

Manual para el desarrollo de un informe de evaluación de medicamentos huérfanos por parte del grupo ORPHAR-SEFH usando metodología de Análisis de Decisión Multicriterio

Versión 1.0.

Mayo del 2020

**Grupo de trabajo de Enfermedades Raras y Medicamentos
Huérfanos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
(SEFH)**

Tabla de contenidos

1. INTRODUCCIÓN	3
1.1 El Análisis de Decisión Multicriterio (MCDA) en las evaluaciones sanitarias	4
1.2 El MCDA en las evaluaciones sanitarias de medicamentos huérfanos	4
2 LA EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS POR EL GRUPO ORPHAR-SEFH USANDO METODOLOGÍA MCDA	5
2.1 El marco MCDA para la evaluación de medicamentos huérfanos por parte del grupo Orphar-SEFH	5
2.2 Uso del marco MCDA por parte del grupo Orphar-SEFH	6
3 OBJETIVO DEL MANUAL DE TRABAJO	7
4 INTRODUCCIÓN A LA METODOLOGÍA MCDA	7
4.1 Definición del objetivo	7
4.2 Selección y estructuración de criterios	7
4.3 Ponderación de los criterios	10
4.4 Desarrollo de la matriz de evidencia	10
4.5 Puntuación de los criterios y discusión cualitativa de los resultados (discusión reflexiva)	11
5 INFORME DE EVALUACIÓN MCDA DE MMHH POR EL GRUPO ORPHAR-SEFH	14
5.1 Revisión de la literatura	14
5.2 Desarrollo de las matrices de evidencia	19
5.3 Análisis de los resultados de la puntuación de valor del medicamento evaluado	19
5.4 Elaboración del informe de evaluación de medicamentos huérfanos por el grupo Orphar-SEFH	19
6 METODOLOGÍA DE TRABAJO DEL GRUPO ORPHAR-SEFH	21
7 ANEXOS	23
7.1 Anexo I: Criterios y definiciones del marco MCDA para la evaluación de medicamentos huérfanos en España	23
8 BIBLIOGRAFÍA	29

1. Introducción

Las enfermedades raras son aquellas que tienen una prevalencia baja: 5 personas de cada 10.000 según la Unión Europea (1). Este tipo de enfermedades son, con frecuencia, crónicas, causan deterioro físico, discapacidad o muerte prematura y, muchas de ellas, comienzan a mostrar sus síntomas en el nacimiento o durante la infancia lo que supone una carga importante para familiares o cuidadores (2,3). El número de enfermedades raras sin tratamiento disponible, se calcula de entre 4.000 y 5.000 en todo el mundo, lo que supone que sean consideradas un problema de salud pública y una necesidad no cubierta importante (4).

Los medicamentos huérfanos son aquellos destinados a tratar este tipo de enfermedades, sin embargo, su evaluación y/o aprobación presenta una serie de desafíos debido a:

- El desconocimiento de la enfermedad y de sus síntomas tiene como consecuencia una dificultad para definir los objetivos (*end-points*) del ensayo (5,6).
- La baja prevalencia de las enfermedades raras puede hacer que los ensayos presenten una serie de carencias metodológicas (ej. ensayos no aleatorizados, ausencia de un comparador efectivo) (7).
- Los medicamentos huérfanos suelen superar el umbral coste-efectividad, no resultando coste-efectivos (8–11) de cara a las autoridades evaluadoras.
- Los modelos de evaluación tradicionales no consideran el valor aportado por los medicamentos huérfanos (8).
- Los estudios están limitados debido a las pequeñas poblaciones heterogéneas que padecen la enfermedad, lo que provoca que las medidas sean muy sesgadas y poco generalizables (8).
- El impacto presupuestario es, en muchas ocasiones, difícil de estimar debido a la falta de datos reales sobre la prevalencia e incidencia de la enfermedad (9).
- Los criterios del evaluador deben tener en cuenta a menudo consideraciones éticas, jurídicas y la regla de rescate (8,12).

Estos desafíos llevaron a la elaboración de 9 recomendaciones por el Grupo de Trabajo Europeo para la Evaluación del Valor y el Proceso de Financiación de las Enfermedades Raras (ORPHA-VAL), las cuales pretendían ayudar a mejorar la coherencia en el proceso de evaluación de los medicamentos huérfanos (9). Entre estas recomendaciones se incluyeron:

- 1) La evaluación de los medicamentos huérfanos debería tener en cuenta todos los elementos relevantes del valor del producto en un marco multidimensional adecuado.
- 2) Las decisiones de fijación de precio y reembolso deberían estar fundamentadas en la evaluación del valor de los medicamentos huérfanos y ajustarse para reflejar otras consideraciones más allá del valor del producto.
- 3) Los decisores sobre precio y reembolso de los medicamentos huérfanos a nivel nacional deberían tomar en consideración las regulaciones y las evaluaciones a nivel europeo.

- 4) La evaluación y la valoración de los medicamentos huérfanos para determinar las decisiones nacionales de precio y reembolso debería incorporar a expertos en enfermedades raras, incluyendo a profesionales sanitarios y a pacientes.
- 5) Para manejar la incertidumbre, la fijación del precio y reembolso debería ser adaptada en función de la necesidad y la disponibilidad de información conforme va avanzando el tiempo.
- 6) Todos los pacientes incluidos dentro de la ficha técnica aprobada por la EMA deberían ser considerados en las decisiones nacionales de precio y reembolso, aunque se puedan aplicar diferentes decisiones de acceso en ciertos subgrupos.
- 7) El reembolso debería ser a nivel nacional para mejorar el acceso de los pacientes al medicamento.
- 8) Se deberían desarrollar formas de pago basadas en la evidencia para garantizar la estabilidad a largo plazo.
- 9) En el futuro debería existir una mayor coordinación de la evaluación de los medicamentos huérfanos a nivel europeo.

En el estudio también se recogió la necesidad de incorporar modelos de evaluación que cubriesen más allá de los criterios tradicionales de eficacia, seguridad y coste, y la incorporación de criterios adicionales que pudiesen captar debidamente el valor de estos nuevos tratamientos y su aportación de valor para los pacientes (9). Esto apoya la existencia de ciertos criterios contextuales que van más allá de los criterios técnicos, como pueden ser la capacidad del sistema de adoptar la tecnología, el uso adecuado de la intervención, la prioridad de acceso a la población o las influencias de sociedades científicas y asociaciones de pacientes. Dada la dificultad en el conocimiento y transparencia de estos criterios por parte de los decisores, el MCDA podría ayudar a la evaluación de medicamentos huérfanos proporcionando un enfoque estructurado, reproducible y transparente (9,13).

1.1 El Análisis de Decisión Multicriterio (MCDA) en las evaluaciones sanitarias

El MCDA es una aplicación de métodos analíticos capaces de considerar explícitamente, de forma objetiva, sistemática y ponderada, usando múltiples criterios para la toma de decisiones. La finalidad consiste en obtener el valor del medicamento de forma ordenada, objetiva, pragmática y transparente (14). Esta aproximación analítica permite, además, una **comparación entre diferentes medicamentos, contribuyendo al proceso de selección y toma de decisiones**, de forma efectiva, eficiente y basada en la evidencia (15). El MCDA incluye criterios cuantitativos (la mayoría relacionados con una evaluación técnica, por ejemplo, eficacia) y contextuales (la mayoría relacionados con una evaluación no técnica, por ejemplo, ámbito geográfico o social).

1.2 El MCDA en las evaluaciones sanitarias de medicamentos huérfanos

Las peculiaridades propias del desarrollo clínico de los medicamentos huérfanos y sus características epidemiológicas, clínicas y socio-económicas, expuestas anteriormente, hace

que exista una mayor incertidumbre que en otras áreas terapéuticas por lo que es recomendable establecer un sistema de evaluación que **complemente al ya existente** y facilite una mejor toma de decisiones (8).

La metodología del MCDA ha demostrado ya su utilidad preliminar en situaciones en las que hay múltiples criterios que podrían afectar a la toma de decisiones, especialmente en contextos de gran incertidumbre, como pueden ser las enfermedades raras (6,16,17). La aplicación de esta metodología permitiría estandarizar el proceso de evaluación y clasificación de medicamentos huérfanos y tener en cuenta otros criterios que las evaluaciones tradicionales no tienen en cuenta (16) como pueden ser criterios contextuales o la inclusión de la perspectiva del paciente.

