y valor 1 en caso de ser mujer) y la existencia de enfermedades concomitantes (*Ecc1*, que toma valor 1 si el paciente posee una enfermedad concomitante y cero en el resto de casos; y *Ecc2*, que toma valor 1 si concurren dos o más enfermedades concomitantes en el paciente y cero en el resto de casos). Las enfermedades concomitantes que se consideran en el análisis fueron la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares, las alergias, el asma, la diabetes, alteraciones gastrointestinales, molestias urinarias, patología renal previa, colesterol elevado y/o triglicéridos elevados, problemas crónicos de piel o depresión/ansiedad. También se incluyó en el modelo el tiempo, en meses, que ha transcurrido desde el *inicio* de la enfermedad hasta el momento de realizar la prueba clínica.

El Cuadro AI.2 ilustra las diferencias muestrales entre los grupos de tratamiento según las características de los pacientes.

Estudio PMM

La segunda base de datos se trata de un estudio de seguimiento a 12 meses de 477 pacientes que iniciaron tratamiento con metadona en los centros de atención y seguimiento municipales de Barcelona (Puigdollers *et al.*, 2002).

Los programas de mantenimiento con metadona (PMM) se han mostrado como la mejor alternativa de tratamiento para los adictos a opiáceos. En este estudio, se pretenden comparar tres PMM que ofrecían diferentes servicios auxiliares en función de su intensidad (alta, media y baja). Los PMM eran de baja exigencia para el paciente (sin límite de tiempo, ni dosis de metadona y

Cuadro AI.2: Características de los pacientes. Media y desviación estándar entre paréntesis.

	(d4T + 3TC + IND)	(d4T + ddl + IND)
Edad	35.26 (7.36)	33.95 (6.77)
Sexo (%mujeres)	29.10	26.88
Ecc1 (%)	26.87	32.26
Ecc2 (%)	11.19	7.53
Inicio	79.38 (92.32)	77.54 (102.19)
n	268	93
	(AZT + 3TC + IND)	(AZT + ddl + IND)
Edad	34.70 (8.64)	34.15 (9.69)
Sexo (%mujeres)	29.67	11.54
Ecc1 (%)	29.67	23.08
Ecc2 (%)	18.68	7.69
Inicio	69.10 (51.07)	59.50 (40.44)
n	91	25

sin penalización por consumo ilegal). Los tres programas consistían en varias actuaciones distintas.

El programa de baja intensidad consistía en administrar metadona diariamente, junto con un control médico de las posibles afecciones orgánicas. El programa de intensidad media incluía, además, un soporte socioeducativo: elaboración de una historia social, información y orientación de recursos de reinserción, económicos y judiciales, talleres educativos, y coordinación con las unidades de atención primaria social. El programa de alta intensidad añadía el soporte psicoterapéutico: terapia educacional, prevención de recaídas, entrenamiento en estrategias de afrontamiento para facilitar el cambio de hábitos, detección de psicopatías y tratamiento psicopatológico o, en caso necesario, derivación del paciente.

Se calcularon los costes unitarios estándar y el coste total por paciente a partir de los registros de actividad. Los datos sociodemográficos, de salud y toxicológicos

se obtuvieron a través de una entrevista semiestructurada.

Para medir la evolución de la calidad de vida se utilizó la versión española del Perfil de Salud de Nottingham (NHP) (Alonso *et al.*, 1994). Dicha escala tiene un rango de puntuaciones desde 0 a 100, donde 0 es la puntuación que refleja el mejor estado de salud posible y 100 el peor posible. Como variable resultado se utilizó la diferencia entre la puntuación antes de iniciar el tratamiento y la puntuación un mes después de haberlo iniciado. Con ello se pretendía evitar la pérdida de datos debidos a los abandonos. Además, se sabía que las mejoras en calidad de vida relacionada con la salud en pacientes que habían seguido un PMM de alta intensidad (con servicios auxiliares sociales y psicológicos) eran particularmente evidentes en el primer mes de tratamiento, y que dicha mejoría seguía, sin cambios significativos, en aquellos pacientes que continuaban el tratamiento a lo largo de un año (Torrens *et al.*, 1997).

Además de la mejora en la calidad de vida, otra variable de efectividad fundamental en este tipo de estudios es la proporción de pacientes que finalizan el programa. Esta segunda medida de efectividad será incluida en el análisis con múltiples medidas de efectividad

El Cuadro AI.3 muestra algunos estadísticos descriptivos de los tres PMM comparados.

Los métodos de regresión propuestos en esta Memoria incorporan características de los pacientes en los modelos coste-efectividad. Las características de los pacientes que han sido incluidas como explicativas de la efectividad y el coste son la edad, el sexo (1: mujer, 0: varón), el hecho de tener estudios básicos, los años de consumo, el hecho de estar infectado por el virus

Cuadro AI.3: Estadísticos descriptivos de la base de datos PMM. Costes (en euros) y efectividad (cambio en el NHP y porcentaje de pacientes que completan el tratamiento).

	Inten. alta	Inten. media	Inten. baja	Total
Dif-NHP (de)	19.3 (22.9)	18.3 (22.1)	15.1 (21.2)	17.6 (22.1)
% abandonos	33.0	38.0	32.8	34.64
Coste (de)	668.9 (394.0)	607.0 (350.4)	524.8 (295.9)	602.0 (354.5)
<i>n</i>	156	166	155	

VIH y el hecho de ser politoxicómano.

El Cuadro AI.4 muestra los estadísticos descriptivos de los datos. Como se puede observar, no existen diferencias notables entre los grupos de tratamiento, destacando el elevado porcentaje de politoxicómanos que reciben el programa de alta intensidad.

Cuadro AI.4: Estadísticos muestrales del coste, la efectividad y algunas características de los pacientes.

Variable	Inten. alta	Inten. media	Inten. baja	Total
Edad (de)	30.5 (6.5)	30.8 (6.3)	32.2 (7.2)	31.1 (6.7)
Sexo (% mujeres)	24.3	21.0	19.9	21.8
Estudios básicos (%)	75.4	78.9	76.9	77.1
Años consumo (sd)	10.4 (5.8)	10.5 (5.5)	9.6 (5.7)	10.2 (5.7)
VIH (%)	29.0	23.5	22.0	24.9
Politoxicómanos (%)	53.0	28.0	26.3	36.0
NHP inicial (de)	42.9 (23.6)	42.4 (25.1)	40.8 (25.7)	42.1 (24.8)
Dif-NHP (de)	19.3 (22.9)	18.3 (22.1)	15.1 (21.2)	17.6 (22.1)
Coste (de)	668.9 (394.0)	607.0 (350.4)	524.8 (295.9)	602.0 (354.5)

El estudio se llevó a cabo en 5 centros de atención y seguimiento municipales de Barcelona que al inicio del estudio cubrían el 85% de los tratamientos con metadona ofertados en la ciudad. Concretamente, el centro de Nou Barris (A)

cubría el 16 %, Sants (B) el 19 %, Garbí (C) el 19 %, Sarriá (D) el 18 % y Barceloneta (E) el 13 %. Para comparar las diferencias de los resultados del tratamiento por centro, el Cuadro AI.5 muestra los estadísticos muestrales de la efectividad y el coste.

Cuadro AI.5: Estadísticos muestrales del coste y la efectividad por centros.

Centro	Dif-NHP (de)	% abandonos	Coste (de)
A	21.51 (25.92)	35.71	667.85 (411.88)
B	13.81 (18.00)	18.75	609.09 (319.45)
C	20.58 (24.46)	36.59	785.89 (340.48)
D	19.28 (20.81)	24.51	547.64 (313.49)
E	14.86 (21.84)	25.77	675.08 (225.56)

Apéndice II: Códigos WinBUGS

El caso normal sin covariables (Sección 1.2.2)

El modelo:

```
model{
```

I. Verosimilitud.

```
for(i in 1:n0){
```

```
x0[i,1:2] ~ dnorm(alpha0[],tau0[,])}
```

```
for(i in 1:n1){
```

```
x1[i,1:2] ~ dnorm(alpha1[],tau1[,])}
```

II. Distribución a priori.

```
alpha0[1:2] ~ dnorm(m0[],V0[,])
```

```
alpha1[1:2] ~ dnorm(m1[],V1[,])
```

```
tau0[1:2,1:2] ~ dwish(A0[,],f0)
```

```
tau1[1:2,1:2] ~ dwish(A1[,],f1)
```

III. Cálculo de algunas medidas de interés:

a. Eficacia y coste incremental.

```
DeltaE <- alpha1[1] - alpha0[1]
```

```
DeltaC <- alpha1[2] - alpha0[2]
```

b. Curva de aceptabilidad coste–efectividad.

```
for(k in 1:NK){
Q[k] <- step(Rc[k]*DeltaE - DeltaC)}
```

c. Probabilidad de que el nuevo tratamiento sea más efectivo, menos costoso o domine al tratamiento control.

```
efec <- step(DeltaE)
barato <- step(-DeltaC)
domina <- efec * barato}
```

IV. Parámetros de la distribución a priori desinformativa.

```
list(f0=2, f1=2, m0=c(0,0), m1=c(0,0),
V0=structure(.Data=c(0.0000000001,0,0,0.0000000001), .Dim=c(2,2)),
V1=structure(.Data=c(0.0000000001,0,0,0.0000000001), .Dim=c(2,2)),
A0=structure(.Data=c(1,0,0,1), .Dim=c(2,2)),
A1=structure(.Data=c(1,0,0,1), .Dim=c(2,2)))
```

V. Base de datos COSTVIR. Número de pacientes en cada tratamiento, coste y efectividad de cada paciente.

```
list(n0=268, n1=93)
x0[,2] x0[,1]
7245.48 50
6967.58 20
6967.58 30
... ..
9399.26 15
6356.59 15
```

```
6808.26 10
END
x1[,2] x1[,1]
7178.31 -10
7340.55 30
7137.54 -10
... ..
7235.93 0
6278.02 -10
7064.10 5
END
```

VI. Valores de R_c .

```
list(NK=100, Rc=c(0,5,10,...,4500,5000))
```

VII. Valores iniciales.

```
list(alpha0=c(1,1), alpha1=c(1,1),
tau0=structure(.Data=c(1,0,0,1), .Dim=c(2,2)),
tau1=structure(.Data=c(1,0,0,1), .Dim=c(2,2)))
```

Distribución Bernoulli para la efectividad y distribución log-normal para los costes (Sección 1.2.3)

El modelo:

```
model{
```

I. Verosimilitud. Para el total muestral N definimos los parámetros para la proporción de pacientes con resultado positivo en la efectividad y la proporción de pacientes con costes no cero.

```
for(i in 1:N[1]){
e1[i] ~ dbern(phi[1])
ep1[i] <- e1[i]+1
z1[i] ~ dbern(p[1,ep1[i]])}
for(i in 1:N[2]){
e2[i] ~ dbern(phi[2])
ep2[i] <- e2[i]+1
z2[i] ~ dbern(p[2,ep2[i]])}
```

Para los M pacientes con costes no nulos definimos la distribución normal para la transformación logarítmica de los costes

```
for(j in 1:M[1]){
dp1[j] <- e1[j] + 1
d1[j] ~ dnorm(lambda[1,dp1[j]], siginv[1,dp1[j]])}
for(j in 1:M[2]){
dp2[j] <- e2[j] + 1
```

```
d2[j] ~ dnorm(lambda[2,dp2[j]], siginv[2,dp2[j]])}
```

II. Distribución a priori.

```
for(t in 1:2){
  phi[t] ~ dbeta(a0,b0)
  for(c in 1:2){
    p[t,c] ~ dbeta(a1,b1)
    lambda[t,c] ~ dnorm(m1,v1)
    siginv[t,c] ~ dgamma(a,b)
    gm[t,c] <- exp(lambda[t,c] + 1/(siginv[t,c]*2))
    gam[t] <- (phi[t]*gm[t,2]*p[t,2])+(1-phi[t])*gm[t,1]*p[t,1]}
}
```

III. Cálculo de algunas medidas de interés:

a. Eficacia y coste incremental.

```
DeltaE <- phi[2] - phi[1]
DeltaC <- gam[2] - gam[1]
```

b. Curva de aceptabilidad coste–efectividad.

```
for(k in 1:NK){
  Q[k] <- step(Rc[k]*DeltaE - DeltaC)}
```

c. Probabilidad de que el nuevo tratamiento sea más efectivo, menos costoso o domine al tratamiento control.

```
efec <- step(DeltaE)
barato <- step(-DeltaC)
domina <- efec * barato}
```

IV. Parámetros de la distribución a priori desinformativa.

```
list(a0=1, b0=1, a1=0, b1=0, m1=0, v1=0.0000000001, a=0.001,  
b=0.001)
```

V. Base de datos COSTVIR. Número de pacientes en cada tratamiento, coste y efectividad de cada paciente.

```
list(N=c(268,93), M=c(268,93))
```

```
d1[] e1[] z1[]
```

```
8.88813 1 1
```

```
8.84902 0 1
```

```
8.84902 0 1
```

```
... ..
```

```
9.14839 1 1
```

```
8.75725 1 1
```

```
8.82589 0 1
```

```
END
```

```
d2[] e2[] z2[]
```

```
8.87882 0 1
```

```
8.90117 1 1
```

```
8.87312 1 1
```

```
... ..
```

```
8.88681 1 1
```

```
8.74481 0 1
```

```
8.86278 0 1
```

```
END
```

VI. Valores de R_c .

```
list(NK=100, Rc=c(0,1,2,...,290,300))
```

VII. Valores iniciales.

```
list(phi=c(0,0), p=structure(.Data=c(1,1,1,1), .Dim=c(2,2)),  
lambda=structure(.Data=c(0,0,0,0), .Dim=c(2,2)),  
siginv=structure(.Data=c(0.001,0.001,0.001,0.001), .Dim=c(2,2)))
```

Análisis con dos medidas de efectividad (Capítulo 2, estudio PMM)

El modelo:

```
model{
```

I. Verosimilitud.

Para el total muestral N definimos los parámetros para la proporción de pacientes con resultado positivo en la efectividad.

```
for(i in 1:N[1]){  
e1[i] ~ dbern(phi[1])}  
for(i in 1:N[2]){  
e2[i] ~ dbern(phi[2])}  
for(i in 1:N[3]){  
e3[i] ~ dbern(phi[3])}
```

A continuación definimos la distribución normal multivariante para la efectividad continua y la transformación logarítmica de los costes.

```
for(h in 1:M11[1]){  
output11[h,1:2] ~ dnorm(mu11[],v11[,])}  
for(h in 1:M11[2]){  
output21[h,1:2] ~ dnorm(mu21[],v21[,])}  
for(h in 1:M11[3]){  
output31[h,1:2] ~ dnorm(mu31[],v31[,])}  
for(h in 1:M12[1]){  
output12[h,1:2] ~ dnorm(mu12[],v12[,])}  
for(h in 1:M12[2]){
```



```
output22[h,1:2] ~ dmnorm(mu22[],v22[,])}
for(h in 1:M12[3]){
output32[h,1:2] ~ dmnorm(mu32[],v32[,])}
```

