

Herramientas bayesianas para las decisiones económicas en la comparación de tecnologías. El caso del análisis coste–efectividad con datos clínicos[★].

(PONENCIA)

FJ Vázquez–Polo y MA Negrín Hernández

Dpto. de Métodos Cuantitativos en Economía y Gestión. Universidad de Las Palmas de G.C.
Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales. Campus de Tafira.
35017 Las Palmas de Gran Canaria, España.
[\[polo or mnegrin\]@empresariales.ulpgc.es](mailto:[polo or mnegrin]@empresariales.ulpgc.es)
Phone: +34 (9) 28 45 18 00 Fax: +34 (9) 28 45 82 25

[★]Investigación parcialmente financiada por las becas de DGUI (Dirección General de Universidades e Investigación, Gobierno de Canarias, Proyecto PI2000/061) y MCyT (Ministerio de Ciencia y Tecnología, España, Proyecto BEC2001/3774).

HERRAMIENTAS BAYESIANAS PARA LAS DECISIONES ECONÓMICAS EN LA COMPARACIÓN DE TECNOLOGÍAS. EL CASO DEL ANÁLISIS COSTE–EFECTIVIDAD CON DATOS CLÍNICOS.

Abstract

La comparación entre tratamientos en pruebas clínicas aplicando técnicas estadísticas ha sido ampliamente desarrollada en la literatura médica. Sin embargo, son pocos los trabajos que incluyen las características de los individuos en el análisis con el objeto de evitar que las posibles diferencias muestrales entre los pacientes que reciben uno u otro tratamiento se vean reflejadas en las medidas de toma de decisión, como son el ratio coste–efectividad incremental, el beneficio neto o la curva de aceptabilidad coste–efectividad.

En este trabajo compararemos dos tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA) en pacientes asintomáticos infectados por el VIH. Para ello emplearemos el análisis bayesiano aplicando modelos alternativos para los casos en los que la medida de eficacia venga definida a través de una variable continua (reducción de la escala visual analógica, EVA) o a través de una variable discreta dicotómica (reducción de la carga viral a niveles indetectables).

KEY WORDS: *Análisis Bayesiano, Coste–Efectividad, Economía de la Salud, Gibbs Sampling, Markov Chain Monte Carlo (MCMC), Modelos Discretos.*

1 Introducción

La Economía de la Salud es uno de los terrenos de investigación que están creciendo más rápidamente en los últimos años. En este ámbito, una de las mayores preocupaciones de los investigadores es la comparación entre tratamientos a partir de datos de pruebas clínicas. Es evidente que la medición de la efectividad de los distintos tratamientos no es suficiente para tomar decisiones. Es necesario la introducción de los costes, así como de alguna medida que los relacione y permita la comparación.

La aproximación frecuentista ha sido la más empleada para la comparación entre tratamientos (Van Hout *et al.*, (1994); Wakker and Klaassen, (1995); Willan and O'Brien, (1996); Laska *et al.*, (1997); Tambour *et al.*, (1998); Stinnett and Mulahy, (1998)). Spiegelhalter *et al.* (1994) proponen la aplicación de las técnicas bayesianas a las pruebas clínicas. 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 ya que es de 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 rica literatura en métodos Bayesianos, entre los que destaca los textos de Berry (1996), Box and Tiao (1973) and Gelman *et al.* (1995).

Briggs (1999) define, sin detalles técnicos ni datos, la aproximación bayesiana del Análisis Coste-Efectividad (CEA). Uno de los primeros trabajos que presentan un análisis explícito haciendo uso de información a priori y demostrando el valor de tal información es el realizado por O'Hagan *et al.* (2000). Dicho trabajo está realizado bajo el supuesto de normalidad en coste y efectividad. En un trabajo posterior, O'Hagan and Stevens (2001), rompen dicho supuesto y proponen un marco general de aplicación.

Stevens and O'Hagan (2001) realizan una interesante comparación entre la metodología clásica y bayesiana, aplicada a análisis Coste-Efectividad. 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, los parámetros de interés no se suponen variables aleatorias, de hecho, se trata de cantidades fijas y desconocidas, por lo que no tienen distribuciones de probabilidad asociadas, lo que impide el cálculo de probabilidades para distintos valores del parámetro. Esta es una de las principales diferencias entre la inferencia clásica y bayesiana. En la metodología Bayesiana, los parámetros se suponen variables aleatorias, con distribuciones de probabilidad asociadas.