2 La evaluación de medicamentos huérfanos por el grupo Orphar-SEFH usando metodología MCDA

El grupo de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (Orphar-SEFH) es un grupo de trabajo cuyo objetivo es contribuir a una mejora de la gestión de las enfermedades raras y su tratamiento con la finalidad de mejorar los resultados en salud.

Con el fin de poder contribuir al correcto posicionamiento terapéutico de los medicamentos huérfanos en España, el grupo Orphar-SEFH elaborará **informes de evaluación de medicamentos huérfanos usando metodología MCDA. Dicho informe podrá ser usado para contribuir, desde el punto de vista de la farmacia hospitalaria, en la elaboración de informes de posicionamiento terapéutico por organismos nacionales y regionales.**

2.1 El marco MCDA para la evaluación de medicamentos huérfanos por parte del grupo Orphar-SEFH

Las evaluaciones de medicamentos huérfanos por parte del grupo Orphar-SEFH se llevarán a cabo usando un marco MCDA específico para la evaluación de medicamentos huérfanos en España (18). Dicho marco ha sido validado por un grupo multidisciplinar de personas especialistas en la evaluación de los medicamentos huérfanos constituido por clínicos especialistas, farmacéuticos de hospital, decisores sanitarios y un representante de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER).

El marco se compone de 15 criterios agrupados en 3 dimensiones; dos dimensiones cuantitativas (relacionados con la enfermedad y relacionados con el tratamiento) y una cualitativa (criterios contextuales).

Tabla 1. Criterios que componen el Marco MCDA de medicamentos huérfanos para España

DIMENSIÓN	CRITERIO
Criterios relacionados con la enfermedad	Gravedad de la enfermedad
	Necesidades no cubiertas de la enfermedad
Criterios relacionados con el tratamiento	Efectividad/Eficacia
	Seguridad/Tolerabilidad
	Resultados percibidos por el paciente
	Impacto terapéutico
	Coste del tratamiento
	Costes no médicos/indirectos
	Calidad de la evidencia o nivel de la evidencia y grado de recomendación
	Otros costes médicos
Criterios contextuales	Directrices y ámbito del sistema
	Prioridad de acceso a la población
	Objetivos establecidos e intereses específicos
	Coste oportunidad y asequibilidad
	Capacidad del sistema y uso adecuado del tratamiento

En el “Anexo I: Criterios y definiciones del marco MCDA para la evaluación de medicamentos huérfanos en España” se muestran los criterios la matriz de evidencia del marco MCDA de medicamentos huérfanos con la estructura de los subcriterios, definición y escala de respuesta según en panel de expertos español.

2.2 Uso del marco MCDA por parte del grupo Orphar-SEFH

Dependiendo del momento de evaluación, la inclusión de todos los criterios del marco MCDA para la evaluación de medicamentos huérfanos no es necesaria. Ya que el informe se realizará **antes de conocer el precio del medicamento en España**, y el fin de este es **contribuir al posicionamiento terapéutico del fármaco**, el grupo Orphar-SEFH ha decidido **no incluir los siguientes criterios** del marco en su informe de evaluación:

- **Coste del tratamiento**
- **Coste oportunidad y asequibilidad**

El coste del tratamiento y su coste oportunidad y asequibilidad no se incluirá en el informe de evaluación por el grupo Orphar-SEFH. En el caso de que se considere necesario, el grupo

Orphar-SEFH podrá reevaluar el fármaco incluyendo estos criterios en cuanto se conozca el precio del fármaco evaluado.

Además, el grupo Orphar-SEFH decidió **no incluir la contribución de valor cuantitativa** de los medicamentos evaluados obtenida a través de la ponderación de los criterios del marco por el grupo Orphar-SEFH y las puntuaciones de valor. El informe de evaluación incluirá una **conclusión cualitativa** resultante de la evaluación del medicamento con metodología MCDA.

En el futuro, y una vez evaluados un número significativo de medicamentos huérfanos, se podrá **estudiar la relación entre la contribución de valor cualitativa con la evaluación cuantitativa e incluir esta última en el informe.**

3 Objetivo del manual de trabajo

El objetivo del presente manual es **describir la metodología, de forma sistemática y transparente, que usará el grupo Orphar-SEFH** para: llevar a cabo la **evaluación de medicamentos huérfanos, basada en la evidencia, mediante el uso de MCDA y redactar los informes de evaluación de MMHH por el grupo Orphar-SEFH** para contribuir al posicionamiento terapéutico desde el punto de vista de la farmacia hospitalaria: los **informes MCDA Orphar-SEFH.**

4 Introducción a la metodología MCDA

A continuación, se describen los 5 pasos que se deben seguir para desarrollar un MCDA basado en el marco MCDA adaptado a medicamentos huérfanos (19):

4.1 Definición del objetivo

Se identifican y establecen los **objetivos de la evaluación mediante metodología MCDA**, se **selecciona el comparador** o los comparadores del medicamento a evaluar y se selecciona el **grupo de expertos evaluador** (8).

4.2 Selección y estructuración de criterios

Una vez definido el objetivo y los comparadores de la evaluación, se deben identificar y seleccionar los criterios que se utilizarán para la evaluación y constituirán el marco. Los criterios se dividen en criterios cuantitativos y cualitativos. Los criterios cuantitativos son aquellos en que se muestra la evidencia que deberá ser cuantificada y por tanto determinar los extremos inferior y superior de las escalas para poderlos medir. **Los criterios cuantitativos pueden ser:**

- **No comparativos:** criterios que hacen referencia a aspectos propios de la enfermedad o del medicamento evaluado. La información incluida en estos criterios para el medicamento evaluado no deberá ser comparada, solamente se deberá cuantificar su valor percibido.

- **Comparativos:** criterios que hacen referencia a aspectos de la evaluación que deben de ser comparados respecto al tratamiento de referencia para la misma indicación que el medicamento evaluado.

Por el contrario, **los criterios contextuales son aquellos que se utilizan como guía para adaptar la estructura al contexto de toma de decisiones y principalmente son no explícitos y poco cuantificables** (20). Los criterios contextuales pueden ser muy relevantes en las enfermedades raras, debido a que algunas intervenciones sanitarias pueden ser aceptables desde un punto de vista teórico pero no se llegan a poder aplicar debido al contexto, como puede ser una monitorización de pacientes o la capacidad del sistema sanitario para implementar el tratamiento (infraestructura, personal cualificado, precio, etc.) (21).

Cada criterio tiene asociado una **definición**, unos **subcriterios** y una **escala de respuesta ordinal** que va de 0 a 5 puntos o bien de -5 a 5 puntos (si es comparativo) o según su impacto (positivo, negativo o neutro).

A continuación, se muestran ejemplos de criterios no comparativos, comparativos y contextuales (Tabla 2, Tabla 3, Tabla 4, respectivamente).

Tabla 2. Ejemplo de un criterio cuantitativo no comparativo

Criterios relacionados con el tratamiento			
Criterio	Posibles Sub-Criterios	Definición	Escala de respuesta
Gravedad de la enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto de la enfermedad sobre la esperanza de vida - Efecto de la enfermedad sobre la morbilidad (incluye discapacidad y calidad de vida de pacientes y cuidadores) - Curso evolutivo clínico (clasificación de la enfermedad en estadios) 	La gravedad de la enfermedad de los pacientes a tratar con el fármaco/tratamiento (o gravedad de las complicaciones que se pretende aliviar o prevenir) en referencia a la mortalidad, morbilidad (discapacidad, impacto en la calidad de vida) y curso evolutivo clínico.	<input type="checkbox"/> 5 Muy grave <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0 Nada grave

Tabla 3. Ejemplo de un criterio cuantitativo comparativo

Criterios relacionados con el tratamiento			
Criterio	Posibles Sub-Criterios	Definición	Escala de respuesta
Costes no médicos/indirectos	<ul style="list-style-type: none"> -Impacto financiero sobre los pacientes y los cuidadores. -Impacto sobre la productividad del paciente y de los cuidadores. -Costes de los servicios sociales 	<p>Impacto de la intervención propuesta sobre los costes no médicos (excluyendo costes de la intervención) como los costes por invalidez, servicios sociales, pérdida de productividad, tiempo del cuidador, etc. Se ha de tener en cuenta también el impacto financiero sobre los cuidadores.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 5 Ahorro sustancial en los costes <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0 Sin cambios en el coste <input type="checkbox"/> -1 <input type="checkbox"/> -2 <input type="checkbox"/> -3 <input type="checkbox"/> -4 <input type="checkbox"/> -5 Costes adicionales y sustanciales