II. Distribución a priori.

```
for(l in 1:3){
phi[l] ~ dbeta(a0,b0)}
mu11[1:2] ~ dmnorm(a[],A[,])
mu21[1:2] ~ dmnorm(a[],A[,])
mu31[1:2] ~ dmnorm(a[],A[,])
mu12[1:2] ~ dmnorm(a[],A[,])
mu22[1:2] ~ dmnorm(a[],A[,])
mu32[1:2] ~ dmnorm(a[],A[,])
v11[1:2,1:2] ~ dwish(A1[,],f1)
v21[1:2,1:2] ~ dwish(A1[,],f1)
v31[1:2,1:2] ~ dwish(A1[,],f1)
v12[1:2,1:2] ~ dwish(A1[,],f1)
v22[1:2,1:2] ~ dwish(A1[,],f1)
v32[1:2,1:2] ~ dwish(A1[,],f1)
```

III. Cálculo de algunas medidas de interés:

a. Eficacia y coste.

```
gm11 <- exp(mu11[2]+1/(2*v11[2,2]))
gm21 <- exp(mu21[2]+1/(2*v21[2,2]))
gm31 <- exp(mu31[2]+1/(2*v31[2,2]))
gm12 <- exp(mu12[2]+1/(2*v12[2,2]))
```

```

gm22 <- exp(mu22[2]+1/(2*v22[2,2]))
gm32 <- exp(mu32[2]+1/(2*v32[2,2]))
eficacia[1] <- phi[1]*(mu12[1])+(1-phi[1])*(mu11[1])
eficacia[2] <- phi[2]*(mu22[1])+(1-phi[2])*(mu21[1])
eficacia[3] <- phi[3]*(mu32[1])+(1-phi[3])*(mu31[1])
coste[1] <- phi[1]*(gm12)+(1-phi[1])*(gm11)
coste[2] <- phi[2]*(gm22)+(1-phi[2])*(gm21)
coste[3] <- phi[3]*(gm32)+(1-phi[3])*(gm31)

```

b. Curva de aceptabilidad coste–efectividad.

```

for(k1 in 1:NK1){
for(k2 in 1:NK2){
Q12[k1,k2] <- step(K1[k1]*(phi[1]-phi[2])+
K2[k2]*(eficacia[1]-eficacia[2])-(coste[1]-coste[2]))
Q13[k1,k2] <- step(K1[k1]*(phi[1]-phi[3])+
K2[k2]*(eficacia[1]-eficacia[3])-(coste[1]-coste[3]))
Q23[k1,k2] <- step(K1[k1]*(phi[2]-phi[3])+
K2[k2]*(eficacia[2]-eficacia[3])-(coste[2]-coste[3]))

```

c. Probabilidad de que cada tratamiento sea coste–efectivo.

```

B1[k1,k2] <- Q12[k1,k2]*Q13[k1,k2]
B2[k1,k2] <- Q23[k1,k2]*(1-Q12[k1,k2])
B3[k1,k2] <- (1-Q13[k1,k2])*(1-Q23[k1,k2])}}

```

IV. Parámetros de la distribución a priori desinformativa.

```

list(a0=1, b0=1, a=c(0,0), A=structure(.Data =
c(0.000001,0,0,0.000001), .Dim=c(2,2)),

```

```
A1=structure(.Data=c(1,0,0,1), .Dim=c(2,2)), f1=2)
```

V. Base de datos PMM. Número de pacientes en cada tratamiento, coste y efectividad de cada paciente.

```
list(N=c(200, 200, 186), M11=c(42,55,42), M12=c(119,114,121))
```

```
list(e1[]=c(0,0,0,...,1,1))
```

```
output11[,1] output11[,2]
```

```
-54.1204 7.37488
```

```
-44.537 6.02981
```

```
-24.4907 5.46645
```

```
... ..
```

```
59.9537 6.11171
```

```
75.0926 5.83198
```

```
82.85053 6.10139
```

```
END
```

```
output12[,1] output12[,2]
```

```
-20.5489 5.97081
```

```
-13.7037 6.92827
```

```
-10.6085 6.59792
```

```
... ..
```

```
68.7963 7.27835
```

```
69.21296 6.60238
```

```
72.7778 6.92794
```

```
END
```

```
list(e2=c(0,0,0,...,1,1,1))
```

```
output21[,1] output21[,2]
```

```
-31.5741 5.24315
```

```
-27.4537 5.26817
```

```
-15.4167 5.59064
```

```
... ..
```

```
65.9722 6.73989
```

```
69.6759 6.1104
```

```
72.6389 6.12401
```

```
END
```

```
output22[,1] output22[,2]
```

```
-21.6204 6.90203
```

```
-20.7407 7.00381
```

```
-17.8241 7.42645
```

```
... ..
```

```
70.46296 6.65785
```

```
71.34259 6.86795
```

```
78.56481 6.77158
```

```
END
```

```
list(e3=c(0,0,0,...,1,1,1))
```

```
output31[,1] output31[,2]
```

```
-50.2381 5.76115
```

```
-17.8241 5.53216
```

```
-16.3817 6.79964
```

```
... ..
```

```
45.7402 5.91334
```

```
47.1759 5.88192
```

```
58.0225 6.08682
```

```
END
```

```
output32[,1] output32[,2]
```

```
-42.8241 6.47233
```

```
-31.3403 6.03791
```

```
-31.1111 6.27735
```

```
... ..
```

```
64.7223 5.73714
```

```
65.9722 5.81223
```

```
92.5001 6.73271
```

```
END
```

VI. Valores de R_c .

```
list(NK1=25, NK2=30, K1=c(0,1,2,...,75), K2=c(0,5,...,800))
```

Modelo independiente, caso continuo (Sección 3.2.2)

El modelo:

```
model{
```

I. Verosimilitud.

```
for(i in 1:N){
```

```
vareva[i] ~ dnorm(mu1[i], v1)
```

```
coste[i] ~ dnorm(mu2[i], v2)
```

```
mu1[i] <- beta1[1] + beta1[2]*edad[i] + beta1[3]*sexo[i] +
```

```
beta1[4]*ecc1 + beta1[5]*ecc2[i] + beta1[6]*inicio[i] +
```

```
beta1[7]*trata[i]
```

```
mu2[i] <- beta2[1] + beta2[2]*edad[i] + beta2[3]*sexo[i] +
```

```
beta2[4]*ecc1 + beta2[5]*ecc2[i] + beta2[6]*inicio[i] +
```

```
beta2[7]*trata[i]}
```

II. Distribución a priori.

```
beta1[1:7] ~ dnorm(a[], A[,])
```

```
beta2[1:7] ~ dnorm(b[], B[,])
```

```
v1 ~ dgamma(a1, b1)
```

```
v2 ~ dgamma(a2, b2)
```

III. Cálculo de algunas medidas de interés:

a. Efectividad y coste incremental.

```
DeltaE <- beta1[7]
```

```
DeltaC <- beta2[7]
```

b. Curva de aceptabilidad coste–efectividad.

```
for(k in 1:NK){
Q[k] <- step(Rc[k]*DeltaE - DeltaC)}
```

c. Probabilidad de que el nuevo tratamiento sea más efectivo, menos costoso o domine al tratamiento control.

```
efec <- step(beta1[7])
barato <- 1-step(beta2[7])
domina <- efec*barato }
```

IV. Parámetros de la distribución a priori desinformativa.

```
list(a=c(0,0,0,0,0,0,0),
A=structure(.Data = c(0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,
0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,
0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,
0.0000000001), .Dim=c(7,7)), b=c(0,0,0,0,0,0,0),
B=structure(.Data = c(0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,
0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,
0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,
0,0.0000000001), .Dim=c(7,7)), a1=0.5, a2=0.5,
b1=0.0000001, b2=0.0000001)
```

V. Datos del estudio COSTVIR.

```
list(N=361)
sexo[] coste[] vareva[] edad[] inicio[] ecc1[] ecc2[] trata[]
0 7245.48 50 72 70 0 0 0
1 6967.58 20 60 12 1 0 0
```

```
0 6967.58 30 58 54 0 1 0
```

```
... ..
```

```
1 6356.59 15 20 24 0 0 0
```

```
1 7064.10 5 18 14 0 0 1
```

```
1 6808.26 10 0 60 0 1 0
```

```
END
```

VI. Valores de R_c .

```
list(NK=100, Rc=c(0,5,10,...,4500,5000))
```

VII. Valores iniciales.

```
list(v1=1, v2=1, beta1=c(1,1,1,1,1,1,1), beta2=c(1,1,1,1,1,1,1))
```


Modelo independiente, efectividad binaria (Sección 3.2.2)

El modelo:

```
model{
```

I. Verosimilitud.

```
for(i in 1:N){
```

```
  cv[i] ~ dbern(p[i])
```

```
  logit(p[i]) <- mu1[i]
```

```
  coste[i] ~ dnorm(mu2[i], v2)
```

```
  mu1[i] <- beta1[1] + beta1[2]*edad[i] + beta1[3]*sexo[i] +
```

```
  beta1[4]*ecc1 + beta1[5]*ecc2[i] + beta1[6]*inicio[i] +
```

```
  beta1[7]*trata[i]
```

```
  mu2[i] <- beta2[1] + beta2[2]*edad[i] + beta2[3]*sexo[i] +
```

```
  beta2[4]*ecc1 + beta2[5]*ecc2[i] + beta2[6]*inicio[i] +
```

```
  beta2[7]*trata[i]}
```

II. Distribución a priori.

```
beta1[1:7] ~ dnorm(a[], A[,])
```

```
beta2[1:7] ~ dnorm(b[], B[,])
```

```
v2 ~ dgamma(a2, b2)
```

III. Cálculo de algunas medidas de interés:

a. OR y coste incremental.

```
OR <- exp(beta1[7])
```

```
DeltaC <- beta2[7]
```

b. Diferencia muestral en la probabilidad de éxito.

```
for(i in 1:N){
logit(p0[i]) <- beta1[1] + beta1[2]*edad[i] + beta1[3]*sexo[i] +
beta1[4]*ecc1[i] + beta1[5]*ecc2[i] + beta1[6]*inicio[i]
logit(p1[i]) <- beta1[1] + beta1[2]*edad[i] + beta1[3]*sexo[i] +
beta1[4]*ecc1[i] + beta1[5]*ecc2[i] + beta1[6]*inicio[i] +
beta1[7]
increp[i] <- p1[i] - p0[i] }
DeltaE <- mean(increp[])
```

c. Curva de aceptabilidad coste–efectividad.

```
for(k in 1:NK){
Q[k] <- step(Rc[k]*DeltaE - DeltaC)}
```

d. Probabilidad de que el nuevo tratamiento sea más efectivo, menos costoso o domine al tratamiento control.

```
efec <- step(DeltaE)
barato <- 1-step(beta2[7])
domina <- efec*barato }
```

IV. Parámetros de la distribución a priori desinformativa.

```
list(a=c(0,0,0,0,0,0,0),
A=structure(.Data = c(0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,
0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,
0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,
0.0000000001), .Dim=c(7,7)), b=c(0,0,0,0,0,0,0),
B=structure(.Data = c(0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,
```

```
0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,
0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,
0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001), .Dim=c(7,7)), a2=0.5, b2=0.0000001)
```

V. Datos del estudio COSTVIR.

```
list(N=361)
sexo[] coste[] cv[] edad[] inicio[] ecc1[] ecc2[] trata[]
0 7245.48 50 0 70 0 0 0
1 6967.58 20 1 12 1 0 0
0 6967.58 30 0 54 0 1 0
... ..
1 6356.59 15 0 24 0 0 0
1 7064.10 5 1 14 0 0 1
1 6808.26 10 1 60 0 1 0
END
```

VI. Valores de R_c .

```
list(NK=100, Rc=c(0,10,50,...,8000,9000))
```

VII. Valores iniciales.

```
list(v2=1, beta1=c(1,1,1,1,1,1,1),beta2=c(1,1,1,1,1,1,1))
```

Modelo independiente, costes asimétricos (Sección 3.2.2)

El modelo:

```
model{
```

I. Verosimilitud.

```
for(i in 1:N){
```

```
vareva[i] ~ dnorm(mu1[i], v1)
```

```
logcoste[i] <- log(coste[i])
```

```
logcoste[i] ~ dnorm(mu2[i], v2)
```

```
mu1[i] <- beta1[1] + beta1[2]*edad[i] + beta1[3]*sexo[i] +
```

```
beta1[4]*ecc1 + beta1[5]*ecc2[i] + beta1[6]*inicio[i]+
```

```
beta1[7]*trata[i]
```

```
mu2[i] <- beta2[1] + beta2[2]*edad[i] + beta2[3]*sexo[i] +
```

```
beta2[4]*ecc1 + beta2[5]*ecc2[i] + beta2[6]*inicio[i]+
```

```
beta2[7]*trata[i]}
```

II. Distribución a priori.

```
beta1[1:7] ~ dnorm(a[], A[,])
```

```
beta2[1:7] ~ dnorm(b[], B[,])
```

```
v1 ~ dgamma(a1, b1)
```

```
v2 ~ dgamma(a2, b2)
```

III. Cálculo de algunas medidas de interés:

a. Efectividad y coste incremental.

```
DeltaE <- beta1[7]
```

```
ratioC <- exp(beta2[7])
```

b. Curva de aceptabilidad coste–efectividad.

```
for(k in 1:NK){
```

```
Q[k] <- step(Rc[k]*DeltaE - (ratioC-1))}
```

c. Probabilidad de que el nuevo tratamiento sea más efectivo, menos costoso o domine al tratamiento control.

```
efec <- step(beta1[7])
```

```
barato <- 1-step(exp(beta2[7])-1)
```

```
domina <- efec*barato }
```

IV. Parámetros de la distribución a priori desinformativa.

```
list(a=c(0,0,0,0,0,0,0),
```

```
A=structure(.Data = c(0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,
0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,
0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,
0.0000000001), .Dim=c(7,7)), b=c(0,0,0,0,0,0,0),
```

```
B=structure(.Data = c(0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,
0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,
0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,
0,0.0000000001), .Dim=c(7,7)), a1=0.5, a2=0.5,
```

```
b1=0.0000001, b2=0.0000001)
```

V. Datos del estudio COSTVIR.

```
list(N=361)
```

```
sexo[] coste[] vareva[] edad[] inicio[] ecc1[] ecc2[] trata[]
```

```
0 7245.48 50 72 70 0 0 0
```

```
1 6967.58 20 60 12 1 0 0
```

```
0 6967.58 30 58 54 0 1 0
```

```
... ..
```

```
1 6356.59 15 20 24 0 0 0
```

```
1 7064.10 5 18 14 0 0 1
```

```
1 6808.26 10 0 60 0 1 0
```

```
END
```