La gran mayoría de los trabajos realizados hasta el momento se limitan a comparar los resultados de efectividad y costes de los distintos tratamientos a analizar. Este tipo de análisis supone que las muestras de pacientes sometidos a uno u otro tratamiento tienen características similares y, en consecuencia, los diferentes resultados vendrían explicados por el tratamiento aplicado. En este trabajo pondremos en duda este supuesto. Para obtener el verdadero efecto el tipo de tratamiento

empleado tiene sobre los costes y la efectividad definiremos un modelo de regresión en el que incluiremos otras variables explicativas, como la edad, el sexo o el periodo en meses que el paciente ha sufrido la enfermedad hasta el momento de la prueba clínica.

En ocasiones la efectividad no es medida de forma cuantitativa, sino que se mide de forma discreta en función de si se ha logrado o no el objetivo. Desarrollaremos por tanto dos modelos de regresión alternativos, un modelo de regresión lineal múltiple para el caso en el que la efectividad venga medida a partir de una variable continua; y un modelo de elección discreta logit cuando la efectividad venga definida por una variable categórica.

La medida prevalente para la comparación coste-efectividad de tratamientos es el ratio coste-efectividad incremental (ICER), definido por

$$ICER = \frac{\gamma_1 - \gamma_0}{\mu_1 - \mu_0}, \quad (1)$$

donde γ_i y μ_i son los costes y efectividades medias para el tratamiento i (1 ó 0), respectivamente. La estimación del ICER podrían obtenerse como

$$\widehat{ICER} = \frac{\bar{C}_1 - \bar{C}_0}{\bar{E}_1 - \bar{E}_0} = \frac{\Delta \bar{C}}{\Delta \bar{E}}, \quad (2)$$

donde \bar{C}_i y \bar{E}_i son el coste y la efectividad media del tratamiento i .

Como una alternativa al ICER se propone el beneficio neto (Heitjan *et al.*, (1999); Mullahy and Stinnett, (1998)). El beneficio neto (NB), también denominado beneficio neto incremental (INB) del tratamiento 1 frente al tratamiento 0 viene definido como

$$NB(R_c) = R_c \cdot (\mu_1 - \mu_0) - (\gamma_1 - \gamma_0) = R_c \cdot (\Delta\mu) - (\Delta\gamma), \quad (3)$$

El valor R_c (Briggs, 1999) es interpretado por O'Hagan and Stevens (2001) como el valor que están dispuestos a pagar los decisores por incrementar la efectividad de un paciente en una unidad. Así, analizar si el tratamiento 1 es más coste-efectivo que el tratamiento 0 es equivalente a estudiar cuándo el $NB(R_c)$ es positivo. En la práctica no es sencillo para el decisor fijar un único R_c , dependiendo de las restricciones presupuestarias podrá fijar un cierto intervalo de posibilidades. Por tanto, el interés se centra en la probabilidad de que el $NB(R_c)$ sea positivo para un rango de valores R_c

$$\text{Prob}[NB(R_c) > 0] \quad (4)$$

Cuando la probabilidad anterior es representada gráficamente en función de R_c obtenemos la curva de aceptabilidad coste–efectividad (CEAC). La interpretación de las curvas de aceptabilidad coste–efectividad únicamente en términos de probabilidad es posible cuando se adopta la aproximación bayesiana (Briggs, 1999).

En definitiva, en este trabajo desarrollamos el análisis coste–efectividad bayesiano incorporando las características individuales de los pacientes como explicativas de los costes y de la eficacia. La Sección 2 muestra el modelo de regresión para el caso en el que la efectividad venga medida de forma cuantitativa. Sin embargo, en ocasiones la efectividad viene medida a partir de variables binarias. En esa ocasión el modelo de regresión propuesto es el modelo logit, sección 3. Con objeto de validar los modelos propuestos, en la sección 4 se realiza una aplicación práctica de los mismos a partir de una prueba clínica para el tratamiento de pacientes infectados con VIH. La sección 5 contiene las conclusiones y posibles líneas futuras.

2 Análisis coste–efectividad con medidas de efectividad cuantitativa

Dada una muestra de N individuos que han participado en una determinada prueba clínica, conocemos los datos de efectividad (E_i) y coste (C_i) para cada uno de dichos individuos, $i = 1 \dots N$. Estos N pacientes han seguido dos tipos de tratamientos distintos, el tratamiento control y el nuevo tratamiento.

Inicialmente asumimos que el resultado en términos de coste y eficacia no sólo viene determinado por el tipo de tratamiento, sino que debemos considerar una serie de posibles covariables como pueden ser la edad, el estado inicial de paciente u otras características en función del tipo de prueba clínica que estemos analizando.