Tabla 4. Ejemplo de criterio contextual

Criterios relacionados con el tratamiento			
Criterio	Posibles Sub-Criterios	Definición	Escala de respuesta
Prioridad de acceso a la población	<ul style="list-style-type: none"> - Prioridades actuales del sistema sanitario (ej. discapacitados; estatus socioeconómicos bajos; grupos de edad específicos) - Poblaciones específicas (ej. etnias) - Poblaciones vulnerables - Áreas terapéuticas específicas 	<p>Las sociedades y los responsables de la toma de decisiones definen prioridad para grupos determinados de pacientes que reflejan sus valores ético-morales. Estas consideraciones están conformes al principio de equidad, que consiste en aplicar un mismo trato a casos similares y un trato distinto a casos diferentes, y a menudo otorga prioridad a los que están peor (teoría de la justicia).</p> <p>Se debe tener en cuenta la prioridad de acceso entre las enfermedades raras</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Impacto positivo <input type="checkbox"/> Impacto neutro <input type="checkbox"/> Impacto negativo

4.3 Ponderación de los criterios

Seleccionados los criterios, **se debe buscar un método que indique la importancia relativa de cada criterio desde la perspectiva de la evaluación de medicamentos huérfanos (19).**

Una manera de valorar la importancia relativa de los criterios que fue la que se usó para el desarrollo del marco de medicamentos huérfanos, fue puntuando cada uno con una escala ordinal de 5 puntos, en la que 1 representa “la importancia más baja” y 5 otorga “la máxima importancia”. **Al proceso de asignación de importancia a los criterios se le denomina ponderación.** Los valores medios obtenidos para cada criterio indican su importancia relativa. Así, por ejemplo, si la gravedad de la enfermedad obtiene 3 puntos y el impacto terapéutico obtiene 5 puntos, significa que se considera que el impacto terapéutico es más relevante que la gravedad de la enfermedad a la hora de evaluar un medicamento huérfano.

La ponderación se debe llevar a cabo **por cada uno de los miembros que componen el panel/comité evaluador**, o bien, se puede disponer de una ponderación previa que sea aplicable y significativa para el contexto en el que se está trabajando.

4.4 Desarrollo de la matriz de evidencia

Tras seleccionar y ponderar los criterios, se debe llevar a cabo una revisión de la literatura para **obtener la evidencia relevante acerca del medicamento evaluado y sus comparadores para cada criterio del marco MCDA y presentarla de forma ordenada en una plantilla estándar** que recibe el nombre de **Matriz de Evidencia**. Por ejemplo: si se quiere evaluar el Fármaco A en comparación con el Fármaco B, se debe obtener información sobre cada fármaco para cada uno de los criterios y presentar esta información en formato de matriz de evidencia (Figura 1).

Figura 1. Ejemplo de criterio de una Matriz de Evidencia

NECESIDADES DE LA ENFERMEDAD		
CRITERIO	SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE	PUNTUACIÓN
GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD Subcriterios: <ul style="list-style-type: none"> • Efecto de la enfermedad sobre la esperanza de vida • Efecto de la enfermedad sobre la morbilidad (incluye discapacidad y funcionalidad) • Efecto de la enfermedad en la calidad de vida de los pacientes • Efecto de la enfermedad en la calidad de vida de los cuidadores 	Resumen de la evidencia recogida, estructurada de acuerdo a la definición del criterio	<input type="checkbox"/> 5 <i>Muy Grave</i> <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0 <i>Nada Grave</i> Puntuación del valor
REFLEXIONES SOBRE SU PUNTUACIÓN: Escribir la reflexión detrás de la puntuación asignada al criterio		

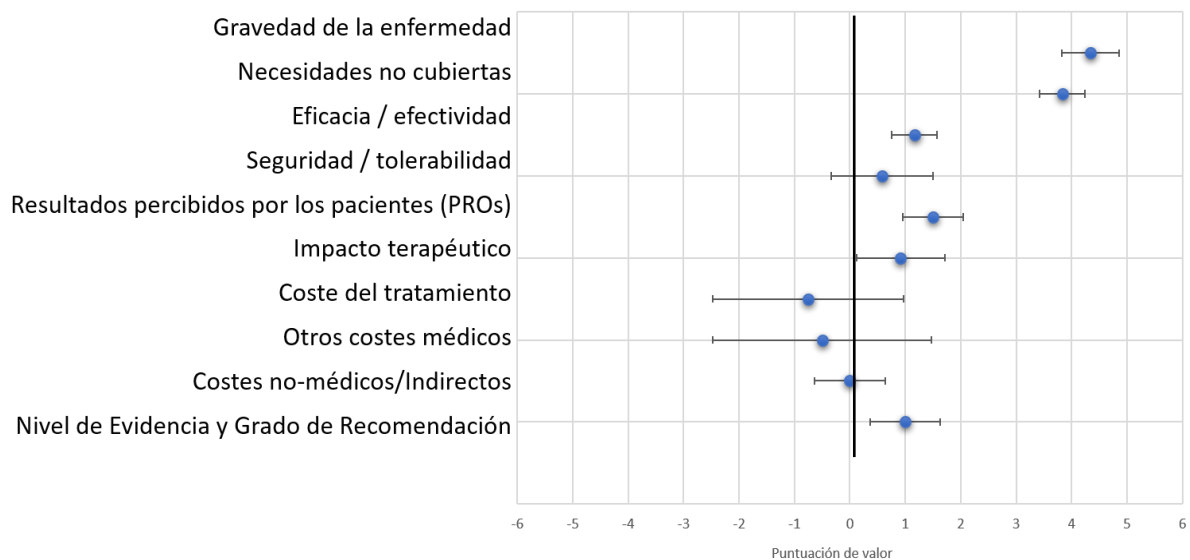
Cada una de las alternativas que van a ser evaluadas debe tener su propia matriz de evidencia, por lo que se preparan tantas matrices de evidencia como alternativas se deban evaluar.

4.5 Puntuación de los criterios y discusión cualitativa de los resultados (discusión reflexiva)

A continuación, la Matriz o las **Matrices de Evidencia se deben puntuar por cada uno de los miembros** del grupo que participa en la evaluación. Cada participante debe leer el criterio, prestando atención a los subcriterios, analizar la información presentada en la matriz de evidencia y **asignar una puntuación en la escala de respuesta del criterio en base a la información proporcionada y su experiencia.**

A continuación, a modo de ejemplo se presentan dos casos hipotéticos de evaluaciones con resultados diferentes: Fármaco A versus B y Fármaco C versus D. En la Figura 2 y en la Figura 3 se muestran los criterios cuantitativos y la dispersión de sus puntuaciones medias.

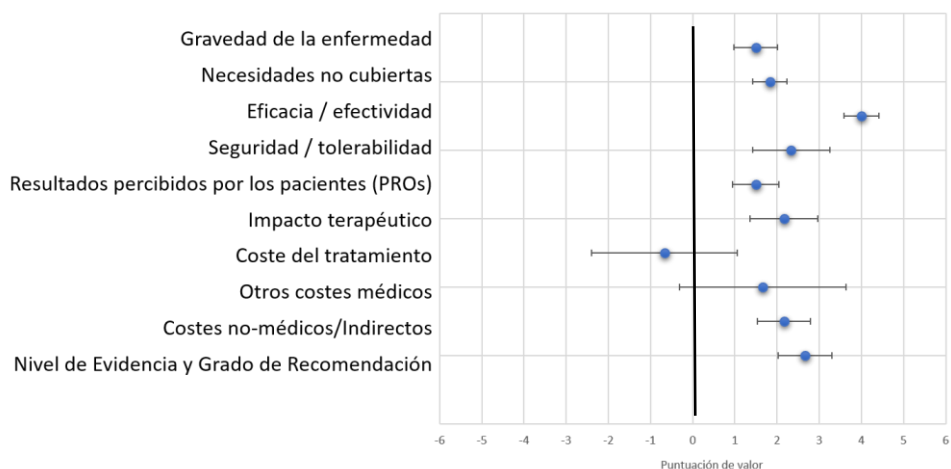
Figura 2. Puntuación criterios relacionados con la enfermedad y el tratamiento del fármaco A versus fármaco B



En la gráfica se puede observar que los participantes del proceso de evaluación consideraron que el fármaco A iba dirigido a una enfermedad grave con unas necesidades no cubiertas importantes. Sin embargo, al compararse el Fármaco A respecto al Fármaco B en cuanto a la eficacia/efectividad, seguridad/tolerabilidad, y resultados percibidos por el paciente (variables comparativas) este recibió una puntuación positiva pero no demasiado alta.