VI. Valores de R_c .

```
list(NK=100, Rc=c(0,1,2,...,59,60))
```

VII. Valores iniciales.

```
list(v1=1, v2=1, beta1=c(1,1,1,1,1,1,1), beta2=c(1,1,1,1,1,1,1))
```

Modelo independiente, más de dos tratamientos (Sección 3.2.2)

El modelo:

```
model{

I. Verosimilitud.
for(i in 1:N){
vareva[i] ~ dnorm(mu1[i], v1)
coste[i] ~ dnorm(mu2[i], v2)
mu1[i] <- beta1[1] + beta1[2]*edad[i] + beta1[3]*sexo[i] +
beta1[4]*ecc1 + beta1[5]*ecc2[i] + beta1[6]*inicio[i] +
beta1[7]*trata1[i] + beta1[8]*trata2[i] + beta1[9]*trata3[i]
mu2[i] <- beta2[1] + beta2[2]*edad[i] + beta2[3]*sexo[i] +
beta2[4]*ecc1 + beta2[5]*ecc2[i] + beta2[6]*inicio[i] +
beta2[7]*trat1[i] + beta2[8]*trata2[i] + beta2[9]*trata3[i]}

II. Distribución a priori.
beta1[1:9] ~ dnorm(a[], A[,])
beta2[1:9] ~ dnorm(b[], B[,])
v1 ~ dgamma(a1, b1)
v2 ~ dgamma(a2, b2)

III. Cálculo de algunas medidas de interés:
a. Efectividad y coste incremental cada par de tratamientos.
DeltaE12 <- beta1[7]-beta1[8]
DeltaE13 <- beta1[7]-beta1[9]
```

```

DeltaE14 <- beta1[7]
DeltaE23 <- beta1[8]-beta1[9]
DeltaE24 <- beta1[8]
DeltaE34 <- beta1[9]
DeltaC12 <- beta2[7]-beta2[8]
DeltaC13 <- beta2[7]-beta2[9]
DeltaC14 <- beta2[7]
DeltaC23 <- beta2[8]-beta2[9]
DeltaC24 <- beta2[8]
DeltaC34 <- beta2[9]

```

b. Curva de aceptabilidad coste–efectividad.

```

for(k in 1:NK){
Q12[k] <- step(K[k]*DeltaE12-DeltaC12)
Q13[k] <- step(K[k]*DeltaE13-DeltaC13)
Q14[k] <- step(K[k]*DeltaE14-DeltaC14)
Q23[k] <- step(K[k]*DeltaE23-DeltaC23)
Q24[k] <- step(K[k]*DeltaE24-DeltaC24)
Q34[k] <- step(K[k]*DeltaE34-DeltaC34)
Q1[k] <- Q12[k]*Q13[k]*Q14[k]
Q2[k] <- (1-Q12[k])*Q23[k]*Q24[k]
Q3[k] <- (1-Q13[k])*(1-Q23[k])*Q34[k]
Q4[k] <- (1-Q14[k])*(1-Q24[k])*(1-Q34[k]) } }

```

IV. Parámetros de la distribución a priori desinformativa.

```
list(a=c(0,0,0,0,0,0,0,0,0,0),
```



```

A=structure(.Data = c(0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0,
0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0,
0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0,
0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0,
0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001),.Dim=c(9,9)),
b=c(0,0,0,0,0,0,0,0,0),
B=structure(.Data = c(0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0,
0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0,
0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0,
0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0,
0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001),.Dim=c(9,9)),
a1=0.5, a2=0.5, b1=0.0000001, b2=0.0000001)

```

V. Datos del estudio COSTVIR.

```

list(N=361)
sexo[] coste[] vareva[] edad[] inicio[] ecc1[] ecc2[] trata1[]
trata2[] trata3[]
0 7245.48 50 72 70 0 0 0 0 1
1 6967.58 20 60 12 1 0 0 1 0
0 6967.58 30 58 54 0 1 0 0 0
... ..
1 6356.59 15 20 24 0 0 0 0 1
1 7064.10 5 18 14 0 0 1 0 0
1 6808.26 10 0 60 0 1 0 0 1

```

END

VI. Valores de R_c .

```
list(NK=100, Rc=c(0,5,10,...,4500,5000))
```

VII. Valores iniciales.

```
list(v1=1, v2=1, beta1=c(1,1,1,1,1,1,1,1,1),
```

```
beta2=c(1,1,1,1,1,1,1,1,1))
```

Comparación con modelos que no incluyen covariables, estudio COSTVIR (Sección 3.2.2)

Ver apartado “El caso normal sin covariables (Sección 1.2.2)”

Comparación con modelos que no incluyen covariables, estudio PMM (Sección 3.2.2)

El modelo:

```
model{
```

I. Verosimilitud.

```
for(i in 1:n1){
```

```
x1[i,1:2] ~ dnorm(alpha1[],tau1[,])}
```

```
for(i in 1:n2){
```

```
x2[i,1:2] ~ dnorm(alpha2[],tau2[,])}
```

```
for(i in 1:n3){
```

```
x3[i,1:2] ~ dnorm(alpha3[],tau3[,])}
```

II. Distribución a priori.

```
alpha1[1:2] ~ dnorm(m1[],V1[,])
```

```
alpha2[1:2] ~ dnorm(m2[],V2[,])
```

```
alpha3[1:2] ~ dnorm(m3[],V3[,])
```

```
tau1[1:2,1:2] ~ dwish(A1[,],f1)
```

```
tau2[1:2,1:2] ~ dwish(A2[,],f2)
```

```
tau3[1:2,1:2] ~ dwish(A3[,],f3)
```

III. Cálculo de algunas medidas de interés:

a. Eficacia y coste incremental.

```
DeltaE12 <- alpha1[1] - alpha2[1]
```

```
DeltaE13 <- alpha1[1] - alpha3[1]
```

```
DeltaE23 <- alpha2[1] - alpha3[1]
```

```
DeltaC12 <- alpha1[2] - alpha2[2]
```

```
DeltaC13 <- alpha1[2] - alpha3[2]
```

```
DeltaC23 <- alpha2[2] - alpha3[2]
```

b. Curva de aceptabilidad coste–efectividad.

```
for(k in 1:NK){
  Q12[k] <- step(Rc[k]*DeltaE12 - DeltaC12)
  Q13[k] <- step(Rc[k]*DeltaE13 - DeltaC13)
  Q23[k] <- step(Rc[k]*DeltaE23 - DeltaC23)
  Q1[k] <- Q12[k]*Q13[k]
  Q2[k] <- (1-Q12[k])*Q23[k]
  Q3[k] <- (1-Q13[k])*(1-Q23[k])} }
```

IV. Parámetros de la distribución a priori desinformativa.

```
list(f1=2, f2=2, f3=2, m1=c(0,0), m2=c(0,0), m3=c(0,0))
```

```
V1=structure(.Data=c(0.0000000001,0,0,0.0000000001), .Dim=c(2,2)),
```

```
V2=structure(.Data=c(0.0000000001,0,0,0.0000000001), .Dim=c(2,2)),
```

```
V3=structure(.Data=c(0.0000000001,0,0,0.0000000001), .Dim=c(2,2)),
```

```
A1=structure(.Data=c(1,0,0,1), .Dim=c(2,2)),
```

```
A2=structure(.Data=c(1,0,0,1), .Dim=c(2,2))
```

```
A3=structure(.Data=c(1,0,0,1), .Dim=c(2,2))
```

V. Base de datos PMM. Número de pacientes en cada tratamiento, coste y efectividad de cada paciente.

```
list(n1=156, n2=166, n3=155)
```

```
x1[,1] x1[,2]
```

```
-3.33 554.11
```

```
-3.33 993.56
```

```
0 307.65
```

```
... ..
```

```
-5.42 1069.62
```

```
56.51 1010.27
```

```
51.81 825.95
```

```
END
```

```
x2[,1] x2[,2]
```

```
0 773.46
```

```
0 491.58
```

```
0 450.88
```

```
... ..
```

```
59.96 797.1
```

```
33.43 1004.54
```

```
25.14 280.66
```

```
END
```

```
x3[,1] x3[,2]
```

```
0 677.32
```

```
-3.33 640.47  
-31.34 419.01  
... ..  
24.91 297.31  
21.81 190.57  
35.48 512.04  
END
```

VI. Valores de R_c .

```
list(NK=100, Rc=c(0,1,2,...,299,300))
```

VII. Valores iniciales.

```
list(alpha1=c(1,1), alpha2=c(1,1), alpha3=c(1,1),  
tau1=structure(.Data=c(1,0,0,1), .Dim=c(2,2)),  
tau2=structure(.Data=c(1,0,0,1), .Dim=c(2,2)),  
tau3=structure(.Data=c(1,0,0,1), .Dim=c(2,2)))
```

Comparación con modelos que no incluyen covariables, estudio PMM incluyendo covariables (Sección 3.2.2)

El modelo:

```
model{

I. Verosimilitud.

for(i in 1:N){
psn[i] ~ dnorm(mu1[i], v1)
coste[i] ~ dnorm(mu2[i], v2)

mu1[i] <- beta1[1] + beta1[2]*edad[i] + beta1[3]*sexo[i] +
beta1[4]*estud[i] + beta1[5]*consumo[i] +
beta1[6]*vih[i] + beta1[7]*politox[i] + beta1[8]*psnini[i] +
beta1[9]*ialta[i] + beta1[10]*imedia[i]

mu2[i] <- beta2[1] + beta2[2]*edad[i] + beta2[3]*sexo[i] +
beta2[4]*estud[i] + beta2[5]*consumo[i] +
beta2[6]*vih[i] + beta2[7]*politox[i] + beta2[8]*psnini[i] +
beta2[9]*ialta[i] + beta2[10]*imedia[i]}

II. Distribución a priori.

beta1[1:10] ~ dnorm(a[], A[,])
beta2[1:10] ~ dnorm(b[], B[,])

v1 ~ dgamma(a1, b1)
v2 ~ dgamma(a2, b2)
```

III. Cálculo de algunas medidas de interés:

a. Efectividad y coste incremental.

```
DeltaE12 <- beta1[9]-beta1[10]
```

```
DeltaE13 <- beta1[9]
```

```
DeltaE23 <- beta1[10]
```

```
DeltaC12 <- beta2[9]-beta2[10]
```

```
DeltaC13 <- beta2[9]
```

```
DeltaC23 <- beta2[10]
```

b. Curva de aceptabilidad coste–efectividad.

```
for(k in 1:NK){
```

```
Q12[k] <- step(Rc[k]*DeltaE12 - DeltaC12)
```

```
Q13[k] <- step(Rc[k]*DeltaE13 - DeltaC13)
```

```
Q23[k] <- step(Rc[k]*DeltaE23 - DeltaC23)
```

```
Q1[k] <- Q12[k]*Q13[k]
```

```
Q2[k] <- (1-Q12[k])*Q23[k]
```

```
Q3[k] <- (1-Q13[k])*(1-Q23[k])} }
```

IV. Parámetros de la distribución a priori desinformativa.

```
list(a=c(0,0,0,0,0,0,0,0,0,0),
```

```
A=structure(.Data = c(0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,
```

```
0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,
```

```
0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,
```

```
0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0,
```

```
0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,
```

```
0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001),
```

```
.Dim=c(7,7)), b=c(0,0,0,0,0,0,0,0,0,0),
```



```

B=structure(.Data = c(0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,
0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,
0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,
0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,
0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,
0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001),
.Dim=c(7,7)), a1=0.5, a2=0.5, b1=0.0000001, b2=0.0000001)

```

V. Datos del estudio PMM.

```

list(N=477)
ialta[] imedia[] psn[] edad[] consumo[] vih[] estud[] politox[]
psnini[] sexo[] coste[]
1 0 3.27 34 17 0 1 0 25.55 0 1595.40
0 0 -17.12 38 21 0 1 1 34.03 0 317.86
1 0 0 30 12 1 1 1 22.96 0 415.64
... ..
0 1 -12.34 25 5 0 1 0 58.61 0 1254.89
0 1 3.65 31 13 0 1 1 34.44 0 1308.79
1 0 3.45 36 12 1 1 1 51.85 0 1474.28

```

VI. Valores de R_c .

```
list(NK=100, Rc=c(0,1,2,...,299,300))
```

VII. Valores iniciales.

```
list(v1=1, v2=1, beta1=c(1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1),
beta2=c(1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1))
```

Análisis de subgrupos (Sección 3.2.2)

El modelo:

```

model{

I. Verosimilitud.
for(i in 1:N){
vareva[i] ~ dnorm(mu1[i], v1)
coste[i] ~ dnorm(mu2[i], v2)
mu1[i] <- beta1[1] + beta1[2]*edad[i] + beta1[3]*sexo[i] +
beta1[4]*ecc1 + beta1[5]*ecc2[i] + beta1[6]*inicio[i] +
beta1[7]*trata[i] + beta1[8]*sexo[i]*trata[i]
mu2[i] <- beta2[1] + beta2[2]*edad[i] + beta2[3]*sexo[i] +
beta2[4]*ecc1 + beta2[5]*ecc2[i] + beta2[6]*inicio[i] +
beta2[7]*trata[i] + beta2[8]*sexo[i]*trata[i] }

```

II. Distribución a priori.

```

beta1[1:8] ~ dnorm(a[], A[,])
beta2[1:8] ~ dnorm(b[], B[,])
v1 ~ dgamma(a1, b1)
v2 ~ dgamma(a2, b2)

```

III. Cálculo de algunas medidas de interés:

a. Efectividad y coste incremental.

```

DeltaEh <- beta1[7]
DeltaEm <- beta1[7] + beta1[8]
DeltaCh <- beta2[7]

```

```
DeltaCm <- beta2[7] + beta2[8]
```

b. Curva de aceptabilidad coste–efectividad.

```
for(k in 1:NK){
  Qh[k] <- step(Rc[k]*DeltaEh - DeltaCh)
  Qm[k] <- step(Rc[k]*DeltaEm - DeltaCm) }
```

c. Probabilidad de que el nuevo tratamiento sea más efectivo, menos costoso o domine al tratamiento control.

```
efech <- step(beta1[7])
baratoh <- 1-step(beta2[7])
dominah <- efec*barato }
efecm <- step(beta1[7]+beta1[8])
baratom <- 1-step(beta2[7]+beta2[8])
dominam <- efec*barato }
```

IV. Parámetros de la distribución a priori desinformativa.

```
list(a=c(0,0,0,0,0,0,0,0),
     A=structure(.Data = c(0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,
                           0,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,
                           0,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,
                           0,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001), .Dim=c(8,8)),
     b=c(0,0,0,0,0,0,0,0),
     B=structure(.Data = c(0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,
                           0,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,
                           0,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,
                           0,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001), .Dim=c(8,8)),
```

```
a1=0.5, a2=0.5, b1=0.0000001, b2=0.0000001)
```

V. Datos del estudio COSTVIR.

```
list(N=361)
```

```
sexo[] coste[] vareva[] edad[] inicio[] ecc1[] ecc2[] trata[]
```

```
0 7245.48 50 72 70 0 0 0
```

```
1 6967.58 20 60 12 1 0 0
```

```
0 6967.58 30 58 54 0 1 0
```

```
... ..
```

```
1 6356.59 15 20 24 0 0 0
```

```
1 7064.10 5 18 14 0 0 1
```

```
1 6808.26 10 0 60 0 1 0
```

```
END
```

VI. Valores de R_c .

```
list(NK=100, Rc=c(0,5,10,...,4500,5000))
```

VII. Valores iniciales.

```
list(v1=1, v2=1, beta1=c(1,1,1,1,1,1,1,1),
```

```
beta2=c(1,1,1,1,1,1,1,1))
```

Incorporando información a priori, caso continuo (Sección 3.2.3)

El modelo es idéntico al mostrado en el apartado “Modelo independiente, caso continuo (Sección 3.2.2)”, variando únicamente el valor de los parámetros de la distribución a priori.