Tratamos, por tanto, de explicar el valor obtenido como medida de efectividad y de costes, como una combinación lineal de las k covariables consideradas. Además incluiremos un término de perturbación (u_i ó v_i) que se supone Gaussiano, independiente e idénticamente distribuido (i.i.d.),

con media 0 y varianza σ_1^2 y σ_2^2 respectivamente.

$$E_i = \beta_0 + \beta_1 \cdot X_{1,i} + \beta_2 \cdot X_{2,i} + \dots + \beta_k \cdot X_{k,i} + \beta_T \cdot X_{T,i} + u_i \quad (5)$$

$$C_i = \delta_0 + \delta_1 \cdot Y_{1,i} + \delta_2 \cdot Y_{2,i} + \dots + \delta_k \cdot Y_{k,i} + \delta_T \cdot Y_{T,i} + v_i \quad (6)$$

donde los vectores $\beta = (\beta_0, \beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k, \beta_T)'$, $\delta = (\delta_0, \delta_1, \delta_2, \dots, \delta_k, \delta_T)'$, $\tau_1 = 1/\sigma_1^2$ y $\tau_2 = 1/\sigma_2^2$ son los parámetros del modelo.

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 aporten explicación. En nuestro caso supondremos que las k covariables aportan explicación tanto a los coste como a la efectividad.

La aproximación a la estimación de los parámetros comienza por la determinación de la función de verosimilitud, tanto para la efectividad, $\ell_e(E|\beta, \tau_1)$, como para los costes, $\ell_c(C|\delta, \tau_2)$. Bajo el supuesto de normalidad en coste y efectividad, las funciones de verosimilitud tendrían las siguientes expresiones:

$$\ell(E, C|\beta, \delta, \tau_1, \tau_2) = \ell_e(E|\beta, \tau_1) \cdot \ell_c(C|\delta, \tau_2), \quad (7)$$

donde

$$\ell_e(E|\beta, \tau_1) \propto \tau_1^{\frac{N}{2}} \exp \left\{ -\frac{\tau_1}{2} \sum_{i=1}^N (E_i - X_i' \cdot \beta)^2 \right\},$$

y

$$\ell_c(C|\delta, \tau_2) \propto \tau_2^{\frac{N}{2}} \exp \left\{ -\frac{\tau_2}{2} \sum_{i=1}^N (C_i - X_i' \cdot \delta)^2 \right\}.$$

Asumiendo el modelo (5)–(6) bajo un punto de vista bayesiano, debemos especificar la distribución a priori simultánea para los $2 \cdot k + 2$ parámetros del modelo. La distribución a priori representa la información del experto sobre los parámetros del modelo antes de que los datos muestrales sean analizados. La distribución a priori condicional–conjugada permitirá la incorporación de la información inicial de forma flexible. La ecuación (7) sugiere la distribución condicional–conjugada normal-gamma para la a priori, es decir, distribución normal para los vectores β y δ y distribución gamma para los parámetros τ_1 y τ_2 .

$$\pi(\beta, \tau_1) = \pi_{e,1}(\beta|\tau_1) \cdot \pi_{e,2}(\tau_1), \quad (8)$$

$$\pi(\delta, \tau_2) = \pi_{c,1}(\delta|\tau_2) \cdot \pi_{c,2}(\tau_2), \quad (9)$$

donde,

$$\pi_{e,1}(\beta|\tau_1) \sim \mathcal{N}(\beta^0, V_1^{-1}), \quad \text{y} \quad \pi_{c,1}(\delta|\tau_2) \sim \mathcal{N}(\delta^0, V_2^{-1}),$$

y,

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

Las iniciales \mathcal{N} y \mathcal{G} denotan la distribución normal y gamma respectivamente, y los parámetros β^0 , V_1^{-1} , δ^0 , V_2^{-1} , a_1 , b_1 , a_2 y b_2 que determinan la distribución a priori son especificados por el experto del análisis. Así, el proceso de elicitación juega un papel importante, modelizando la evidencia empírica o histórica existente en la distribución a priori.