En cuanto a la dimensión de los costes, el Fármaco A recibió una puntuación negativa indicando un mayor coste de tratamiento que la alternativa terapéutica (Fármaco B). Además, la mayor dispersión en la puntuación de esta dimensión indica que hubo más desacuerdo entre el panel evaluador respecto a estos criterios. El nivel de evidencia y grado de recomendación también recibieron una puntuación baja.

Figura 3. Puntuación criterios relacionados con la enfermedad y el tratamiento del fármaco C versus fármaco D

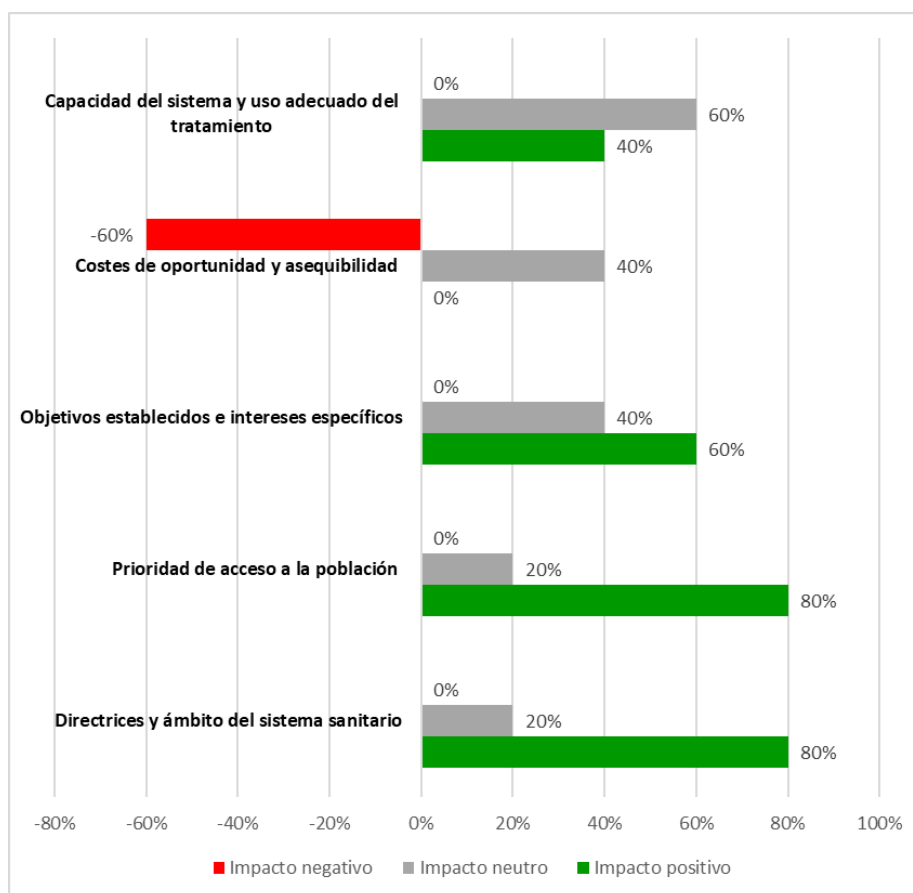


En la Figura 3 se puede observar que los participantes consideraron que el Fármaco C iba dirigido a una enfermedad con una gravedad baja y con pocas necesidades no cubiertas. En cuanto a las variables comparativas del Fármaco C, los participantes consideraron que presentaba mayor eficacia/seguridad en comparación con el Fármaco D. Además, el Fármaco C también obtuvo una puntuación más elevada en los resultados percibidos por el paciente.

Respecto a la dimensión de los costes, se puede observar que existió un mayor desacuerdo entre los participantes y se consideró que el coste del tratamiento del Fármaco C era elevado en comparación al del Fármaco D, si bien reducía otros costes médicos. Se advierte que los expertos estaban de acuerdo en que generaba menos costes indirectos. Respecto al nivel de evidencia y grado de recomendación del Fármaco C, éste recibió una puntuación elevada.

En la Figura 4 se muestra un ejemplo de la representación gráfica de los criterios contextuales en forma de porcentaje de individuos del grupo evaluador que han estimado el impacto del tratamiento evaluado en cada criterio contextual del marco MCDA. En el caso de los criterios contextuales se valora si tienen impacto negativo, neutro o positivo. Se puede observar que en la evaluación del Fármaco A los participantes puntuaron con un impacto positivo las directrices y ámbito del sistema sanitario, los objetivos establecidos e intereses específicos y la capacidad del sistema y uso adecuado del tratamiento. En cuanto a la prioridad de acceso a la población se consideró que tenía un impacto en su mayoría neutro. El coste de oportunidad y asequibilidad fue puntuado con un impacto negativo.

Figura 4. Criterios contextuales del fármaco A versus fármaco B



Las **puntuaciones cuantitativas de los criterios del marco MCDA sirven para estructurar una discusión cualitativa** entre los participantes del proceso de evaluación. En dicha discusión, el cada miembro del grupo evaluador comparte sus reflexiones detrás de la puntuación otorgada a cada criterio, y es en esta parte donde radica el **valor añadido del MCDA**: explicitar el **razonamiento que hay detrás del número**. A esto se le denomina **discusión reflexiva** y proporciona diferentes opiniones, todas ellas válidas, teniendo en cuenta múltiples perspectivas que enriquecen la evaluación y utilidad en la toma de decisiones. El resultado numérico de la puntuación pretende animar a los participantes a reflexionar sobre el razonamiento en el que se basa su puntuación para debatir y llegar, o no, a un consenso.

5 Informe de evaluación MCDA de MMHH por el grupo Orphar-SEFH

Concretamente, el grupo Orphar-SEFH seguirá los 4 pasos que a continuación se describen para la realización de sus informes MCDA de medicamentos huérfanos.

5.1 Revisión de la literatura

El responsable del proceso de evaluación se encargará de llevar a cabo la revisión de la literatura siguiendo la siguiente metodología:

5.1.1 Objetivo de la revisión

Llevar a cabo una búsqueda de la literatura con el fin de **encontrar información relevante** para poder **llevar a cabo la evaluación de un medicamento huérfano** usando metodología **MCDA**.

5.1.2 Materiales y métodos

Para conseguir el objetivo descrito en el apartado anterior, se llevará a cabo una **revisión rápida de la literatura**. Las revisiones rápidas de la literatura son una forma de **síntesis de la evidencia** en la cual los procesos de las revisiones sistemáticas de la literatura se **simplifican o se omiten** con el fin de poder encontrar información de una forma **más rápida** (22).

Tabla 5. Diferencias entre una revisión rápida de la literatura y una revisión sistemática

	Revisión Rápida	Revisión Sistemática
Tiempo de duración	≤ 5 semanas	6 meses a 2 años
Fuentes y búsquedas	Las fuentes pueden ser limitadas pero las fuentes/estrategias se hacen explícitas	Búsqueda exhaustiva de fuentes y estrategias explícitas
Selección de evidencia	Basadas en criterios definidos	Basadas en criterios definidos
Valoración	Riguroso; evaluación crítica	Riguroso; evaluación crítica
Síntesis	Resumen descriptivo/categorización de los datos	Resumen cualitativo y posible metanálisis

5.1.3 Alcance de la búsqueda




Se llevará a cabo una **búsqueda individual para cada criterio** contemplado en el marco validado de MCDA específico para la evaluación de los medicamentos huérfanos a nivel nacional (18) adaptado por el grupo Orphar-SEFH.