IV. Parámetros de la distribución a priori informativa.

```
list(a=c(0,0,0,5,10,-0.5,2),  
A=structure(.Data = c(0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,1,  
0,0,0,0,0,0,0,1,0,0,0,0,0,0,0,6.25,0,0,0,0,0,0,0,  
6.25,0,0,0,0,0,0,0,0.01,0,0,0,0,0,0,0,2.25),  
.Dim=c(7,7)), b=c(0,10,200,0,0,5,200),  
B=structure(.Data = c(0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,25,  
0,0,0,0,0,0,0,2500,0,0,0,0,0,0,0,625,0,0,0,0,0,0,0,  
625,0,0,0,0,0,0,0,6.25,0,0,0,0,0,0,0,2500)  
.Dim=c(7,7)), a1=0.5, a2=0.5, b1=0.0000001, b2=0.0000001)
```

Incorporando información a priori, efectividad binaria (Sección 3.2.3)

El modelo es idéntico al mostrado en el apartado “Modelo independiente, efectividad binaria (Sección 3.2.2)”, variando únicamente el valor de los parámetros de la distribución a priori.

IV. Parámetros de la distribución a priori desinformativa.

```
list(a=c(0,0,-0.2301,-0.3667,-0.7124,-0.2301,0),
A=structure(.Data = c(0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001,
0,0,0,0,0,0,0,0.0154,0,0,0,0,0,0,0,0.02,0,0,0,0,0,0,0.0385,0,
0,0,0,0,0,0,0.0154,0,0,0,0,0,0,0,0.0000000001), .Dim=c(7,7)),
b=c(0,10,200,0,0,5,200),
B=structure(.Data = c(0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,25,
0,0,0,0,0,0,0,2500,0,0,0,0,0,0,0,625,0,0,0,0,0,0,0,
625,0,0,0,0,0,0,0,6.25,0,0,0,0,0,0,0,2500)
.Dim=c(7,7)), a1=0.5, a2=0.5, b1=0.0000001, b2=0.0000001)
```

Incorporando información a priori, costes asimétricos (Sección 3.2.3)

IV. Parámetros de la distribución a priori informativa.

```
list(a=c(0,0,0,5,10,-0.5,2),
A=structure(.Data = c(0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,1,
0,0,0,0,0,0,0,1,0,0,0,0,0,0,0,6.25,0,0,0,0,0,0,0,
6.25,0,0,0,0,0,0,0,0.01,0,0,0,0,0,0,0,2.25),
.Dim=c(7,7)),
b=c(0,1.391E-03,2.761E-02,-6.123E-06,6.021E-06,6.935E-03,2.759E-02),
B=structure(.Data = c(0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,4.80952E-07,
0,0,0,0,0,0,0,4.64127E-05,0,0,0,0,0,0,0,1.2246E-05,0,0,0,0,0,0,0,
1.20421E-05,0,0,0,0,0,0,0,1.19405E-07,0,0,0,0,0,0,0,4.63492E-05)
.Dim=c(7,7)), a1=0.5, a2=0.5, b1=0.0000001, b2=0.0000001)
```

Análisis bivalente de la efectividad y el coste, caso continuo (Sección 3.3.2)

El modelo:

```
model{
```

I. Verosimilitud.

```
for(i in 1:N){
```

```
output[i,1:2] ~ dnorm(mu[i,1:2],v[1:2,1:2])
```

```
mu1[i] <- beta1[1] + beta1[2]*edad[i] + beta1[3]*sexo[i] +
```

```
beta1[4]*ecc1 + beta1[5]*ecc2[i] + beta1[6]*inicio[i] +
```

```
beta1[7]*trata[i]
```

```
mu2[i] <- beta2[1] + beta2[2]*edad[i] + beta2[3]*sexo[i] +
```

```
beta2[4]*ecc1 + beta2[5]*ecc2[i] + beta2[6]*inicio[i] +
```

```
beta2[7]*trata[i]}
```

II. Distribución a priori.

```
beta1[1:7] ~ dnorm(a[], A[,])
```

```
beta2[1:7] ~ dnorm(b[], B[,])
```

```
v[1:2,1:2] ~ dwish(A1[,],f1)
```

III. Cálculo de algunas medidas de interés:

a. Efectividad y coste incremental.

```
DeltaE <- beta1[7]
```

```
DeltaC <- beta2[7]
```

b. Curva de aceptabilidad coste–efectividad.

```
for(k in 1:NK){
```



```
Q[k] <- step(Rc[k]*DeltaE - DeltaC)}
```

c. Probabilidad de que el nuevo tratamiento sea más efectivo, menos costoso o domine al tratamiento control.

```
efec <- step(beta1[7])
```

```
barato <- 1-step(beta2[7])
```

```
domina <- efec*barato }
```

IV. Parámetros de la distribución a priori informativa.

```
list(a=c(0,0,0,5,10,-0.5,2),
```

```
A=structure(.Data = c(0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,1,
```

```
0,0,0,0,0,0,0,1,0,0,0,0,0,0,0,6.25,0,0,0,0,0,0,0,
```

```
6.25,0,0,0,0,0,0,0,0.01,0,0,0,0,0,0,0,2.25),
```

```
.Dim=c(7,7)), b=c(0,10,200,0,0,5,200),
```

```
B=structure(.Data = c(0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,25,
```

```
0,0,0,0,0,0,0,2500,0,0,0,0,0,0,0,625,0,0,0,0,0,0,0,
```

```
625,0,0,0,0,0,0,0,6.25,0,0,0,0,0,0,0,2500)
```

```
.Dim=c(7,7)), A1=structure(.Data =
```

```
c(1,0,0,1),.Dim=c(2,2)), f1=2
```

V. Datos del estudio COSTVIR.

```
list(N=361)
```

```
sexo[] output[,2] output[,1] edad[] inicio[] ecc1[] ecc2[] trata[]
```

```
0 7245.48 50 72 70 0 0 0
```

```
1 6967.58 20 60 12 1 0 0
```

```
0 6967.58 30 58 54 0 1 0
```

```
... ..
```

```
1 6356.59 15 20 24 0 0 0
```

```
1 7064.10 5 18 14 0 0 1
```

```
1 6808.26 10 0 60 0 1 0
```

```
END
```

VI. Valores de R_c .

```
list(NK=100, Rc=c(0,5,10,...,4500,5000))
```

VII. Valores iniciales.

```
list(v=structure(.Data=c(1,0,0,1),.Dim=c(2,2)),
```

```
beta1=c(1,1,1,1,1,1,1), beta2=c(1,1,1,1,1,1,1))
```

Análisis bivalente de la efectividad y el coste, efectividad binaria (Sección 3.3.2)

El modelo:

```
model{  
  
  I. Verosimilitud.  
  
  for(i in 1:N){  
    output[i,1:2] ~  
    dnorm(mu[i,1:2],v[1:2,1:2])I(lower[cv[i]+1,1:2],up[cv[i]+1,1:2])  
    mu1[i] <- beta1[1] + beta1[2]*edad[i] + beta1[3]*sexo[i] +  
    beta1[4]*ecc1 + beta1[5]*ecc2[i] + beta1[6]*inicio[i] +  
    beta1[7]*trata[i]  
    mu2[i] <- beta2[1] + beta2[2]*edad[i] + beta2[3]*sexo[i] +  
    beta2[4]*ecc1 + beta2[5]*ecc2[i] + beta2[6]*inicio[i] +  
    beta2[7]*trata[i]}  
  
    lower[1,1] <- -50  
    lower[2,1] <- 0  
    up[1,1] <- 0  
    up[2,1] <- 50  
  
    lower[1,2] <- -1000  
    lower[2,2] <- -1000  
    up[1,2] <- 1000  
    up[2,2] <- 1000
```

II. Distribución a priori.

```

for(j in 1:7){
beta1[j] ~ dunif(priorlow[j],priorup[j])}
beta2[1:7] ~ dnorm(b[], B[,])
v[1:2,1:2] ~ dwish(A1[,],f1)

```

III. Cálculo de algunas medidas de interés:

a. Coeficientes correspondientes a la ecuación de la efectividad.

```

S[1:2,1:2] <- inverse(v[1:2,1:2])
for(j in 1:7){
beta12[j]<-beta1[j]*sqrt(V[1,1])}

```

b. Diferencia muestral en la probabilidad de éxito y coste incremental.

```

for(i in 1:N){
probit(p0[i]) <- beta12[1] + beta12[2]*edad[i] + beta12[3]*sexo[i]
+
beta12[4]*ecc1[i] + beta12[5]*ecc2[i] + beta12[6]*inicio[i]
probit(p1[i]) <- beta12[1] + beta12[2]*edad[i] + beta12[3]*sexo[i]
+
beta12[4]*ecc1[i] + beta12[5]*ecc2[i] + beta12[6]*inicio[i] +
beta12[7]
incred[i] <- p1[i] - p0[i] }
DeltaE <- mean(incred[])
DeltaC <- beta2[7]

```

c. Curva de aceptabilidad coste–efectividad.

```

for(k in 1:NK){
Q[k] <- step(Rc[k]*DeltaE - DeltaC)}

```

d. Probabilidad de que el nuevo tratamiento sea más efectivo, menos costoso o domine al tratamiento control.

```
efec <- step(DeltaE)
barato <- 1-step(DeltaC)
domina <- efec*barato }
```

IV. Parámetros de la distribución a priori informativa.

```
priorlow=c(-100000,-100000,-100000,-100000,-100000,-100000,-100000),
priorup=c(100000,100000,0,0,0,0,100000),
list(a=c(0,0,0,0,0,0,0),
B=structure(.Data = c(0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,25,
0,0,0,0,0,0,0,2500,0,0,0,0,0,0,0,625,0,0,0,0,0,0,0,0,
625,0,0,0,0,0,0,0,6.25,0,0,0,0,0,0,0,0,2500)
.Dim=c(7,7)), A1=structure(.Data =
c(1,0,0,1),.Dim=c(2,2)), f1=2)
```

V. Datos del estudio COSTVIR.

```
list(N=361)
sexo[] output[,2] cv[] edad[] inicio[] ecc1[] ecc2[] trata[]
0 7245.48 50 0 70 0 0 0
1 6967.58 20 1 12 1 0 0
0 6967.58 30 0 54 0 1 0
... ..
1 6356.59 15 0 24 0 0 0
1 7064.10 5 1 14 0 0 1
1 6808.26 10 1 60 0 1 0
```

END

VI. Valores de R_c .

```
list(NK=100, Rc=c(0,10,50,...,8000,9000))
```

VII. Valores iniciales.

```
list(v=structure(.Data=c(1,0,0,1),.Dim=c(2,2)),  
beta1=c(0,1,1,0,0,1,1), beta2=c(1,1,1,1,1,1,1))
```

Análisis bivalente de la efectividad y el coste, costes asimétricos (Sección 3.3.2)

El modelo:

```
model{
```

I. Verosimilitud.

```
for(i in 1:N){
```

```
output[i,2] <- log(coste[i])
```

```
output[i,1:2] ~ dnorm(mu[i,1:2],v[1:2,1:2])
```

```
mu1[i] <- beta1[1] + beta1[2]*edad[i] + beta1[3]*sexo[i] +
```

```
beta1[4]*ecc1 + beta1[5]*ecc2[i] + beta1[6]*inicio[i]+
```

```
beta1[7]*trata[i]
```

```
mu2[i] <- beta2[1] + beta2[2]*edad[i] + beta2[3]*sexo[i] +
```

```
beta2[4]*ecc1 + beta2[5]*ecc2[i] + beta2[6]*inicio[i]+
```

```
beta2[7]*trata[i]}
```

II. Distribución a priori.

```
beta1[1:7] ~ dnorm(a[], A[,])
```

```
beta2[1:7] ~ dnorm(b[], B[,])
```

```
v[1:2,1:2] ~ dwish(A1[,],f1)
```

III. Cálculo de algunas medidas de interés:

a. Efectividad y coste incremental.

```
DeltaE <- beta1[7]
```

```
ratioC <- exp(beta2[7])
```

b. Curva de aceptabilidad coste–efectividad.

```
for(k in 1:NK){
Q[k] <- step(Rc[k]*DeltaE - (ratioC-1))}
```

c. Probabilidad de que el nuevo tratamiento sea más efectivo, menos costoso o domine al tratamiento control.

```
efec <- step(beta1[7])
barato <- 1-step(exp(beta2[7])-1)
domina <- efec*barato }
```

IV. Parámetros de la distribución a priori informativa.

```
list(a=c(0,0,0,5,10,-0.5,2),
A=structure(.Data = c(0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,1,
0,0,0,0,0,0,0,1,0,0,0,0,0,0,0,6.25,0,0,0,0,0,0,0,
6.25,0,0,0,0,0,0,0,0.01,0,0,0,0,0,0,0,0,2.25),
.Dim=c(7,7)),
b=c(0,1.391E-03,2.761E-02,-6.123E-06,6.021E-06,6.935E-03,2.759E-02),
B=structure(.Data = c(0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,4.80952E-07,
0,0,0,0,0,0,0,4.64127E-05,0,0,0,0,0,0,0,1.2246E-05,0,0,0,0,0,0,0,
1.20421E-05,0,0,0,0,0,0,0,1.19405E-07,0,0,0,0,0,0,0,4.63492E-05)
.Dim=c(7,7)), A1=structure(.Data =
c(1,0,0,1),.Dim=c(2,2)), f1=2
```