La distribución a posteriori conjunta de los parámetros $(\beta, \delta, \tau_1, \tau_2)$, dados los datos (E,C), pueden ser calculados de las ecuaciones (7)–(9) usando el teorema de Bayes. La estructura condicional-conjugada de la distribución a priori nos permite obtener la distribución a posteriori conjunta.

$$\pi(\beta, \tau_1|E) \propto \tau_1^{\frac{N+k+2a_1}{2}-1} \exp \left\{ -\tau_1 D_1 - \frac{\tau_1}{2} (\beta - \beta_b)' P_1^{-1} (\beta - \beta_b) \right\}, \quad (10)$$

$$\pi(\delta, \tau_2|C) \propto \tau_2^{\frac{N+k+2a_2}{2}-1} \exp \left\{ -\tau_2 D_2 - \frac{\tau_2}{2} (\delta - \delta_b)' P_2^{-1} (\delta - \delta_b) \right\}, \quad (11)$$

donde

$$\begin{aligned} \beta_b &= (X'X + V_1^{-1})^{-1} (X'E + V_1^{-1}\beta_0), \\ \delta_b &= (X'X + V_2^{-1})^{-1} (X'C + V_2^{-1}\delta_0), \\ P_1^{-1} &= (X'X + V_1^{-1}), \quad P_2^{-1} = (X'X + V_2^{-1}), \end{aligned}$$

y

$$\begin{aligned} D_1 &= b_1 + \frac{1}{2} \left\{ (E'E + \beta_0' V_1^{-1} \beta_0) - (X'E + V_1^{-1} \beta_0)' (X'X + V_1^{-1})^{-1} (X'E + V_1^{-1} \beta_0) \right\}, \\ D_2 &= b_2 + \frac{1}{2} \left\{ (C'C + \delta_0' V_2^{-1} \delta_0) - (X'C + V_2^{-1} \delta_0)' (X'X + V_2^{-1})^{-1} (X'C + V_2^{-1} \delta_0) \right\}. \end{aligned}$$

Las 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 Markov Chain Monte Carlo (MCMC) (Tweedie, (1998); Gelman *et al.*, (1995); Geman and Geman, (1984); Gilks *et al.*, (1996)), cuyos pasos se describen brevemente a continuación. Como ejemplo ilustrativo consideramos únicamente la efectividad:

1. Asignar valores iniciales para los parámetros $\beta^{(0)}$ y $\tau_1^{(0)}$.
2. Obtener una nueva observación $\beta^{(1)}$ a partir de la distribución condicionada de $\beta : \beta^{(1)} \sim f(\beta|\tau_1^{(0)}, E)$
3. Obtener una nueva observación $\tau_1^{(1)}$ a partir de la distribución condicionada de $\tau_1 : \tau_1^{(1)} \sim f(\tau_1|\beta^{(1)}, E)$
4. Detener el proceso si se ha alcanzado la convergencia de la cadena de Markov. En otro caso volver al paso 2, obtener una nueva observación $\beta^{(2)}$ a partir de la distribución condicionada de $\beta : \beta^{(2)} \sim f(\beta|\tau_1^{(1)}, E)$ y continuar el proceso.

Uno de los k factores o covariables considerados en el modelo hace referencia al tipo de tratamiento recibido. El tipo de tratamiento aplicado se definirá a través de una variable dicotómica que tomará valor 0 para el *tratamiento control* y valor 1 en el caso de que el tratamiento seguido haya sido el *nuevo tratamiento*. El coeficiente que acompañe a dicha variable tratamiento en la regresión de la efectividad (β_T) puede ser interpretado como el incremento medio 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 δ_T .

Una vez estimados el coste y la efectividad incremental podemos calcular el ratio coste–efectividad incremental estimado como el cociente de los mismos. Otra medida útil para el decisor es el denominado beneficio neto (NB). A partir de la distribución a posteriori simulada por métodos MCMC obtenemos el beneficio neto esperado como:

$$\hat{E} [NB(R_c)] = \frac{1}{H} \sum_{h=1}^H \left(R_c \cdot \beta_T^{(h)} - \delta_T^{(h)} \right) \quad (12)$$

donde H es el tamaño de la simulación generada.

La curva de aceptabilidad coste–efectividad a posteriori recoge la probabilidad de que el beneficio neto tome valores positivos, es decir, la probabilidad a posteriori de que el nuevo tratamiento sea preferido, en términos de coste–efectividad, al control para cada uno de los R_c considerados.

$$Q(R_c) = \text{Prob}(NB(R_c) > 0 | E, C) \quad (13)$$

3 Análisis coste–efectividad con medidas de eficacia discreta

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

Supongamos N variables aleatorias binarias e independientes Y_1, \dots, Y_N observadas, donde Y_i sigue una distribución Bernoulli con probabilidad p_i de que ocurra el suceso. 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 como $p_i = \mathcal{H}(X_i' \beta)$, $i = 1, \dots, N$, donde β es un vector de parámetros desconocidos de dimensión $k \times 1$, y $X_i = (1, X_{1,i}, X_{2,i}, \dots, X_{k,i})'$ es el vector de covariables conocidas. 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), Nelder and McCullagh (1989), Maddala (1983) y McFadden (1974). A continuación presentamos la aplicación a los estudios coste–efectividad de los modelos logit, preferido al modelo probit por la interpretación de sus coeficientes.