5.1.4 Fuentes de búsqueda

Las fuentes de búsqueda se dividen entre **bases de datos biomédicas** y **fuentes de literatura adicional**. Se revisarán las siguientes fuentes:

- **Bases de datos biomédicas:**
 - MEDLINE a través de plataforma PubMed
 - Cochrane
 - MEDES

Tabla 6. Principales bases de datos biomédicas que se utilizarán en la revisión de la literatura

Fuente de información	Breve descripción
	<ul style="list-style-type: none"> • Incluye más de 24 millones de citas de literatura biomédica de MEDLINE, revistas de ciencias de la salud y libros en línea. • La investigación se centra en las revistas internacionales. • Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
	<ul style="list-style-type: none"> • La Biblioteca Cochrane es una colección de evidencia de alta calidad e independiente para informar la toma de decisiones en el cuidado de la salud. • La búsqueda incluye revisiones Cochrane, ensayos y otro tipo de pruebas (es decir, evaluaciones o valoraciones de tecnología). • Disponible en: http://www.cochranelibrary.com/
	<ul style="list-style-type: none"> • Base de datos de investigación de la literatura centrada en la evidencia en lengua española. • Disponible en: https://medes.com/Public/Home.aspx

- **Fuentes de literatura adicional:**
 - Motores de búsqueda electrónicos generales (p.ej.: Google).
 - Página web de la Agencia Europea del Medicamento (documentos clave: European Public Assessment Reports (EPAR) y ficha técnica del medicamento evaluado).
 - Página web de la Agencia Española del Medicamento (documentos clave: Informes de Posicionamiento Terapéutico de comparadores).
 - Página web del grupo GENESIS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (documentos clave: evaluaciones hospitalarias de comparadores).
 - Páginas web de sociedades científicas relevantes en el área terapéutica del medicamento evaluado.

- Páginas web de asociaciones de pacientes relevantes en el área terapéutica del medicamento evaluado.

5.1.5 Estrategia de búsqueda

- **Bases de datos biomédicas**

Cuando la búsqueda se realice en la base de datos biomédica Medline, se realizará una búsqueda específica y restringida de todos los criterios contenidos en cada uno de los dominios del marco específico de medicamentos huérfanos (ver anexo I).

Los términos de búsqueda para cada criterio se muestran en la tabla 7, tabla 8, tabla 9 y tabla 10.

Tabla 7. Términos utilizados en la búsqueda de los criterios de la enfermedad

Criterio	Términos búsqueda
Gravedad de la enfermedad	(([ENFERMEDAD] AND ("disease severity" OR "severity" OR "morbidity" OR "life expectancy" OR "description" OR "burden"))
Necesidades no cubiertas	((([ENFERMEDAD] AND ("unmet need*" OR "patient* need*" OR "caregiver* need*"))

Tabla 8. Términos utilizados en la búsqueda de los criterios de la intervención

Criterio	Términos búsqueda
Eficacia/ Efectividad	((("ENFERMEDAD X AND ("MEDICAMENTO"[Supplementary Concept] OR "PRINCIPIO ACTIVO MEDICAMENTO" AND "efficacy"
Seguridad/ Tolerabilidad	"([ENFERMEDAD] AND ([MEDICAMENTO][Supplementary Concept] OR "PRINCIPIO ACTIVO MEDICAMENTO Y" AND "safety"[MeSH Terms]
Resultados reportados por el paciente (PROs)	((([ENFERMEDAD] AND ([MEDICAMENTO] AND "patient reported outcomes") OR "quality of life" OR "patient satisfaction")
Impacto terapéutico	([Medicamento] AND ("Treatment outcome" [MeSH Terms] OR "therapeutic benefit" OR "clinical benefit")

Tabla 9. Términos utilizados en la búsqueda de criterios económicos

Criterio	Términos búsqueda
Otros costes médicos	(([Enfermedad] AND "Cost of Illness" [MeSH Terms] AND "SPAIN")
Costes no-médicos/indirectos	(([Enfermedad] AND ("costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR "Health Expenditures [MeSH Terms]) AND "SPAIN")

Tabla 10. Términos utilizados en la búsqueda de criterios contextuales

Criterio	Términos búsqueda
Costes de oportunidad y asequibilidad	("Enfermedad" AND "Budgetary Impact"[All Fields] OR "Opportunity Costs"[All Fields] OR "Acquisition Capacity"[All Fields]) AND "Spain"[Mesh])

Nota: la búsqueda de los criterios contextuales se basará en una búsqueda de literatura adicional.

- **Literatura adicional**

Se realizarán **búsquedas abiertas** en los motores de búsqueda de literatura adicional introduciendo el **nombre del medicamento y/o la enfermedad y los subcriterios** de cada criterio contemplado en el marco MCDA para la evaluación de medicamentos huérfanos.

También se buscará información relevante en páginas web de sociedades científicas relevantes, asociaciones de pacientes y en prensa especializada.

5.1.6 Criterios de inclusión y exclusión

Los artículos resultantes de la búsqueda se seleccionarán de acuerdo con los criterios mostrados en Tabla 11.

Tabla 11. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> • Artículos con información relacionada con los criterios y subcriterios contemplados en el marco MCDA para la evaluación de medicamentos huérfanos a nivel nacional. • Artículos escritos en inglés y castellano. 	<ul style="list-style-type: none"> • Artículos duplicados • Ensayos en animales

5.1.7 Análisis de los resultados

La extracción de información de los artículos encontrados en bases de datos biomédicas se realizará de la siguiente forma:

Primer paso: Revisión de título y resumen - revisión Inicial

Todos los resúmenes de las publicaciones encontradas se revisarán de forma independiente en base a los criterios de inclusión / exclusión establecidos.

Todas las publicaciones que cumplan los criterios de inclusión son listadas y resumidas en un documento Excel, indicando el título, el año de publicación, la lista de autores y el resumen. Las publicaciones que no cumplan los criterios de inclusión serán excluidas y numeradas juntamente con su motivo de exclusión.

Segundo paso: Revisión del texto completo

Se revisará el documento completo de aquellos resúmenes que cumplen los criterios de inclusión.

Después de la revisión del texto completo, se seleccionarán todos los documentos que cumplan con los criterios de inclusión para la extracción de los datos. Se excluirán los documentos que no cumplan con los criterios de inclusión y se enumerarán junto con el motivo de la exclusión.

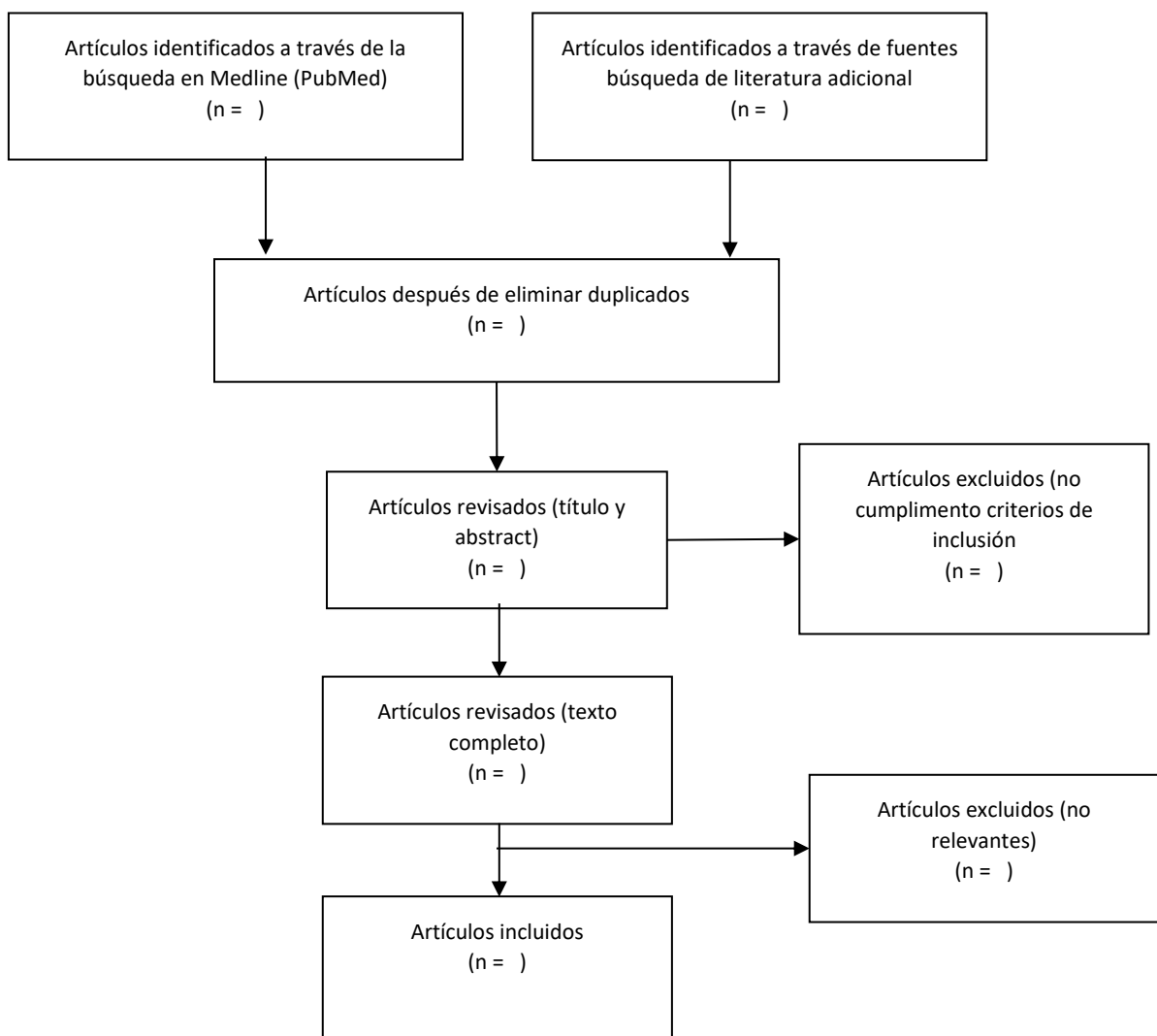
Además, se revisarán todas las fuentes de literatura adicional previamente enumeradas con el fin de encontrar:

- Datos adicionales para completar la información que falta.
- Datos relacionados con los criterios contextuales: Mandato y alcance del sistema de salud, Prioridades y acceso de la población, Objetivo común e intereses específicos, Capacidad del sistema y uso apropiado de la intervención y Costes de oportunidad y asequibilidad.

El proceso de selección de los estudios se documentará a través de un diagrama de flujo con el método PRISMA (8) que resume el número de artículos incluidos y excluidos.

Se realizará **un diagrama PRISMA por cada búsqueda.**

Figura 5. Diagrama PRISMA



5.2 Desarrollo de las matrices de evidencia

La evidencia se sintetizará y estructurará en forma de matrices de evidencia (ejemplo de una matriz de evidencia se muestra en la tabla 12), en la que se comparará el medicamento evaluado con los comparadores elegidos. Se creará **una matriz de evidencia para cada comparador** (por ejemplo, si se eligen dos comparadores, se crearán dos matrices de evidencia distintas, aunque los criterios no comparativos serán iguales para ambas matrices y solamente variarán los criterios comparativos).

Tabla 12. Ejemplo de una matriz de evidencia

Criterio (i.e Criterio relacionado con la enfermedad)		
Criterio y subcriterio	Síntesis de la evidencia disponible	Puntuación
Criterio (i.e. Gravedad de la enfermedad) <ul style="list-style-type: none"> Sub-criterio (i.e. Efecto de la enfermedad en la morbilidad, incluida la discapacidad y la función) 	Evidencia extraída de la revisión de la literatura.	5. Puntuación más alta (i.e. muy grave) 4. 3. 2. 1. Puntuación más baja (i.e. no grave)
Reflexiones detrás de la puntuación:		

5.3 Análisis de los resultados de la puntuación de valor del medicamento evaluado

Para el análisis de los resultados del proceso de evaluación se usará un **software especialmente diseñado para el análisis de datos siguiendo metodología MCDA**.

Las instrucciones para la introducción de datos y el análisis de los resultados se encuentran **detailladas en un apartado específico de “instrucciones de uso”** dentro de dicho programa informático.

5.4 Elaboración del informe de evaluación de medicamentos huérfanos por el grupo Orphar-SEFH

Para la elaboración del informe de evaluación de medicamentos huérfanos por parte del grupo Orphar-SEFH se usará una plantilla específica que contendrá los siguientes apartados:

- **Breve introducción a la enfermedad para la que está indicada el medicamento evaluado.**
Se introducirán datos sobre la gravedad de la enfermedad y las principales necesidades no cubiertas de la enfermedad.
- **Breve introducción al medicamento evaluado, incluyendo su indicación.**

- **Resultados del análisis de las puntuaciones otorgadas por los miembros del grupo Orphar-SEFH a la matriz de evidencia.**

Los resultados de las puntuaciones se representarán de forma gráfica de acuerdo a los gráficos obtenidos a partir del *software* de análisis de evaluaciones MCDA. El informe incluirá las medias de las puntuaciones, la desviación estándar de las mismas y las puntuaciones mínimas y máximas otorgadas para cada criterio del marco.

- **Conclusión cualitativa de la evaluación basada en la discusión reflexiva por todos los miembros del grupo Orphar-SEFH.**

La conclusión cualitativa de la evaluación se presentará de forma ordenada siguiendo **todos los criterios del marco MCDA** usado para la evaluación de medicamentos huérfanos.

6 Metodología de trabajo del grupo Orphar-SEFH

Los cuatro pasos anteriormente descritos se llevarán a cabo en el seno del grupo Orphar-SEFH. Para ello se **creará el Grupo de Trabajo Orphar-SEFH en MCDA (GTO-MCDA)**, formado por aquellos miembros del grupo Orphar que participen en la evaluación de medicamentos huérfanos y en la redacción de los informes MCDA Orphar-SEFH.

Los miembros del GTO-MCDA se dividirán en **cuatro grupos de trabajo de dos personas**.

Dentro del grupo Orphar-SEFH se elegirá a una persona encargada de la **coordinación del proceso de evaluación usando metodología MCDA**. El **coordinador del GTO-MCDA** se encargará de asignar la evaluación de los fármacos a los distintos grupos de trabajo dentro del GTO-MCDA.

Dentro de cada grupo de trabajo GTO-MCDA, habrá **un responsable del proceso de evaluación y un responsable de revisión**:

- El **responsable del proceso de evaluación** se encargará del desarrollo de las matrices de evidencia, del envío de las matrices al resto de miembros del GTO-MCDA, de la recogida de las puntuaciones, de la introducción de las puntuaciones en la base de datos y de la redacción de un borrador de informe de evaluación.
- El **responsable de revisión** deberá revisar las matrices de evidencia y el borrador de informe desarrollados por el responsable del proceso de evaluación antes de su envío al resto de los miembros del GTO-MCDA.

A continuación, se detalla el flujo de trabajo del grupo Orphar-SEFH para llevar a cabo la evaluación de medicamentos huérfanos usando metodología MCDA:

1. El coordinador del GTO-MCDA se encargará de **monitorizar los fármacos a evaluar** mediante un **Horizon Scanning** de los medicamentos con **opinión positiva por parte del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)** a nivel europeo. Una vez identificados los medicamentos a evaluar, asignará la evaluación a uno de los cuatro grupos de trabajo del GTO-MCDA basado en la disponibilidad de los miembros y en su experiencia en el área terapéutica a evaluar.
2. Una vez asignado el medicamento a evaluar a uno de los grupos del GTO-MCDA, un miembro adoptará el rol de **responsable del proceso de evaluación** y el otro adoptará el rol de **responsable de revisión**. Dichos roles se irán rotando entre distintas evaluaciones.
3. El **responsable del proceso de evaluación llevará a cabo una revisión de la literatura**, siguiendo la metodología descrita en el presente manual, con el objetivo de encontrar la evidencia relevante necesaria para poder llevar a cabo la evaluación del medicamento seleccionado. El **responsable del proceso de evaluación sintetizará la evidencia resultante de la revisión en matrices de evidencia**. El **responsable de revisión** se encargará de **revisar las matrices de evidencia**.