V. Datos del estudio COSTVIR.

```
list(N=361)
sexo[] coste[] output[,1] edad[] inicio[] ecc1[] ecc2[] trata[]
0 7245.48 50 72 70 0 0 0
1 6967.58 20 60 12 1 0 0
```



```
0 6967.58 30 58 54 0 1 0
```

```
... ..
```

```
1 6356.59 15 20 24 0 0 0
```

```
1 7064.10 5 18 14 0 0 1
```

```
1 6808.26 10 0 60 0 1 0
```

```
END
```

VI. Valores de R_c .

```
list(NK=100, Rc=c(0,1,2,...,59,60))
```

VII. Valores iniciales.

```
list(v=structure(.Data=c(1,0,0,1),.Dim=c(2,2)),
```

```
beta1=c(1,1,1,1,1,1,1), beta2=c(1,1,1,1,1,1,1))
```

Modelo “asimétrico” (Sección 3.4.2)

El modelo:

```
model{
```

I. Verosimilitud.

```
for(i in 1:N){
```

```
vareva[i] ~ dnorm(mu1[i], v1)
```

```
coste[i] ~ dnorm(mu2[i], v2)
```

```
mu1[i] <- beta1[1] + beta1[2]*edad[i] + beta1[3]*sexo[i] +
```

```
beta1[4]*ecc1 + beta1[5]*ecc2[i] + beta1[6]*inicio[i] +
```

```
beta1[7]*trata[i]
```

```
mu2[i] <- beta2[1] + beta2[2]*edad[i] + beta2[3]*sexo[i] +
```

```
beta2[4]*ecc1 + beta2[5]*ecc2[i] + beta2[6]*inicio[i] +
```

```
beta2[7]*trata[i] + beta2[8]*vareva[i]}
```

II. Distribución a priori.

```
beta1[1:7] ~ dnorm(a[], A[,])
```

```
beta2[1:8] ~ dnorm(b[], B[,])
```

```
v1 ~ dgamma(a1, b1)
```

```
v2 ~ dgamma(a2, b2)
```

III. Cálculo de algunas medidas de interés:

a. Efectividad y coste incremental.

```
DeltaE <- beta1[7]
```

```
DeltaC <- beta2[7] + beta2[8]*beta1[7]
```

b. Curva de aceptabilidad coste–efectividad.

```
for(k in 1:NK){
Q[k] <- step(Rc[k]*DeltaE - DeltaC)}
```

c. Probabilidad de que el nuevo tratamiento sea más efectivo, menos costoso o domine al tratamiento control.

```
efec <- step(beta1[7])
barato <- 1-step(beta2[7])
domina <- efec*barato }
```

IV. Parámetros de la distribución a priori desinformativa.

IV. Parámetros de la distribución a priori informativa.

```
list(a=c(0,0,0,5,10,-0.5,2),
A=structure(.Data = c(0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,1,
0,0,0,0,0,0,0,1,0,0,0,0,0,0,0,6.25,0,0,0,0,0,0,0,
6.25,0,0,0,0,0,0,0,0.01,0,0,0,0,0,0,0,2.25),
.Dim=c(7,7)), b=c(0,10,200,0,0,5,200,0),
B=structure(.Data = c(0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,25,
0,0,0,0,0,0,0,2500,0,0,0,0,0,0,0,625,0,0,0,0,0,0,0,
625,0,0,0,0,0,0,0,6.25,0,0,0,0,0,0,0,2500,0,0,0,0,0,0,
0,0,0.000000001),
.Dim=c(8,8)), a1=0.5, a2=0.5, b1=0.0000001, b2=0.0000001)
```

V. Datos del estudio COSTVIR.

```
list(N=361)
sexo[] coste[] vareva[] edad[] inicio[] ecc1[] ecc2[] trata[]
0 7245.48 50 72 70 0 0 0
1 6967.58 20 60 12 1 0 0
```

```
0 6967.58 30 58 54 0 1 0
```

```
... ..
```

```
1 6356.59 15 20 24 0 0 0
```

```
1 7064.10 5 18 14 0 0 1
```

```
1 6808.26 10 0 60 0 1 0
```

```
END
```

VI. Valores de R_c .

```
list(NK=100, Rc=c(0,5,10,...,4500,5000))
```

VII. Valores iniciales.

```
list(v1=1, v2=1, beta1=c(1,1,1,1,1,1,1), beta2=c(1,1,1,1,1,1,1,1))
```

Modelo “asimétrico”, varianzas residuales diferentes para cada tratamiento (Sección 3.4.2)

El modelo:

```
model{
```

I. Verosimilitud. Definimos una verosimilitud propia para cada grupo de tratamiento.

```
for(i in 1:268){
vareva[i] ~ dnorm(mu1[i], v11)
coste[i] ~ dnorm(mu2[i], v21)
for(i in 269:N){
vareva[i] ~ dnorm(mu1[i], v12)
coste[i] ~ dnorm(mu2[i], v22)
mu1[i] <- beta1[1] + beta1[2]*edad[i] + beta1[3]*sexo[i] +
beta1[4]*ecc1 + beta1[5]*ecc2[i] + beta1[6]*inicio[i] +
beta1[7]*trata[i]
mu2[i] <- beta2[1] + beta2[2]*edad[i] + beta2[3]*sexo[i] +
beta2[4]*ecc1 + beta2[5]*ecc2[i] + beta2[6]*inicio[i] +
beta2[7]*trata[i] + beta2[8]*vareva[i]}
```

II. Distribución a priori.

```
beta1[1:7] ~ dnorm(a[], A[,])
beta2[1:8] ~ dnorm(b[], B[,])
v11 ~ dgamma(a1, b1)
v21 ~ dgamma(a2, b2)
```

```
v12 ~ dgamma(a1, b1)
```

```
v22 ~ dgamma(a2, b2)
```

III. Cálculo de algunas medidas de interés:

a. Efectividad y coste incremental.

```
DeltaE <- beta1[7]
```

```
DeltaC <- beta2[7] + beta2[8]*beta1[7]
```

b. Curva de aceptabilidad coste–efectividad.

```
for(k in 1:NK){
```

```
Q[k] <- step(Rc[k]*DeltaE - DeltaC)}
```

c. Probabilidad de que el nuevo tratamiento sea más efectivo, menos costoso o domine al tratamiento control.

```
efec <- step(beta1[7])
```

```
barato <- 1-step(beta2[7])
```

```
domina <- efec*barato }
```

IV. Parámetros de la distribución a priori desinformativa.

IV. Parámetros de la distribución a priori informativa.

```
list(a=c(0,0,0,5,10,-0.5,2),
```

```
A=structure(.Data = c(0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,1,
```

```
0,0,0,0,0,0,0,1,0,0,0,0,0,0,0,6.25,0,0,0,0,0,0,0,
```

```
6.25,0,0,0,0,0,0,0,0.01,0,0,0,0,0,0,0,0,2.25),
```

```
.Dim=c(7,7)), b=c(0,10,200,0,0,5,200,0),
```

```
B=structure(.Data = c(0.0000000001,0,0,0,0,0,0,0,0,25,
```

```
0,0,0,0,0,0,0,0,2500,0,0,0,0,0,0,0,0,625,0,0,0,0,0,0,0,
```

```
625,0,0,0,0,0,0,0,0,6.25,0,0,0,0,0,0,0,0,2500,0,0,0,0,0,0,
```

```
0,0,0.000000001),  
.Dim=c(8,8)), a1=0.5, a2=0.5, b1=0.0000001, b2=0.0000001)
```

V. Datos del estudio COSTVIR.

```
list(N=361)  
sexo[] coste[] vareva[] edad[] inicio[] ecc1[] ecc2[] trata[]  
0 7245.48 50 72 70 0 0 0  
1 6967.58 20 60 12 1 0 0  
0 6967.58 30 58 54 0 1 0  
... ..  
1 6356.59 15 20 24 0 0 0  
1 7064.10 5 18 14 0 0 1  
1 6808.26 10 0 60 0 1 0  
END
```

VI. Valores de R_c .

```
list(NK=100, Rc=c(0,5,10,...,4500,5000))
```

VII. Valores iniciales.

```
list(v11=1, v21=1, v12=1, v22=1, beta1=c(1,1,1,1,1,1,1),  
beta2=c(1,1,1,1,1,1,1,1))
```

Análisis coste–efectividad bayesiano con datos multicéntricos (Sección 4.4)

El modelo:

```
model{
```

I. Verosimilitud.

```
for(i in 1:N) {
```

```
psn[i] ~ dnorm(mu1[i],v1)
```

```
coste[i] ~ dnorm(mu2[i], v2)
```

```
mu1[i] <- beta1[1] + beta1[2]*ialta[i] + beta1[3]*imedia[i] +
```

```
beta1[4]*edad + beta1[5]*sexo[i] + beta1[6]*ebasicos[i] +
```

```
beta1[7]*consumo[i] +
```

```
beta1[8]*VIH[i] + beta1[9]*politox[i] + beta1[10]*psnbase[i] +
```

```
u1[centro[i],1]*cte[i] +
```

```
u1[centro[i],2]*ialta[i]+u1[centro[i],3]*imedia[i]
```

```
mu2[i] <- beta2[1] + beta2[2]*ialta[i] + beta2[3]*imedia[i] +
```

```
beta2[4]*edad + beta2[5]*sexo[i] + beta2[6]*ebasicos[i] +
```

```
beta2[7]*consumo[i] +
```

```
beta2[8]*VIH[i] + beta2[9]*politox[i] + beta2[10]*psnbase[i] +
```

```
u2[centro[i],1]*cte[i] +
```

```
u2[centro[i],2]*ialta[i]+u2[centro[i],3]*imedia[i]
```

Definición del término jerárquico.

```
for(j in 1:5) {
```

```
u1[j,1:3] ~ dmnorm(u[],tau.u1[1:3,1:3])
```



```
u2[j,1:3] ~ dnorm(u[],tau.u2[1:3,1:3])}
```

II. Distribución a priori.

```
beta1[1:10] ~ dnorm(a1[], A1[,])
```

```
beta2[1:10] ~ dnorm(a2[], A2[,])
```

```
v1 ~ dgamma(a1, b1)
```

```
v2 ~ dgamma(a2, b2)
```

```
tau.u1[1:3,1:3] ~ dwish(R1[,],3)
```

```
tau.u2[1:3,1:3] ~ dwish(R2[,],3)
```

III. Cálculo de algunas medidas de interés:

a. Efectividad incremental y coste incremental medio y por centros.

```
DeltaE12 <- beta1[2]-beta1[3]
```

```
DeltaE13 <- beta1[2]
```

```
DeltaE23 <- beta1[3]
```

```
DeltaC12 <- beta2[2]-beta2[3]
```

```
DeltaC13 <- beta2[2]
```

```
DeltaC23 <- beta2[3]
```

```
for(j in 1:5){
```

```
E12c[j] <- (beta1[2] + u1[j,2]) - (beta1[3] + u1[j,3])
```

```
E13c[j] <- beta1[2] + u1[j,2]
```

```
E23c[j] <- beta1[3] + u1[j,3]
```

```
DeltaC12c[j] <- (beta2[2] + u2[j,2]) - (beta2[3] + u2[j,3])
```

```
DeltaC13c[j] <- beta2[2] + u2[j,2]
```

```
DeltaC23c[j] <- beta2[3] + u2[j,3]}
```

b. Curva de aceptabilidad coste–efectividad.

END

VI. Valores de R_c .

```
list(NK=100, Rc=c(0,1,2,...,999,1000))
```

VII. Valores iniciales.

```
list(v1=1, v2=1, beta1=c(1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1),  
beta2=c(1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1),  
tau.u1=structure(.Data=c(1,0,0,0,1,0,0,0,1),  
.Dim=c(3,3)), tau.u2=structure(.Data=c(1,0,0,0,1,0,0,0,1),  
.Dim=c(3,3)))
```

```
u1[,1] u1[,2] u1[,3] u2[,1] u2[,2] u2[,3]
```

```
1 1 1 1 1 1
```

```
1 1 1 1 1 1
```

```
1 1 1 1 1 1
```

```
1 1 1 1 1 1
```

```
1 1 1 1 1 1
```

END

Análisis coste–efectividad bayesiano con datos multicéntricos, efectividad binaria (Sección 4.4)

El modelo:

```

model{

I. Verosimilitud.

for(i in 1:N) {
  continua[i] ~ dbin(p[i],1)
  logit(p[i]) <- mu1[i]
  coste[i] ~ dnorm(mu2[i], v2)
  mu1[i] <- beta1[1] + beta1[2]*ialta[i] + beta1[3]*imedia[i] +
  beta1[4]*edad + beta1[5]*sexo[i] + beta1[6]*ebasicos[i] +
  beta1[7]*consumo[i] +
  beta1[8]*VIH[i] + beta1[9]*politox[i] + beta1[10]*psnbase[i] +
  u1[centro[i],1]*cte[i] +
  u1[centro[i],2]*ialta[i]+u1[centro[i],3]*imedia[i]
  mu2[i] <- beta2[1] + beta2[2]*ialta[i] + beta2[3]*imedia[i] +
  beta2[4]*edad + beta2[5]*sexo[i] + beta2[6]*ebasicos[i] +
  beta2[7]*consumo[i] +
  beta2[8]*VIH[i] + beta2[9]*politox[i] + beta2[10]*psnbase[i] +
  u2[centro[i],1]*cte[i] +
  u2[centro[i],2]*ialta[i]+u2[centro[i],3]*imedia[i]

Definición del término jerárquico.

for(j in 1:5) {
  u1[j,1:3] ~ dmnorm(u[],tau.u1[1:3,1:3])

```

```
u2[j,1:3] ~ dnorm(u[], tau.u2[1:3,1:3])}
```

II. Distribución a priori.

```
beta1[1:10] ~ dnorm(a1[], A1[,])
```

```
beta2[1:10] ~ dnorm(a2[], A2[,])
```

```
v2 ~ dgamma(a2, b2)
```

```
tau.u1[1:3,1:3] ~ dwish(R1[,], 3)
```

```
tau.u2[1:3,1:3] ~ dwish(R2[,], 3)
```

III. Cálculo de algunas medidas de interés:

a. OR y coste incremental medio y por centros.

```
OR12 <- exp(beta1[2]-beta1[3])
```

```
OR13 <- exp(beta1[2])
```

```
OR23 <- exp(beta1[3])
```

```
DeltaC12 <- beta2[2]-beta2[3]
```

```
DeltaC13 <- beta2[2]
```

```
DeltaC23 <- beta2[3]
```

```
for(j in 1:5){
```

```
OR12c[j] <- exp((beta1[2] + u1[j,2]) - (beta1[3] + u1[j,3]))
```

```
OR13c[j] <- exp(beta1[2] + u1[j,2])
```

```
OR23c[j] <- exp(beta1[3] + u1[j,3])
```

```
DeltaC12c[j] <- (beta2[2] + u2[j,2]) - (beta2[3] + u2[j,3])
```

```
DeltaC13c[j] <- beta2[2] + u2[j,2]
```

```
DeltaC23c[j] <- beta2[3] + u2[j,3]}
```

b. Curva de aceptabilidad coste–efectividad.

```
for(k in 1:NK){
```



```
list(NK=100, Rc=c(0,0.5,1,...,49.5,50))
```

VII. Valores iniciales.

```
list(v2=1, beta1=c(1,1,1,1,1,1,1,1,1,1),  
beta2=c(1,1,1,1,1,1,1,1,1,1),  
tau.u1=structure(.Data=c(1,0,0,0,1,0,0,0,1),  
.Dim=c(3,3)), tau.u2=structure(.Data=c(1,0,0,0,1,0,0,0,1),  
.Dim=c(3,3)))  
u1[,1] u1[,2] u1[,3] u2[,1] u2[,2] u2[,3]  
1 1 1 1 1 1  
1 1 1 1 1 1  
1 1 1 1 1 1  
1 1 1 1 1 1  
1 1 1 1 1 1  
END
```

Apéndice III: Catálogo de distribuciones

En este Anexo se ofrece información de las distribuciones utilizadas en esta Memoria. Se muestra la definición que ofrece el programa WinBUGS, utilizado en gran parte de las estimaciones de este Memoria.