Tomamos una muestra de N individuos que han participado en una determinada prueba clínica con dos tratamientos alternativos, conocidos los (E_i) y del coste (C_i) para cada uno de ellos, $i = 1, \dots, N$.

En esta ocasión la efectividad es medida a través de una variable dicotómica que tomará valor 1 si ha ocurrido un determinado acontecimiento positivo o valor 0 en caso contrario. Los costes se supondrán normales (ver sección anterior).

$$E_i \sim Be(p_i) \quad (14)$$

$$C_i \sim \mathcal{N}(\mu_i^c, \tau_2) \quad (15)$$

siendo

$$p_i = \frac{e^{X_i' \cdot \beta}}{1 + e^{X_i' \cdot \beta}} \quad \text{y} \quad \mu_i^c = X_i' \cdot \delta$$

Como comentamos en el apartado anterior las variables explicativas no necesariamente serán las mismas para la función de efectividad y costes. Del modelo anterior podremos eliminar aquellas covariables que no aporten explicación al modelo.

La función de verosimilitud de los costes y de la efectividad serán las siguientes:

$$\ell_e(E|\beta) = \prod_{i=1}^N p_i^{E_i} (1 - p_i)^{1-E_i} = \prod_{i=1}^N \left(\frac{\exp[X_i' \cdot \beta]}{1 + \exp[X_i' \cdot \beta]} \right)^{E_i} \left(1 - \frac{\exp[X_i' \cdot \beta]}{1 + \exp[X_i' \cdot \beta]} \right)^{1-E_i} \quad (16)$$

$$\ell_c(C|\delta, \tau_2) \propto \tau_2^{\frac{N}{2}} \exp \left[-\frac{\tau_2}{2} (C - X'\delta)'(C - X'\delta) \right] \quad (17)$$

Debido a la propiedad de conjugación del modelo normal-gamma, éste será el supuesto en la distribución a priori de los costes. Para el caso de la efectividad se considera la distribución a priori normal multivariante para los parámetros β .

$$\pi(\beta, \tau_1) \sim \mathcal{N}(\beta^0, V_1^{-1}) \quad (18)$$

$$\pi(\delta, \tau_2) = \pi_{c,1}(\delta|\tau_2) \cdot \pi_{c,2}(\tau_2), \quad (19)$$

donde,

$$\pi_{c,1}(\delta|\tau_2) \sim \mathcal{N}(\delta^0, V_2^{-1}), \quad \text{y} \quad \pi_{c,2}(\tau_2) \sim \mathcal{G}(a_2, b_2),$$

La estimación del modelo de respuesta binario anterior se realiza usando Gibbs-Sampling (Carlin and Polson (1992), Albert and Chib (1993), Bradley and Chib (1995)). Asimismo, las densidades condicionadas $\pi(\delta|\tau_2, X)$ y $\pi(\tau_2|\delta, X)$ también tienen una forma idónea para introducir el algoritmo Gibbs-Sampling (ver sección anterior).

Siendo X_T la variable que recoge el tipo de tratamiento al que ha sido sometido el paciente, obtendremos el coste incremental a través de la distribución a posteriori del coeficiente correspondiente a dicha variable, δ_T . En cuanto a la eficacia del tratamiento, la medida usualmente empleada para comparar las probabilidades de éxito entre dos categorías de una variable cualitativa es el denominado *Riesgo Relativo*, también llamado *Odd Ratio*. Su principal ventaja es que no depende del resto de características del individuo. Así, cuando comparamos dos categorías de cierta variable dicotómica $(0, 1)$, que en nuestro ejemplo indicarían el tipo de tratamiento aplicado, el riesgo relativo 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:

$$RR = \frac{\frac{p_i^1}{1 - p_i^1}}{\frac{p_i^0}{1 - p_i^0}} = \exp(\beta_T) \quad (20)$$

siendo

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

El valor esperado del riesgo relativo se obtendrá a partir de los valores simulados a posteriori de β_T obtenidos por las técnicas MCMC.

$$\hat{E}(RR) = \frac{1}{H} \sum_{h=1}^H \exp(\beta_T^{(h)}) \quad (21)$$

La interpretación del riesgo relativo varía en relación al incremento de efectividad. En este caso, valores mayores que 1 señalarían preferencia por el tratamiento nuevo ya que la probabilidad relativa de mejora es mayor que para el caso control.