4. El responsable del proceso de evaluación enviará las matrices al coordinador del GTO-MCDA, y éste enviará por vía telemática las matrices al resto de los miembros del GTO-MCDA.
5. Todos los miembros del GTO-MCDA **puntuarán**, de forma **individual**, la **matriz de evidencia** y escribirán de forma explícita las **reflexiones detrás de sus puntuaciones**. Una vez puntuadas, los miembros del GTO-MCDA enviarán las matrices puntuadas al coordinador del GTO-MCDA.
6. El coordinador del GTO-MCDA enviará las matrices de evidencia puntuadas al **responsable del proceso de evaluación**. Éste se encargará de **analizar las puntuaciones** mediante un *software* especialmente diseñado para el análisis de datos siguiendo metodología MCDA. El responsable del proceso de evaluación enviará los resultados de la puntuación de las matrices de evidencia al resto de los miembros del GTO-MCDA.
7. Todos los miembros del GTO-MCDA **se reunirán de forma presencial o telemática para discutir los resultados de la puntuación de las matrices de evidencia**. La discusión se llevará a cabo de forma **estructurada**, discutiendo los resultados de las puntuaciones para cada criterio del marco MCDA en el orden establecido en dicho marco. Los miembros del GTO-MCDA compartirán las reflexiones detrás de sus puntuaciones para cada criterio, haciendo **explícito el razonamiento detrás de la puntuación otorgada**.
8. El **responsable del proceso de evaluación redactará el informe** de evaluación basándose en las **puntuaciones de las matrices de evidencia y en la discusión reflexiva**. El responsable de revisión revisará el borrador del informe. El borrador revisado del informe se enviará al coordinador del GTO-MCDA, y éste, lo enviará al resto de miembros del GTO-MCDA para su **validación**.
9. Una vez finalizado el informe MCDA Orphar-SEFH, éste será colgado en la página web del grupo Orphar-SEFH de forma pública. El grupo Orphar-SEFH enviará el informe a las agencias de evaluación nacionales y/o regionales para su consideración con el fin de informar y contribuir al posicionamiento terapéutico del medicamento desde el punto de vista de la farmacia hospitalaria.

7. Anexos

a. Anexo I: Criterios y definiciones del marco MCDA para la evaluación de medicamentos huérfanos en España

Tabla 13. Criterios cuantitativos del marco MCDA para la evaluación de medicamentos huérfanos

CRITERIOS CUANTITATIVOS		
Criterios	Sub-criterios	Definición
Criterios relacionados con la enfermedad		
Gravedad de la enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> Efecto de la enfermedad sobre la esperanza de vida Efecto de la enfermedad sobre la morbilidad (incluye discapacidad y calidad de vida de pacientes y cuidadores) Curso evolutivo clínico (clasificación de la enfermedad en estadios) 	La gravedad de la enfermedad de los pacientes a tratar con el fármaco/tratamiento (o gravedad de las complicaciones que se pretende aliviar o prevenir) en referencia a la mortalidad, morbilidad (discapacidad, impacto en la calidad de vida) y curso evolutivo clínico.
Necesidades no cubiertas	<ul style="list-style-type: none"> Necesidades no cubiertas en eficacia Necesidades no cubiertas en seguridad Necesidades no cubiertas en resultados de salud percibidos (calidad de vida). 	Limitaciones de las alternativas terapéuticas disponibles para prevenir, curar o aliviar la enfermedad; incluye limitaciones de la eficacia/efectividad, seguridad/tolerabilidad y resultados de salud percibidos por el paciente (calidad de vida). Se deben considerar las necesidades no cubiertas desde un punto de vista holístico, teniendo en cuenta el contexto de la enfermedad y no solamente las alternativas terapéuticas
Criterios relacionados con el tratamiento		
Eficacia/Efectividad	<ul style="list-style-type: none"> Magnitud del beneficio clínico o resultados en salud (supervivencia, esperanza de vida y reducción discapacidad/morbilidad) respecto a los tratamientos disponibles ("standard of care" y los "off-label") Porcentaje de la población objetivo que obtendrá el beneficio en 	Capacidad del fármaco/tratamiento para prevenir, mejorar o curar la enfermedad considerada, en relación a las alternativas disponibles incluyendo el "standard of care" y alternativas terapéuticas "off-label".

CRITERIOS CUANTITATIVOS		
Crterios	Sub-criterios	Definición
	<p><i>salud previsto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Impacto social del tratamiento sobre la vida del paciente y cuidadores</i> • <i>Comienzo y duración del beneficio en salud</i> • <i>Sub-criterios para la medida específica de eficacia según área terapéutica</i> • <i>No presentar “pools” de datos</i> 	
Seguridad/ Tolerabilidad	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Porcentaje total de efectos adversos</i> • <i>Tipo (gravedad) de efectos adversos de grado 3 y 4</i> • <i>Frecuencia de los efectos adversos de grado 3 y 4</i> • <i>Porcentaje de individuos que tienen efectos adversos de grado 3 y 4</i> • <i>Porcentaje de pacientes que suspenden el tratamiento por efectos adversos</i> 	Capacidad del fármaco/tratamiento para producir una disminución en la gravedad y/o frecuencia de los efectos negativos en relación a las alternativas disponibles incluyendo el “standard of care” y tratamientos “off-label” (p.ej. que el fármaco tenga un mejor perfil de seguridad, que los efectos negativos sean manejables de forma clínica, entre otros).
Resultados reportados por el paciente (PROs)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mejora en la calidad de vida relacionada con la salud del paciente</i> • <i>Preferencia y satisfacción del paciente con las alternativas terapéuticas disponibles</i> • <i>Adherencia reportada por el paciente</i> • <i>Incluir cuestionarios sobre calidad de vida/consultar base de datos BiblioPRO</i> 	Capacidad del fármaco/tratamiento para producir cambios beneficiosos en los resultados percibidos por el paciente (PRO) en relación a los beneficios aportados por alternativas disponibles; también incluye comodidad para el paciente, mejoría/cambio en la sintomatología y preferencia en cuanto a las opciones terapéuticas disponibles.

CRITERIOS CUANTITATIVOS		
Crterios	Sub-criterios	Definición
Impacto terapéutico	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Trata los síntomas de la enfermedad</i> • <i>Modifica el curso de la enfermedad (detiene/ralentiza el progreso)</i> • <i>Cura o afecta la mortalidad</i> 	Trascendencia del beneficio clínico proporcionado por el fármaco/tratamiento propuesto a nivel de paciente (p.ej. alivio de síntomas, cambio de curso clínico, prolongación de la vida o curación). Acorde a esto se consideraría que un medicamento que trata los síntomas de una enfermedad tendría menos impacto terapéutico que uno que cure la enfermedad. No se debe valorar la magnitud del efecto terapéutico sino la trascendencia clínica del mismo
Coste del tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Coste neto del tratamiento (usar precio notificado)</i> • <i>Coste de adquisición</i> • <i>Coste de implementación/mantenimiento</i> 	Coste neto de cubrir el tratamiento (excluyendo otros gastos). Este coste representa el diferencial entre los gastos esperados para el tratamiento propuesto y los ahorros potenciales resultantes del reemplazo de otros tratamientos actualmente cubiertos por el Sistema de Salud. Limitado a costes del tratamiento (ej. Costes de adquisición, implementación y mantenimiento). En función del tratamiento puede ser expresado de diferentes maneras (coste anual por paciente, coste por ciclo de tratamiento, entre otros)
Costes no-médicos/ indirectos	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Impacto financiero sobre los pacientes y los cuidadores</i> • <i>Impacto sobre la productividad del paciente y de los cuidadores</i> • <i>Costes de los servicios sociales</i> 	Impacto de la intervención propuesta sobre los costes no médicos (excluyendo costes de la intervención) como los costes por invalidez, servicios sociales, pérdida de productividad, tiempo del cuidador, etc. Se ha de tener en cuenta también el impacto financiero sobre los cuidadores.
Calidad de la evidencia o Nivel de evidencia y Grado de recomendación	<ul style="list-style-type: none"> • <i>GRADE</i> • <i>Consensos de Expertos</i> • <i>Escala SIGN</i> • <i>Grado de Recomendación SIGN</i> 	<p>Grado en que la evidencia sobre la intervención propuesta es relevante para la toma de decisiones (en términos de población, estadio de la enfermedad, intervenciones comparativas, resultados entre otros).</p> <p>Lo ideal para medir la calidad de la evidencia sería un GRADE, pero en su ausencia se tiene en cuenta el nivel de evidencia, que es, la credibilidad y robustez de la evidencia clínica con respecto a los estándares científicos establecidos (p.ej.</p>