Distribuciones discretas

- Distribución Bernoulli

$$x \sim \mathcal{B}e(p)$$

$$\pi(x) = p^x(1-p)^{1-x} \quad ; \quad x = 0, 1$$

$$E[x] = p$$

$$\text{Var}[x] = p(1-p)$$

- Distribución Binomial

$$x \sim \mathcal{B}in(p, n)$$

$$\pi(x) = \frac{n!}{x!(n-x)!} p^x (1-p)^{n-x} \quad ; \quad x = 0, \dots, n$$

$$E[x] = np$$

$$\text{Var}[x] = np(1 - p)$$

Distribuciones continuas univariantes

- Distribución Beta

$$p \sim \beta(a, b)$$

$$\pi(p) = p^{a-1}(1-p)^{b-1} \frac{\Gamma(a+b)}{\Gamma(a)\Gamma(b)} \quad ; \quad 0 < p < 1$$

$$\text{E}[p] = \frac{a}{a+b}$$

$$\text{Var}[p] = \frac{ab}{(a+b)^2(a+b+1)}$$

- Distribución Gamma

$$x \sim \mathcal{G}(r, \mu)$$

$$\pi(x) = \frac{1}{\Gamma(r)} \mu^r x^{r-1} \exp(-\mu x) \quad ; \quad x > 0$$

$$\text{E}[x] = \frac{r}{\mu}$$

$$\text{Var}[x] = \frac{r}{\mu^2}$$

- Distribución Normal

$$x \sim \mathcal{N}(\mu, \tau)$$

$$\pi(x) = \sqrt{\frac{\tau}{2\pi}} \exp\left(-\frac{\pi}{2}(x - \mu)^2\right) \quad ; \quad -\infty < x < \infty$$

$$\text{E}[x] = \mu$$

$$\text{Var}[x] = \tau^{-1}$$

- Distribución Log-normal

$$x \sim \text{Log} - \mathcal{N}(\mu, \tau)$$

$$\pi(x) = \sqrt{\frac{\tau}{2\pi}} \frac{1}{x} \exp\left(-\frac{\pi}{2}(\log x - \mu)^2\right) \quad ; \quad x > 0$$

$$\text{E}[x] = \exp\left(\mu + \frac{\tau^2}{2}\right)$$

$$\text{Var}[x] = \exp(2\mu + \tau^2) (\exp(\tau^2) - 1)$$

- Distribución Uniforme

$$x \sim \text{Unif}(a, b)$$

$$\pi(x) = \frac{1}{b - a}$$

$$\text{E}[x] = \frac{b + a}{2}$$

$$\text{Var}[x] = \frac{(b - a)^2}{12}$$

Distribuciones continuas multivariantes

- Distribución Normal Multivariante

$$x = (x_1, x_2, \dots, x_d) \sim \mathcal{N}(\mu, T)$$

$$\pi(x) = (2\pi)^{-d/2} |T|^{1/2} \exp\left(-\frac{1}{2}(x - \mu)'T(x - \mu)\right) \quad ; \quad -\infty < x < \infty$$

$$\text{E}[x] = \mu$$

$$\text{Var}[x] = T^{-1}$$

■ Distribución Wishart

$$x = \begin{pmatrix} x_{11} & x_{12} & \cdots & x_{1d} \\ x_{21} & x_{22} & \cdots & x_{2d} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{d1} & x_{d2} & \cdots & x_{dd} \end{pmatrix} \sim \mathcal{W}(R, k)$$

$$\pi(x) = |R|^{k/2} |x|^{(k-p-1)/2} \exp\left(-\frac{1}{2}\text{tr}(Rx)\right);$$

x simétrica y definida positiva.

$$\mathbb{E}[x] = \frac{k}{2} R^{-1}$$

$$\mathbb{E}[x^{-1}] = \left(\frac{k}{2} - \frac{d+1}{2}\right)^{-1} \cdot R$$

Bibliografía

- Al, M. y Van Hout, B. (2000). Bayesian approach to economic analysis of clinical trials: The case of Stenting versus Balloon Angioplasty. *Health Economics*, **9**: 599–609.
- Albert, C. y Chib, S. (1993). Bayesian analysis of binary and polychotomus response data. *Journal of the American Statistical Association*, **88**: 669–679.
- Albi, E. (1989). *Introducción al Análisis Coste–Beneficio*. Instituto de Estudios Fiscales, Madrid.
- Alonso, J., Prieto, L. y Anto, J. (1994). The Spanish version of the Nottingham health profile: A review of adaptation and instrument characteristics. *Quality of Life Research*, **3**: 385–393.
- Altman, D. (1985). Comparability of randomised groups. *Statistician*, **34**: 125–136.
- Anand, S. y Hanson, K. (1997). Disability–adjusted life years: A critical review. *Journal of Health Economics*, **16**: 695–702.
- Arnold, B., Castillo, E. y Sarabia, J. (1998). Bayesian analysis for classical distributions using conditionally specified priors. *Sankhya–The Indian Journal of Statistics*, **60**: 228–245.

- Arnold, B., Castillo, E. y Sarabia, J. (2001a). Bayesian inference using conditionally specified priors. *Handbook of Applied Econometrics and Statistical Inference*. Marcel Dekker, New York.
- Arnold, B., Castillo, E. y Sarabia, J. (2001b). Conditionally specified distributions: An introduction. *Statistical Science*, **16**: 249–274.
- Arnold, B., Castillo, E., Sarabia, J. y González-Vega, L. (2000). Multiple modes in densities with normal conditionals. *Statistics and Probability Letters*, **49**: 355–363.
- Badía, X., Roset, M., Montserrat, S., Herdman, M. y Segura, S. (1999). La versión Española del EuroQol: Descripción y aplicaciones. *Medicina Clínica*, **112**: 79–86.
- Bang, H. y Tsiatis, A. (2000). Estimating medical costs with censored data. *Biometrika*, **87**: 329–343.
- Barber, J. y Thompson, S. (2003). Multiple regression of cost data: Use of generalised linear models. *Journal of Health Services Research & Policy*, en prensa.
- Bassi, C., Larvin, M. y Villatoro, E. (2003). Antibiotic therapy for Prophylaxis against infection of Pancreatic Necrosis in acute Pancreatitis. *Cochrane Database System Review*, **4**.
- Berry, D. (1996). *Statistics: A Bayesian Perspective*. Duxbury Press, Belmont.
- Birch, S. y Gafni, A. (1992). Cost–Effectiveness/Utility analysis. Do current decision rules lead us to where we want to be? *Journal of Health Economics*, **11**: 270–296.

- Bjøner, J. y Keiding, H. (2004). Cost-effectiveness with multiple outcomes. *Health Economics*, en prensa.
- Box, G. y Tiao, G. (1973). *Bayesian Inference in Statistical Analysis*. Addison-Wesley, Reading, MA.
- Bradford, W., Kleit, A., Krousel-Wood, M. y Re, R. (2001). Stochastic frontier estimation of cost models within the hospital. *The Review of Economics and Statistics*, **83**: 302–309.
- Briggs, A. (1999). Bayesian approach to stochastic cost-effectiveness analysis. *Health Economics*, **8**: 257–261.
- Briggs, A. (2000). Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics*, **17**: 479–500.
- Briggs, A. (2001). Handling uncertainty in economic evaluation and presenting the results. M. Drummond y A. McGuire, eds., *Economic Evaluation in Health Care. Merging Theory with Practice*, pp. 172–214. Oxford University Press, New York.
- Briggs, A. y Fenn, P. (1998). Confidence intervals or surfaces? Uncertainty on the cost-effectiveness plane. *Health Economics*, **7**: 723–740.
- Briggs, A. y Gray, A. (1999). Handling uncertainty when performing economic evaluation of health care interventions. *Health Technology Assessment*, **3**: 1–134.
- Briggs, A., Wonderling, D. y Mooney, C. (1997). Pulling cost-effectiveness analysis up by its bootstraps: A non-parametric approach to confidence interval estimation. *Health Economics*, **6**: 327–340.

- Brooks, R. y el grupo EuroQol (1996). EuroQol: The current state of play. *Health Policy*, **37**: 53–72.
- Brophy, J. y Joseph, L. (1995). Placing trials in context using Bayesian analysis: Gusto revisited by Reverend Bayes. *Journal of the American Medical Association*, **23**: 871–875.
- Brouwer, W., Rutten, F. y Koopmanschap, M. (2001). Costing in economic evaluations. M. Drummond y A. McGuire, eds., *Economic Evaluation in Health Care. Merging Theory with Practice*, pp. 69–93. Oxford University Press, New York.
- Canadian Coordinating Office of Health Technology Assessment (1997). *Guidelines for Economic Evaluation of Pharmaceuticals: Canada*. CCOHTA, Ottawa.
- Carey, K. (2000). A multilevel modelling approach to analysis of patient costs under managed care. *Health Economics*, **9**: 435–446.
- Carides, G., Heyse, J. y Iglewicz, B. (2000). A regression-based method for estimating mean treatment cost in the presence of right-censoring. *Biostatistics*, **1**: 229–313.
- Carlin, B. y Polson, N. (1992). Monte Carlo Bayesian methods for discrete regression models and categorical time series. *Bayesian Statistics*, **4**: 577–586.
- Castillo, E. y Galambos, J. (1989). Conditional distributions and the bivariate normal distribution. *Metrika*, **36**: 209–214.
- Chaloner, K. (1995). The elicitation of prior distributions. D. Berry y D. Stangl, eds., *Case Studies in Bayesian Biostatistics*, pp. 141–156. Marcel Dekker, New York.

- Chaloner, K. (1996). Elicitation of priors distributions. D. Berry y D. Stangl, eds., *Bayesian biostatistics*. Marcel Dekker, New York.
- Chaloner, K. y Duncan, G. (1983). Assessment of a Beta prior distribution: PM Elicitation. *The Statistician*, **32**: 174–180.
- Chaloner, K. y Rhame, F. (2001). Quantifying and Documenting Prior Beliefs in Clinical Trials. *Statistics in Medicine*, **20**: 581–600.
- Chaudhary, M. y Stearns, S. (1996). Estimating confidence intervals for cost–effectiveness ratios: An example from a randomized trial. *Statistics in Medicine*, **15**: 1447–1458.
- Cox, D. (1971). *The Analysis of Binary Data*. Methuen, London.
- Coyle, D. y Drummond, M. (1998). Analyzing differences in the costs of treatment across centres within economic evaluations. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, **17**: 155–163.
- Craig, B. y Tseng, D. (2002). Cost–effectiveness of Gastric Bypass for severe obesity. *American Journal of Internal Medicine*, **113**: 491–498.
- Deeks, J. (1998). Odds ratios should be used only in case–control studies and logistic regression analysis. *British Medical Journal*, **317**: 1155.
- Desky, S. y Naglie, G. (1990). A clinician’s guide to cost–effectiveness analysis. *Annals of Internal Medicine*, **113**: 147–154.
- Doubilet, P., Begg, C., Weinstein, M., Braun, P. y McNeil, B. (1985). Probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation: A practical approach. *Medical Decision Making*, **5**: 157–177.
- Drummond, M., Stoddart, G. y Torrance, G. (1987). *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford University Press, Oxford.

- Eddy, D., Hasselblad, V. y Schachter, R. (1992). *Meta-analysis by the Confidence Profile Method: The Stastical Synthesis of Evidence*. Academic Press, Boston.
- Efron, B. y Tibshirani, R. (1993). *An Introduction to the Bootstrap*. Chapman and Hall, New York.
- Eisenberg, J. (1989). Clinical economics: A guide to economic analysis of clinical practice. *Journal of the American Medical Association*, **262**: 2879–2886.
- Feller, W. (1968). *An Introduction to Probability Theory and its Applications, Volume 1, 3rd edition*. Willey, New York.
- Fenwick, E., Claxton, K. y Sculpher, M. (2001). Representing uncertainty: The role of cost-effectiveness acceptability curves. *Health Economics*, **10**: 779–787.
- Fenwick, E., O'Brien, B. y Briggs, A. (2004). Cost-effectiveness acceptability curves – facts, fallacies and frequently asked questions. *Health Economics*, **13**: 405–415.
- Fernández, C., Ley, E. y Steel, M. (2001a). Benchmark priors for Bayesian model averaging. *Journal of Econometrics*, **100**: 381–427.
- Fernández, C., Ley, E. y Steel, M. (2001b). Model uncertainty in cross-country growth regressions. *Journal of Applied Econometrics*, **16**: 563–576.
- Fernández, C., Osiewalski, J. y Steel, M. (1997). On the use of panel data in Bayesian stochastic frontier models. *Journal of Econometrics*, **79**: 169–193.
- Fieller, E. (1954). Some problems in interval estimation (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, **16**: 175–188.
- Foster, E. (1980). *Análisis Coste Beneficio*. Instituto de Estudios Fiscales, Madrid.