Asimismo, es posible la construcción del beneficio neto (NB). La diferencia radicaría en la interpretación del valor arbitrario que denominaremos RR_c . La definición aplicada en el apartado

anterior, incremento del coste que está dispuesto a asumir el decisor por incrementar la efectividad en una unidad, deberá ser reinterpretada en términos de coste que se está dispuesto a asumir por incrementar en una unidad en riesgo relativo entre tratamientos. La esperanza del beneficio neto se clacula de la siguiente forma:

$$\hat{E}(NB) = \frac{1}{H} \sum_{h=1}^H RR_c \cdot RR^{(h)} - \delta_T^{(h)} \quad (22)$$

Análogamente, podremos construir la curva de aceptabilidad coste–efectividad a posteriori definida como la probabilidad de que el beneficio neto tome valores positivos para cada uno de los RR_c considerados:

$$Q(R_c) = Prob[NB(RR_c) > 0|E, C] \quad (23)$$

4 Aplicación práctica

En esta sección describimos la implementación de los modelos desarrollados en los apartados anteriores utilizando datos de una prueba clínica real. Los datos han sido obtenidos a partir de una prueba clínica en la que se comparan varias pautas de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes asintomáticos infectados por el VIH (Pinto *et al.* (2000)).

En dicho estudio se empleó el método del estudio observacional en condiciones de práctica clínica para una cohorte de pacientes asintomáticos infectados por el VIH y tratados con dos inhibidores de la transcriptasa inversa. Al inicio del estudio se recogieron datos tanto de los costes directos (coste 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 (CVRS), utilizando el EuroQol-5D.

El EuroQol-5D es un instrumento de medida de la calidad de vida que consta de cinco preguntas que exploran cinco dimensiones de la calidad de vida en relación con la salud y de una escala analógica visual (EVA), para la autoevaluación del estado de salud (Brooks (1996)).

En este ejercicio compararemos dos pautas de tratamiento triple, la primera en la que se

combinan los fármacos estavudina (d4T), lamivudina (3TC) e indinavir (IND); y una segunda pauta de tratamiento que combina estavudina (d4T), didanosina (ddl) e indinavir (IND). Se emplearon dos medidas alternativas de efectividad. La primera medida fue la mejora en la calidad de vida del paciente, obtenido a partir del incremento que se producía en la escala visual analógica (EVA). 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 paciente debe marcar el punto en la escala que cree que se aplica a su estado salud.

La segunda medida de eficacia considerada fue el porcentaje de pacientes que, al final del tratamiento, tienen valores indetectables de carga viral. Por tanto, la eficacia sólo podría tomar dos posible valores, valor 1 si el paciente alcanza niveles indetectables de carga viral, o valor 0 en caso contrario.

En cuanto a los coste, únicamente se consideraron los costes directos de tratamiento de pacientes que den lugar a consumo de servicios sanitarios, valoradas en euros. En este caso únicamente se conocían los costes totales agregados para cada tratamiento por lo que fue necesario emplear técnicas de simulación para asignar estos costes totales a cada paciente. Para cada uno de los tratamientos comparados, la simulación de los costes se obtuvo a partir de las expresiones:

$$\left(\mathcal{N}(10^6, 2 \cdot 10^5) + \mathcal{N}(20, 2.52) \cdot edad + \mathcal{N}(300, 25) \cdot Ecc1 + \mathcal{N}(3, 0.3) \cdot Ecc2 \right) \cdot 1.15 \quad (24)$$

$$(\mathcal{N}(10^6, 2 \cdot 10^5) + \mathcal{N}(20, 2.52) \cdot edad + \mathcal{N}(300, 25) \cdot Ecc1 + \mathcal{N}(3, 0.3) \cdot Ecc2 + \mathcal{N}(3700, 1100)) \cdot 1.15 \quad (25)$$

La tabla 1 proporciona los estadísticos resumen de los datos. El tratamiento d4T + ddl + IND es más costoso que el tratamiento d4T + 3TC + IND en media en 185.22 euros. Si utilizamos como medida de eficacia la variación en la EVA, el tratamiento d4T + ddl + IND es más efectivo ya que, por término medio, los pacientes que recibieron este tratamiento aumentaron su calidad de vida en 5.04 unidades, mientras que para los pacientes que recibieron el tratamiento d4T + 3TC + IND únicamente aumentaron la EVA en 4.67 unidades. Sin embargo, si utilizamos como medida de la eficacia el porcentaje de pacientes que redujeron su carga viral a niveles indetectables, éste es mayor para el grupo de pacientes del tratamiento d4T + 3TC + IND (79%) que para el grupo de pacientes que recibieron el tratamiento alternativo (75%).