CRITERIOS CUANTITATIVOS		
Crterios	Sub-criterios	Definición
		<p>diseño del estudio). De este modo se incluye desde un Metaanálisis (Revisión Sistemática de Ensayos Clínicos Aleatorizados) hasta los Consensos de Expertos.</p> <p>En función del rigor científico del diseño de los estudios, pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales se establecen recomendaciones, por ejemplo, el grado de recomendación del SIGN⁴</p> <p>Así, por ejemplo, se recomienda grado A cuando al menos hay un meta-análisis, revisión sistemática o ensayo clínico aleatorizado calificado como 1++ en la escala del SIGN y es directamente aplicable a la población objeto, o cuando hay una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados o un cuerpo de evidencia consistente principalmente en estudios calificados como 1+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados.</p>

Tabla 14. Criterios contextuales del marco MCDA para la evaluación de MMHH

CRITERIOS CUALITATIVOS		
Criterio	Sub-criterio	Denificación
Criterios contextuales		
Directrices y ámbito del sistema sanitario a nivel nacional, regional y local		Alineación del fármaco/tratamiento con las directrices y prioridades del Sistema Sanitario. El objetivo del sistema sanitario es mantener su funcionamiento normal. La misión y el alcance del plan/sistema sanitario derivan de este principio.
Prioridad de acceso a la población	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Prioridades actuales del sistema sanitario (ej. discapacitados; estatus socioeconómicos bajos; grupos de edad específicos)</i> • <i>Poblaciones específicas (ej. etnias)</i> • <i>Poblaciones vulnerables</i> • <i>Áreas terapéuticas específicas</i> 	<p>Las sociedades y los responsables de la toma de decisiones definen prioridad para grupos determinados de pacientes que reflejan sus valores ético-morales. Estas consideraciones están conformes al principio de equidad, que consiste en aplicar un mismo trato a casos similares y un trato distinto a casos diferentes, y a menudo otorga prioridad a los que están peor (teoría de la justicia).</p> <p>Se debe tener en cuenta la prioridad de acceso entre las enfermedades raras</p>
Objetivos establecidos e intereses específicos	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Grupos de presión (internos y externos) a favor o en contra de la incorporación del tratamiento</i> • <i>Barreras del entorno</i> • <i>Conflictos de interés</i> • <i>Guías de Práctica Clínica</i> 	<p>Las presiones o barreras de las partes interesadas o individuos forman parte del contexto de las intervenciones sanitarias. Ser consciente de las presiones y los intereses en juego y cómo pueden afectar a la toma de decisiones ayuda a asegurar que las decisiones son imparciales</p>
Capacidad del sistema y uso adecuado del tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Requisitos de organización (ej. proceso, premisas, equipamiento)</i> • <i>Requisitos de formación</i> • <i>Requisitos legislativos</i> • <i>Requisitos de vigilancia</i> • <i>Riesgo de uso inapropiado</i> • <i>Limitaciones institucionales a la inclusión</i> 	<p>Capacidad del sistema sanitario para implementar el tratamiento y asegurar su uso apropiado según su estructura, organización, formación, legislación, barreras y riesgos de uso inadecuado. Estas consideraciones incluyen el análisis de los sistemas actuales y la estimación de si el tratamiento estudiado requiere de capacidades adicionales (nota: si están disponibles, los datos económicos correspondientes a estos aspectos pueden incluirse en la sección de criterios económicos del Core MCDA)</p>

CRITERIOS CUALITATIVOS		
criterio	Sub-criterio	Denificación
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Capacidad de llegar a toda la región, destino o población</i> 	
<p>Costes de oportunidad y asequibilidad</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Impacto Presupuestario</i> • <i>Costes de oportunidades para el paciente (recursos no considerados)</i> • <i>Costes de oportunidad para la población (recursos no considerados)</i> • <i>Asequibilidad, capacidad de adquisición</i> 	<p>Capacidad del sistema sanitario para asumir el coste que supone la incorporación del tratamiento. Los costes de oportunidad incluyen recursos o tratamientos existentes a que a los que se renuncia si se usa o reembolsa el medicamento en investigación. Esta consideración se ajusta al principio de eficiencia, el cual contempla maximizar el impacto sobre la salud para un nivel de recursos (la eficiencia se puede considerar a nivel de paciente y a nivel de sociedad)</p>

8. Bibliografía

1. European Commission. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions on Rare Disease: Europe's challenges. 2017.
2. Kole A, Faurisson F. The Voice of 12.000 Patients. Experiences and Expectations of Rare Disease Patients on Diagnosis and Care in Europe. *Heal* (San Fr. 2009;324.
3. Schieppati A, Henter J-I, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet*. 2008 Jun;371(9629):2039–41.
4. Orphanet: About orphan drugs.
5. Hughes-Wilson W, Palma A, Schuurman A, Simoens S. Paying for the Orphan Drug System: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments? Vol. 7, *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2012.
6. Gilibert-Perramon A, Torrent-Farnell J, Catalan A, Prat A, Fontanet M, Puig-Peiró R, et al. Drug Evaluation and Decision Making in Catalonia: Development and Validation of a Methodological Framework Based on Multi-Criteria Decision Analysis (McdA) for Orphan Drugs. *Int J Technol Assess Health Care*. 2017;33(01):111–20.
7. Romaniuk P, Ivanova Petrova G, Baran-Kooiker A, Czech M, Kooiker C. Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA) Models in Health Technology Assessment of Orphan Drugs—a Systematic Literature Review. Next Steps in Methodology Development? *Next Steps Methodol Dev Front Public Heal*. 2018;6:287.
8. Zozaya González N, Oliva J, Álvaro M, Vega H. El Análisis de Decisión Multi-Criterio en el ámbito sanitario Utilidad y limitaciones para la toma de decisiones.
9. Annemans L, Aymé S, Le Cam Y, Facey K, Gunther P, Nicod E, et al. Recommendations from the European Working Group for Value Assessment and Funding Processes in Rare Diseases (ORPH-VAL). *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):50.
10. Gómez DP, Marta D, Merino V, Ángel M, Mónica D, Riqué A. Evaluación y Financiación de. 2017;
11. Drummond MF, Drummond MF. Rarity and the cost-effectiveness ratio. 14(2).
12. Zozaya N, Villoro R, Hidalgo A, Sarria A. Criterios de financiación y reembolso de los medicamentos huérfanos [Internet]. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Economía y Competitividad. 2016. Available from: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=17/06/2016-16c31d38eb>
13. Paulden M, Stafinski T, Menon D, McCabe C, Paulden M, McCabe ÁC, et al. Value-Based Reimbursement Decisions for Orphan Drugs: A Scoping Review and Decision Framework. *Pharmacoeconomics*. 2015;33:255–69.
14. Goetghebeur MM, Wagner M, Khoury H, Levitt RJ, Erickson LJ, Rindress D. Bridging Health Technology Assessment (HTA) and Efficient Health Care Decision Making with

- Multicriteria Decision Analysis (MCDA). *Med Decis Mak.* 2012 Mar;32(2):376–88.
15. Thokala P, Duenas A. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Technology Assessment. 2012;
 16. Schey C, Krabbe PFM, Postma MJ, Connolly MP. Multi-criteria decision analysis (MCDA): testing a proposed MCDA framework for orphan drugs.
 17. Jimenez A, Ais A, Acuña L, González M, Paco N, Gil A. Determining The Value of Selexipag For The Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) In Spain By Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA). *Value Heal.* 2017;20(9):A570.
 18. Badia X, Chugani D, Abad MR, Arias P, Guillén-Navarro E, Jarque I, et al. Development and validation of an MCDA framework for evaluation and decision-making of orphan drugs in Spain. Vol. 7, *Expert Opinion on Orphan Drugs*. Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 363–72.
 19. Angelis A, Kanavos P. Value-Based Assessment of New Medical Technologies: Towards a Robust Methodological Framework for the Application of Multiple Criteria Decision Analysis in the Context of Health Technology Assessment. *Pharmacoeconomics.* 2016;34(5):435–46.
 20. *Evidem Framework. Concept and Definitions.* 2018;
 21. Wagner M, Khoury H, Willet J, Rindress D, Goetghebeur M. Can the EVIDEM Framework Tackle Issues Raised by Evaluating Treatments for Rare Diseases: Analysis of Issues and Policies, and Context-Specific Adaptation. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2016 Mar 7 [cited 2018 Nov 6];34(3):285–301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26547306>.
 22. Tricco AC, Antony J, Zarin W, Strifler L, Ghassemi M, Ivory J, et al. A scoping review of rapid review methods. *BMC Med* [Internet]. 2015 Dec 16 [cited 2018 Oct 31];13(1):224. Available from: <http://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-015-0465-6>.