- Frame, P., Fryback, D. y Patterson, C. (1993). Screening for abdominal Aortic Aneurysm in men ages 60 to 80 years. A cost-effectiveness analysis. *Annals of Internal Medicine*, **119**: 411–416.
- Freedman, L. y Spiegelhalter, D. (1983). The assessment of subjective opinion and its use in relation to stopping rules for clinical trial. *The Statistician*, **33**: 153–160.
- Fryback, D., Chinnis, J. y Ulvila, J. (2001). Bayesian cost-effectiveness analysis. An example using the GUSTO trial. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, **17**: 83–97.
- Gail, M., Wieand, S. y Pianados, S. (1984). Biased estimates of treatment effect in randomized experiments with nonlinear regressions and omitted covariates. *Biometrika*, **71**: 431–444.
- Garber, A. y Phelps, C. (1995). *Economic Foundations of Cost-Effectiveness Analysis*. National Bureau of Economic Research.
- Garber, A., Weinstein, G., Torrance, G. y Kamlet, M. (1996). Theoretical Foundations of Cost-Effectiveness Analysis. M. Gold, J. Siegel, L. Russell y M. Weinstein, eds., *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*, pp. 25–53. Oxford University Press, New York.
- Garry, R., Fountain, J., Mason, S., Napp, V., Brown, J., Hawe, J., Clayton, R., Abbott, J., Phillips, G., Whittaker, M., Lilford, R. y Bridgman, S. (2004). The EVALUATE study: Two parallel randomised trials, one comparing Laparoscopic with abdominal Hysterectomy, the other comparing Laparoscopic with vaginal Hysterectomy. *British Medical Journal*, **328**: 129–133.
- Gelman, A., Carlin, J., Stern, H. y Rubin, D. (1995). *Bayesian Data Analysis*. Chapman and Hall, London.

- Geman, R. y Geman, D. (1984). Stochastic relaxation, Gibbs distributions and the Bayesian restoration of images. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, **6**: 721–741.
- Genest, C., y Zidek, J. (1986). Combining probability distributions: A critique and an annotated bibliography (with discussion). *Statistics in Medicine*, **1**: 114–148.
- Gilks, W., Richardson, S. y Spiegelhalter, D. (1996). *Markov Chain Monte Carlo in Practice*. Chapman and Hall, London.
- Glasziou, P., Simes, R. y Gelber, R. (1990). Quality adjusted survival analysis. *Statistics in Medicine*, **9**: 1259–1276.
- Glick, H., Willke, R., Polsky, D., Llana, T., Alves, W., Kassell, N. y Schulman, K. (1998). Economic analysis of Tirilazad Mesylate for Aneurysmal Subarachnoid hemorrhage. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, **14**: 145–160.
- Goeree, R., O'Brien, B., Hunt, R., Blackhouse, G., Willan, A. y Watson, J. (1999). Economic evaluation of long term management strategies for erosive Oesophagitis. *Pharmacoeconomics*, **16**: 679–697.
- Gold, M., Siegel, J., Russell, L. y Weinstein, M. (1996). *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. Oxford University Press, New York.
- Goldstein, H. (1995). *Multilevel Statistical Models*. Edward Arnold, London.
- Goldstein, H., Browne, W. y Rasbash, J. (2002). Multilevel modelling of medical data. *Statistics in Medicine*, **15**: 3291–3315.
- Goodwin, J., Hunt, W., Humble, C., Key, C. y Samet, J. (1988). Cancer treatment protocols. Who gets chosen? *Archives of Internal Medicine*, **148**: 2258–2260.

- Gray, A., Raikou, M., McGuire, A., Fenn, P., Stevens, R., Cull, C., Stratton, I., Adler, A., Holman, R. y Turner, R. (2000). Cost effectiveness of an intensive Blood Glucose Control policy in patients with type 2 Diabetes: Economic analysis alongside randomised controlled trial—Ukpds 41. *British Medical Journal*, **320**: 1373–1378.
- Grieve, R., Nixon, R., Thompson, S. y Normand, C. (2004). Using multilevel models for assessing the variability of multinational resource use and cost data. *Health Economics*, en prensa.
- Griffiths, W., Carter, R. y O'Donnell, C. (2001). Including prior information in probit model estimation. Research paper n° 816, Department of Economics, University of Melbourne.
- Grimmett, G. y Stirzaker, D. (2001). *Probability and Random Processes, 3rd edn.* Oxford University Press, Oxford.
- Healey, A., Mirandola, M., Amaddeo, F., Bonizzato, P. y Tansella, M. (2000). Using health production functions to evaluate treatment effectiveness: An application to a community mental health service. *Health Economics*, **9**: 373–383.
- Heitjan, D. (1997). Bayesian inteim analysis of Phase II Cancer clinical trials. *Statistics in Medicine*, **16**: 1791–1802.
- Heitjan, D. (2000). Fieller's method and net health benefits. *Health Economics*, **9**: 327–335.
- Heitjan, D., Moskowitz, A. y William, W. (1999). Bayesian estimation of cost–effectiveness ratios from clinical trials. *Health Economics*, **8**: 191–201.

- Henry, D. (1992). Economics analysis as an aid to subsidisation decisions: The development of Australia's guidelines for pharmaceuticals. *Pharmacoeconomics*, **1**: 54–67.
- Hoch, J., Briggs, A. y Willan, R. (2002). Something old, something new, something borrowed, something blue: A framework for the marriage of health econometrics and cost–effectiveness analysis. *Health Economics*, **11**: 415–430.
- Hoeting, J., Madigan, D., Raftery, A. y Volinsky, C. (1999). Bayesian model averaging: A tutorial. *Statistical Science*, **14**: 382–427.
- Hunter, C., Frelick, R., Feldman, A., Bavier, A., Dunlap, W., Ford, L., Henson, D., MacFarlane, D., Smart, C., Yancik, R. y Yates, J. (1987). Selection factors in clinical trials: Results from the community clinical oncology program physician's patient log. *Cancer Treatment Reports*, **71**: 559–565.
- Hwang, J., Tsauo, J. y Wang, J. (1996). Estimation of expected quality adjusted survival by cross–sectional survey. *Statistics in Medicine*, **15**: 93–102.
- Hyder, A., Rotllant, G. y Morrow, R. (1998). Measuring the burden of disease: Healthy life years. *American Journal of Public Health*, **88**: 196–202.
- Ibrahim, J., Chen, M. y Sinha, D. (2001). *Bayesian Survival Analysis*. Springer–Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong.
- Johannesson, M., Jonsson, B., Kjekshus, J., Olsson, A., Pedersen, T. y Wedel, H. (1997). Cost effectiveness of Simvastatin treatment to lower Cholesterol levels in patients with coronary heart disease. Scandinavian Simvastatin survival study group. *New England Journal of Medicine*, **303**: 332–336.
- Jones, D. (1996). Bayesian approach to the economic evaluation of health care technologies. B. Spiker, ed., *Quality of Life and Phamaeconomics in Clinical Trials*, pp. 1189–1196. Lippincott–Raven, Philadelphia.

- Kadane, J. (1980). Predictive and structural methods for eliciting prior distributions. A. Zellner, ed., *Bayesian Analysis in Econometrics and Statistics*. North-Holland, Amsterdam.
- Kadane, J. y Wolfson, L. (1995). Priors for the design and analysis of clinical trials. M. Dekker, ed., *Bayesian Biostatistics*, pp. 157–186. Berry, D. and Stangl, D., New York.
- Kadane, J. y Wolfson, L. (1998). Experiences in elicitation. *Journal of the Royal Statistical Society, D (The Statistician)*, **47**: 3–19.
- Kamath, C., Kremers, H., Vanness, D., O’Fallen, W., Cabanela, R. y Gabriel, S. (2003). The cost-effectiveness of Acetaminophen, NSAIDS, and selective COX-2 inhibitors in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Value in Health*, **6**: 144.
- Kamlet, M. (1992). *The Comparative Benefits Modelling Project: A Framework for Cost-Utility Analysis of Government Health Care Programs*. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Washington, DC: U.S.
- Kaplan, R. y Bush, J. (1982). Health-related quality of life measurement for evaluation research and policy analysis. *Health Psychology*, **1**: 61–80.
- Kass, R. y Raftery, A. (1995). Bayes factors. *Journal of the American Statistical Association*, **90**: 773–780.
- Kathleen, E., Miller, V., Ernst, C., Nishimura, K. y Merritt, R. (2002). Neonatal health care costs related to smoking during pregnancy. *Health Economics*, **11**: 193–206.
- Koop, G., Osiewalski, J. y Steel, M. (1994). Bayesian efficiency analysis with a flexible form: The AIM cost function. *Journal of Business and Economic Statistics*, **12**: 339–346.

- Koop, G., Osiewalski, J. y Steel, M. (1995). Posterior analysis of stochastic frontier models using Gibbs sampling. *Computational Statistics*, **10**: 353–373.
- Koop, G., Osiewalski, J. y Steel, M. (1997). Bayesian efficiency analysis through individual effects: Hospital cost frontiers. *Journal of Econometrics*, **76**: 77–105.
- Koop, G., Osiewalski, J. y Steel, M. (1999). The components of output growth: A stochastic frontier analysis. *Oxford Bulletin of Economics and Statistics*, **61**: 455–487.
- Koop, G., Osiewalski, J. y Steel, M. (2000). Measuring the sources of output growth in a panel of countries. *Journal of Business and Economic Statistics*, **18**: 284–299.
- Korthals-de Bos, I., Smidt, N., van Tulder, M., Rutten-van Molken, M., Ader, H., van der Windt, D., Assendelft, W. y Bouter, L. (2004). Cost effectiveness of interventions for lateral epicondylitis: Results from a randomised controlled trial in primary care. *Pharmacoeconomics*, **22**: 183–195.
- Kronborg, C., Andersen, K. y Kragh-Sorensen, P. (2000). Cost function estimation: The choice of a model to apply to dementia. *Health Economics*, **9**: 397–409.
- Laska, E., Meisner, M. y Siegel, C. (1997). Statistical inference for cost-effectiveness ratios. *Health Economics*, **6**: 229–242.
- Leamer, E. (1978). *Specification Searches*. Wiley, New York.
- Leyland, A. y Goldstein, H. (2001). *Multilevel Modelling of Health Statistics*. Willey, Chichester.
- Lin, D. (2000). Linear regression analysis of censored medical costs. *Biostatistics*, **1**: 35–47.

- Lin, D. (2003). Regression analysis of incomplete cost data. *Statistics in Medicine*, **22**: 1181–1200.
- Lin, D., Feuer, E., Etzioni, R. y Wax, Y. (1997). Estimating medical costs from incomplete follow-up data. *Biometrics*, **53**: 419–434.
- Lothgren, M. y Zethraeus, N. (2000). Definition, interpretation and calculation of cost-effectiveness acceptability curves. *Health Economics*, **9**: 623–630.
- Luce, B. y Brown, R. (1995). The use of technology assessment by hospitals, health maintenance organizations, and third party payers in the United States. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, **11**: 79–92.
- Lynd, L. y O'Brien, B. (2004). Taking calculated risks: Advances in risk—benefit evaluation using probabilistic simulation methods.
- Maddala, G. (1983). *Limited dependent and qualitative variables in Econometrics*. Cambridge University Press, New York.
- Manca, A., Rice, N., Sculpher, M. y Briggs, A. (2004). Assessing generalisability by location in trial-based cost-effectiveness analysis: The use of multilevel models. *Health Economics*, en prensa.
- Mandel, J., Bond, J., Church, T., Snover, D., Bradely, G., Schuman, L. y Ederer, F. (1993). Reducing mortality from Colorectal Cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer control study. *New England Journal of Medicine*, **328**: 1365–1371.
- Manning, W., Fryback, D. y Weinstein, M. (1996). Reflecting uncertainty in cost-effectiveness analysis. M. Gold, M. Siegel, L. Rusell y M. Westein, eds., *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*, pp. 247–275. Oxford University Press, New York.

- Manning, W. y Mullahy, J. (2001). Estimating log models: To transform or not to transform? *Journal of Health Economics*, **20**: 461–469.
- McFadden, D. (1974). Conditional logit analysis of quantitative choice behaviour. P. Zarembka, ed., *Frontiers of Econometrics*, pp. 105–142. Academic Press, New York.
- McPherson, K., Wennberg, J., Hovind, O. y Clifford, P. (1982). Small area variations in the use of common surgical procedures: An international comparison of New England, England and Norway. *Journal of Applied Econometrics*, **307**: 1310–1313.
- Mehrez, A. y Gafni, A. (1989). Quality-adjusted life years, utility theory, and healthy-years equivalents. *Medical Decision Making*, **9**: 142–149.
- Menzin, J., Oster, G., Davies, L., Drummond, M., Greiner, W., Lucioni, C., Merot, J., Rossi, F., Schulenburg, M. y Souetre, E. (1996). A multinational economic evaluation of rhDNase in the treatment of Cystic Fibrosis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, **12**: 52–61.
- Min, C. y Zellner, A. (1993). Bayesian and non-Bayesian methods for combining models and forecasts with applications to forecasting international growth rates. *Journal of Econometrics*, **56**: 89–118.
- Mishan, E. (1988). *Cost-Benefit Analysis*. Unwin Hyman, London.
- Mullahy, J. y Stinnett, A. (1998). Net health benefits: A new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Medical Decision Making*, **18**: S68–S80.
- Murphy, A. y Winkler, R. (1977). Reliability of subjective probability forecasts of precipitation and temperature. *Applied Statistics*, **26**: 41–47.

- Murray, C. y López, A. (1996). *The Global Burden of Disease*. World Health Organization, Harvard School of Public Health, World Bank, Génova.
- Murray, C. y López, A. (2000). Progress and directions in refining the global burden of disease approach: a response to Williams. *Health Economics*, **9**: 69–82.
- Murray, C., Salomon, J. y Mathers, C. (2000). A critical examination of summary measures of population health. *Bulletin of the World Health Organization*, **78**: 981–994.
- Murray, C., Salomon, J., Mathers, C. y López, A. (2002). *Summary Measures of Population Health: Concepts, Ethics, Measurement and Applications*. World Health Organization, Geneva.
- Negrín, M., Martel, M. y Vázquez-Polo, F. (2004a). Handling uncertainty in economic evaluation with clinical trial data. Universidad de Cantabria, Santander, International conference on distribution theory, order statistics and inference in Honor of Barry C. Arnold.
- Negrín, M., Pinilla, J. y Vázquez-Polo, F. (2004b). Bayesian efficiency of Mental Health Care: Evidence from Spain. London School of Economics, Londres, Fifth European Conference on Health Economics.
- Negrín, M. y Vázquez-Polo, F. (2004). Bayesian cost–effectiveness analysis with two measures of effectiveness: The cost–effectiveness acceptability plane. En evaluación en Health Economics.
- Nelder, J. y McCullagh, P. (1989). *Generalized Linear Models*. Chapman and Hall, New York.
- Neuhaus, J. (1998). Estimation efficiency with omitted covariates in generalized linear models. *Journal of the American Statistical Association*, **93**: 1124–1129.