Tabla 1: Sumarios a posteriori e intervalo de credibilidad simétricos al 95%.

	Media	Desviación Típica	95% IC
β_0	1.688	4.278	(-6.665, 10.03)
β_1	0.04204	0.1107	(-0.1747, 0.2585)
β_2	-0.7231	1.803	(-4.25, 2.812)
β_3	2.869	1.808	(-0.6968, 6.393)
β_4	9.892	2.694	(4.574, 15.21)
β_5	-0.00244	0.02045	(-0.04263, 0.03804)
β_T	0.5766	1.805	(-2.983, 4.101)
δ_0	2052.0	288.3	(1483.0, 2609)
δ_1	124.6	8.743	(107.6, 141.9)
δ_2	151.0	170.0	(-179.7, 488.1)
δ_3	404.4	171.3	(65.86, 740.8)
δ_4	205.3	221.1	(-225.5, 639.6)
δ_5	5.435	2.294	(0.9733, 9.936)
δ_T	388.4	171.6	(51.68, 727.0)

4.1 Eficacia cuantitativa

En este apartado realizaremos la comparación entre los tratamientos alternativos (d4T + 3TC + IND) y (d4T + ddl + IND) empleando como medida de eficacia de cada tratamiento el aumento en la EVA para cada paciente consultado. Para ello definimos un modelo de regresión lineal en el que se tratan de explicar los resultados finales en efectividad y costes a partir del tratamiento empleado, así como de otras covariables que definan las características individuales del paciente y la situación clínica en la que se encontraba en el momento de la prueba clínica.

En esta aplicación práctica hemos incluido como posibles variables explicativas del modelo, la edad, el sexo (tomaría valor 0 si el paciente es hombre, y valor 1 en caso de ser mujer), la existencia de enfermedades concomitantes (las variables empleadas han sido *Ecc1* que toma valor 1 si se observa una enfermedad concomitante y cero en el resto de los casos; y *Ecc2* que toma valor 1 si existen dos o más enfermedades concomitantes y cero en el resto de los casos. Las enfermedades concomitantes que se estudiaron fueron la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares, las alergias, el asma, la diabetes, alteraciones astointestinales, 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 someterse a 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 los costes, para el paciente *i*-ésimo es

$$E_i = \beta_0 + \beta_1 \cdot edad_i + \beta_2 \cdot sexo + \beta_3 \cdot Ecc1_i + \beta_4 Ecc2_i + \beta_5 \cdot inicio_i + \beta_T \cdot trat_i + u_i \quad (26)$$

$$C_i = \delta_0 + \delta_1 \cdot edad_i + \delta_2 \cdot sexo + \delta_3 \cdot Ecc1_i + \delta_4 Ecc2_i + \delta_5 \cdot inicio_i + \delta_T \cdot trat_i + v_i \quad (27)$$

Adoptamos distribuciones a priori de los parámetros de interés difusas o desinformativas, lo que supone que carecemos de cualquier información sobre los parámetros al inicio del experimento.

$$\begin{aligned} \pi(\beta|\tau_1) &\sim \mathcal{N}(\beta^0, V_1^{-1}) \quad \text{y} \quad \pi(\delta|\tau_2) \sim \mathcal{N}(\delta^0, V_2^{-1}) \\ \pi(\tau_1) &\sim \mathcal{G}(a_1, b_1) \quad \text{y} \quad \pi(\tau_2) \sim \mathcal{G}(a_2, b_2). \end{aligned}$$

donde $\beta^0 = (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0)'$, $\delta^0 = (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0)'$, $V_1 = diag(10^4, 10^4, 10^4, 10^4, 10^4, 10^4, 10^4)$, $V_2 = diag(10^4, 10^4, 10^4, 10^4, 10^4, 10^4, 10^4)$, y $a_1 = a_2 = \frac{1}{2}$, $b_1 = b_2 = 0$. Valores altos de las

Tabla 2: Sumarios a posteriori e intervalo de credibilidad simétricos al 95%.