- Neuhaus, J. y Jewel, N. (1993). A geometric approach to assess bias due to omitted covariates in generalized linear models. *Biometrika*, **80**: 807–816.
- O'Brien, B., Drummond, M., Labelle, R. y Willan, A. (1994). In search of power and significance: Issues in the design and analysis of stochastic cost effectiveness studies in health care. *Medical Care*, **32**: 150–163.
- O'Hagan, A. (1994). *Kendall's Advanced Theory of Statistics. Volume 2B: Bayesian Inference*. Edward Arnold, London.
- O'Hagan, A. (1995). Fractional Bayes factors for model comparison (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, **57**: 99–138.
- O'Hagan, A. y Luce, B. (2003). *A Primer on Bayesian Statistics in Health Economics and Outcomes Research*. Bayesian Initiative in Health Economics & Outcomes Research, Centre of Bayesian Statistics in Health Economics, Sheffield.
- O'Hagan, A. y Stevens, J. (2001a). Bayesian assessment of sample size for clinical trials of cost–effectiveness. *Medical Decision Making*, **21**: 219–230.
- O'Hagan, A. y Stevens, J. (2001b). A framework for cost–effectiveness analysis from clinical trial data. *Health Economics*, **10**: 303–315.
- O'Hagan, A. y Stevens, J. (2003). Assessing and comparing costs: How robust are the bootstrap and methods based on asymptotic normality? *Health Economics*, **12**: 33–49.
- O'Hagan, A. y Stevens, J. (2004). On estimators of medical costs with censored data. *Journal of Health Economics*, **23**: 615–625.
- O'Hagan, A., Stevens, J. y Montmartin, J. (2000). Inference for the cost–effectiveness acceptability curve and cost–effectiveness ratio. *Pharmacoeconomics*, **17**: 339–349.

- O'Hagan, A., Stevens, J. y Montmartin, J. (2001). Bayesian cost-effectiveness analysis from clinical trial data. *Statistics in Medicine*, **20**: 733–753.
- Oliva, J. (1999). La valoración de costes indirectos en economía de la salud. Tech. rep., Documento de trabajo 9917 de la Universidad Complutense de Madrid.
- O'Neill, C., Groom, L., Avery, A., Boot, D. y Thornhill, K. (2000). Age and proximity to death as predictors of GP Care Costs: Results from a study of nursing home patients. *Health Economics*, **9**: 733–738.
- Ontario Ministry of Health (1994). Ontario guidelines for economic analysis of pharmaceutical products.
- Osiewalski, J. y Steel, M. (1998). Numerical tools for the Bayesian analysis of stochastic frontier models. *Journal of Productivity Analysis*, **10**: 103–117.
- Parmigiani, G. (2002). *Modelling in Medical Decision Making: A Bayesian Approach (Statistics in Practice)*. Wiley, Chichester.
- Phelps, C. y Mooney, C. (1993). Variations in medical practice use, causes and consequences. R. Arnoud, R. Rich y W. White, eds., *Competitive Approaches to Health Care Reform*. The Urban Institute Press: Washington, DC.
- Pinilla, J., González, B., Barber, P. y Santana, Y. (2002). Smoking in young adolescents: an approach with multilevel discrete choice models. *Journal Epidemiology and Community Health*, **56**: 227–232.
- Pinto, J., López, C., Badía, X., Corna, A. y Benavides, A. (2000). Análisis coste-efectividad del tratamiento antirretroviral de gran actividad en pacientes infectados por el VIH asintomáticos. *Medicina Clínica*, **114**: 62–67.
- Polsky, D., Glick, H., Wilke, R. y Schulman, K. (1997). Confidence intervals for cost-effectiveness ratios: A comparison of four methods. *Health Economics*, **6**: 243–252.

- Puigdollers, E., Cots, F., Brugal, M., Torralba, L. y Domingo-Salvany, A. (2002). Programas de mantenimiento de metadona con servicios auxiliares: Un estudio de coste–efectividad. *Gaceta Sanitaria*, **17**: 123–130.
- Raftery, A., Madigan, D. y Hoeting, J. (1997). Bayesian model averaging for linear regression models. *Journal of the American Statistical Association*, **92**: 179–191.
- Raikou, K., Gray, A., Briggs, A., Stevens, R., Cull, C., McGuire, A., Fenn, P., Stratton, I., Holman, R., Turner, R. y Group, U. P. D. S. (1998). Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in Hypertensive patients with Type 2 Diabetes: UKPCS 40. *British Medical Journal*, **317**: 720–726.
- Raikou, M., Briggs, A., Gray, A. y McGuire, A. (2000). Centre–specific or average unit costs in multi–centre studies? Some theory and simulation. *Health Economics*, **9**: 191–198.
- Rice, N. y Jones, A. (1997). Multilevel models and health economics. *Health Economics*, **6**: 561–575.
- Rice, N. y Leyland, A. (1996). Multilevel models: Applications to health data. *Journal of Health Services Research and Policy*, **1**: 154–164.
- Richardson, G. y Manca, E. (2004). Calculation of quality adjusted life years in the published literature: A review of methodology and transparency. *Health Economics*, en prensa.
- Russell, L. y Sisk, J. (2000). Modelling age differences in cost–effectiveness analysis. A review of the literature. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, **16**: 1158–1167.

- Rutten-van Molken, P., van Doorslaer, E. y Till, M. (1998). Cost-effectiveness analysis of Formoterol versus Salmeterol in patients with asthma. *Pharmacoeconomics*, **14**: 671–684.
- Sarabia, J., Gómez-Déniz, E. y Vázquez-Polo, F. (2004). On the use of conditional specification models in claim count distributions: An application to Bonus–Malus systems. *ASTIN Bulletin*, en prensa.
- Savage, L. (1971). Elicitation of personal probabilities and expectations. *Journal of the American Statistical Association*, **66**: 783–801.
- Schulman, K., Glick, H., Buxton, M., Sculpher, M., Backhouse, M., Bell, L. y Eisenberg, J. (1996). The economic evaluation of the FIRST study: Design of a prospective analysis alongside a multinational phase III clinical trial. *Controlled Clinical Trials*, **17**: 304–315.
- Sculpher, M. y Manca, A. (2004). The cost-effectiveness of Laparoscopic-assisted Hysterectomy in comparison with standard Hysterectomy: The EVALUATE Trial. *British Medical Journal*, **328**: 134–139.
- Shen, L., Pulkstenis, E. y Hoseyni, H. (1999). Estimation of mean quality adjusted survival time. *Statistics in Medicine*, **18**: 1541–1554.
- Snijders, T. y Bosker, R. (1999). *Multilevel Analysis*. Sage, London.
- Sox, H., Blatt, M., Higgins, M. y Marton, K. (1988). *Medical Decision Making*. Butterworths, Boston.
- Spiegelhalter, D., Abrams, K. y Myles, J. (2004). *Bayesian Approaches to Clinical Trials and Health-Care Evaluation*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, England.

- Spiegelhalter, D. y Feedman, L. (1986). A predictive approach to selecting the size of clinical trial based on subjective clinical opinion. *Statistics in Medicine*, **5**: 1–13.
- Spiegelhalter, D., Feedman, L. y Parmar, M. (1994). Bayesian approaches to randomized trials (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society, Series A*, **157**: 357–416.
- Spiegelhalter, D., Feedman, L. y Parmar, M. (1995). Bayesian approaches to randomized trials. D. Berry y D. Stangl, eds., *Bayesian Biostatistics*, pp. 67–108. Marcel Dekker, New York.
- Spiegelhalter, D., Myles, J., Jones, D. y Abrams, K. (2000a). Bayesian methods in health technology assessment: A review. *Health Technology Assessment*, pp. 1–130.
- Spiegelhalter, D., Thomas, A. y Best, N. (2000b). WinBUGS Version 1.3. User manual, Biostatistics Unit, Cambridge Medical Research Council.
- Stevens, J. y O'Hagan, A. (2001). Bayesian methods for cost–effectiveness analysis. *ISPO News*, **7**: 303–315.
- Stevens, J., O'Hagan, A. y Miller, P. (2003). Case study in the Bayesian analysis of a cost–effectiveness trial in the evaluation of health care technologies: Depression. *Pharmaceutical Statistics*, **2**: 51–68.
- Stinnett, A. y Mullahy, J. (1998). Net health benefits: A new framework for the analysis of uncertainty in cost–effectiveness analysis. *Medical Decision Making*, **18**: S65–S80.
- Sudre, P., Breman, J., McFarland, D. y Koplan, J. (1992). Treatment of Chloroquineresistant Malaria in African children: A cost–effectiveness analysis. *International Journal of Epidemiology*, **21**: 146–154.

- Tambour, M. y Zethraeus, N. (1995). Bootstrap confidence intervals for cost-effectiveness ratios: Some simulation results. *Health Economics*, **4**: 373–381.
- Tambour, M., Zethraeus, N. y Johannesson, M. (1998). A note on confidence intervals in cost-effectiveness analysis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, **14**: 467–471.
- Thompson, S. y Barber, J. (2000). How should cost data in pragmatic randomised trials be analysed? – Education and debate. *British Medical Journal*, **320**: 1197–1200.
- Torrance, G. (1976). Toward a utility theory foundation for health status index models. *Health Services Research*, **11**: 349–369.
- Torrance, G. (1986). Measurement of health state utilities for economic appraisal. A review. *Journal of Health Economics*, **5**: 1–30.
- Torrance, G. (1987). Utility approach to measuring health-related quality of life. *Journal of Chronic Disease*, **40**: 593–603.
- Torrance, G. (1995). Designing and conducting cost-utility analyses. B. Spilker, ed., *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*, pp. 1105–1111. Lippincott-Raven, Philadelphia.
- Torrance, G. y Feeny, D. (1989). Utilities and quality-adjusted life years. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, **5**: 559–575.
- Torrance, G., Thomas, W. y Sackett, D. (1972). A utility maximization model for evaluation of health care programs. *Health Services Research*, **7**: 118–133.
- Torrens, M., San, L., Martínez, A., Castillo, C., Domingo-Salvany, A. y Alonso, J. (1997). Use of Nottingham health profile for measuring health status of patients in Methadone maintenance treatment. *Addiction*, **92**: 707–716.

- Tweedie, R. (1998). Markov Chains: Structure and applications. Department of Statistics, Colorado State University.
- Van den Broeck, J., Koop, G., Osiewalski, J. y Steel, M. (1994). Stochastic frontier models: A Bayesian perspective. *Journal of Econometrics*, **61**: 273–303.
- Van Hout, B., Al, M., Gordon, G. y Rutten, F. (1994). Costs, effects and C/E-ratios alongside a clinical trial. *Health Economics*, **3**: 309–319.
- Vanness, D. y Kim, W. (2002). Bayesian estimation, simulation and uncertainty analysis: The cost-effectiveness of Ganciclovir Prophylaxis in liver transplantation. *Health Economics*, **11**: 551–566.
- Vázquez-Polo, F. y Negrín, M. (2004). Incorporating patients' characteristics in cost-effectiveness studies with clinical trial data. A flexible Bayesian approach. *Statistics and Operation Research Transaction*, **28**: 87–108.
- Vázquez-Polo, F., Negrín, M., Badía, X. y Roset, M. (2004a). Bayesian regression models for cost-effectiveness analysis. *European Journal of Health Economics*, en prensa.
- Vázquez-Polo, F., Negrín, M. y González, B. (2004b). Using covariates to reduce uncertainty in the economic evaluation of clinical trial data. *Health Economics*, en prensa.
- Wakker, P. y Klaasen, M. (1995). Confidence intervals for cost-effectiveness ratios. *Health Economics*, **4**: 373–381.
- Weinstein, M. (1990). Principles of cost-effective resource allocation in health care organizations. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, **6**: 93–103.

- Weinstein, M., Fineberg, H., Frazier, A., Neuhauser, D., Neutra, R. y McNeil, B. (1980). *Clinical Decision Analysis*. W.B. Saunders, Philadelphia.
- Weinstein, M. y Stason, W. (1977). Foundations of cost–effectiveness analysis for health and medical practices. *New England Journal of Medicine*, **296**: 716–721.
- Wennberg, J. (1984). Dealing with medical practice variations: A proposal for action. *Health Affairs*, **3**: 6–32.
- Willan, A., Briggs, A. y Hoch, J. (2004a). Regression methods for covariate adjustment and subgroup analysis for non–censored cost–effectiveness data. *Health Economics*, **13**: 461–475.
- Willan, A., Chen, E., Cook, R. y Lin, D. (2003). Incremental net benefit in clinical trials with quality–adjusted survival. *Statistics in Medicine*, **22**: 353–362.
- Willan, A., Lin, D., Cook, R. y Chen, E. (2002). Using inverse–weighting in cost–effectiveness analysis with censored data. *Statistical Methods in Medical Research*, **11**: 539–551.
- Willan, A., Lin, D. y Manca, A. (2004b). Regression methods for cost–effectiveness analysis with censored data.
- Willan, A. y O’Brien, B. (1996). Confidence intervals for cost–effectiveness ratios: An application of Fieller’s theorem. *Health Economics*, **5**: 297–305.
- Willan, A. y O’Brien, B. (2001). Cost prediction models for the comparison of two groups. *Health Economics*, **10**: 363–366.
- Willard, K. y Critchfield, G. (1986). Probabilistic analysis of decision trees using symbolic algebra. *Medical Decision Making*, **6**: 93–100.

- Williams, A. (1999). Calculating the global burden of disease: Time for strategic reappraisal? *Health Economics*, **8**: 1–8.
- Willke, R., Glick, H., Polsky, D. y Schulman, K. (1998). Estimating country-specific cost-effectiveness from multinational clinical trials. *Health Economics*, **7**: 481–493.
- Winkler, R. (1967). The assessment of prior distributions in Bayesian analysis. *Journal of the American Statistical Association*, **63**: 776–800.
- Wolpert, R. (1989). Eliciting and combining subjective judgements about uncertainty. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, **5**: 537–557.
- Yates, B. (1979). Cost-effectiveness analysis of a residential treatment center for disturbed preadolescents. G. Landsberg, W. Neigher, R. Hammer, C. Windle y R. Woy, eds., *Evaluation in Practice: A Sourcebook of Program Evaluation Studies from Mental Health Care Systems in the United States*. National Institute of Mental Health, Washington, D.C.
- Yates, B., Lockwood, D., Saylor, K., Andrews, M., Shiraki, S., Delany, P., Bestamen, K., Heath, J., Inciardi, J., Merrill, J., Myers, J. y Zarkin, G. (1999). *Measuring and Improving Cost, Cost-Effectiveness and Cost-Benefit for Substance Abuse Treatment Programs*. National Institutes of Health, U.S.
- Zhao, H. y Tian, L. (2001). On estimating medical cost and incremental cost-effectiveness ratios with censored data. *Biometrics*, **57**: 1002–1008.
- Zhao, H. y Tsiatis, A. (1997). A consistent estimator for the distribution of quality adjusted survival time. *Biometrika*, **84**: 339–348.
- Zhao, H. y Tsiatis, A. (1999). Efficient estimation of the distribution of quality adjusted survival time. *Biometrics*, **55**: 1101–1107.