	Media	Desviación Típica	95% IC
β_0	1.688	4.278	(-6.665, 10.03)
β_1	0.04204	0.1107	(-0.1747, 0.2585)
β_2	-0.7231	1.803	(-4.25, 2.812)
β_3	2.869	1.808	(-0.6968, 6.393)
β_4	9.892	2.694	(4.574, 15.21)
β_5	-0.00244	0.02045	(-0.04263, 0.03804)
β_T	0.5766	1.805	(-2.983, 4.101)
δ_0	2052.0	288.3	(1483.0, 2609)
δ_1	124.6	8.743	(107.6, 141.9)
δ_2	151.0	170.0	(-179.7, 488.1)
δ_3	404.4	171.3	(65.86, 740.8)
δ_4	205.3	221.1	(-225.5, 639.6)
δ_5	5.435	2.294	(0.9733, 9.936)
δ_T	388.4	171.6	(51.68, 727.0)

varianzas y $a_i = 0.5$ y $b_i = 0$ para la distribución Gamma hacen que la a priori tenga poco peso en los momentos a posteriori de los parámetros. La tabla 2 muestra algunos estadísticos resumen de la distribución a posteriori de los parámetros de interés.

Comenzaremos analizando el modelo correspondiente a la eficacia. El coeficiente correspondiente a la edad (β_1) no muestra significación estadística, lo que indica que la edad del paciente no repercute en los resultados finales de efectividad. El valor negativo de β_2 (coeficiente correspondiente al sexo) indica que el ser mujer implica valores peores de eficacia, aunque la inclusión del cero en el intervalo de credibilidad de dicho coeficiente no permite concluir que la diferencia entre sexos sea estadísticamente significativa. 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.

Por último, analizaremos el coeficiente β_T que indica el tratamiento recibido por el paciente. En este caso el coeficiente toma valor 0.5766 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 0.5766 unidades más que los pacientes que recibieron el tratamiento alternativo. Sin embargo, el intervalo de credibilidad al 95% toma tanto valores positivos como negativos por lo que no podemos afirmar que la diferencia en efectividad entre tratamientos sea estadísticamente significativa. Sin embargo, a partir de la distribución marginal a posteriori del coeficiente β_T sí podemos afirmar que existe una probabilidad del 62.67% de que el tratamiento (d4T + ddl + IND) sea más efectivo que el tratamiento (d4T + 3TC + IND).

En cuanto a los costes, únicamente no muestra significación estadística el sexo del paciente. En cambio, tanto la edad, la existencia de enfermedades concomitantes como los meses de enfermedad previos al tratamiento muestran un efecto positivo en los valores finales de costes. La diferencia entre tratamientos muestra, de forma significativa, que el tratamiento (d4T + ddl + IND) es más costoso que su alternativa en 388.4 euros por término medio, siendo la probabilidad de que dicho tratamiento sea más costoso que el anterior de un 98.805%. En las figuras 1 y 2 se pueden observar las distribuciones a posteriori marginales de cada uno de los coeficientes estimados.

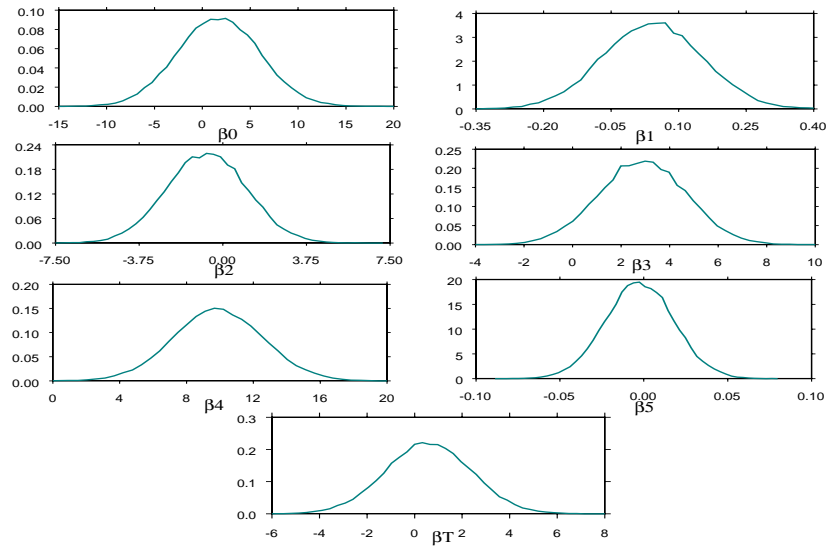


Figura 1: Distribución marginal a posteriori de las componentes del vector β (eficacia cuantitativa).

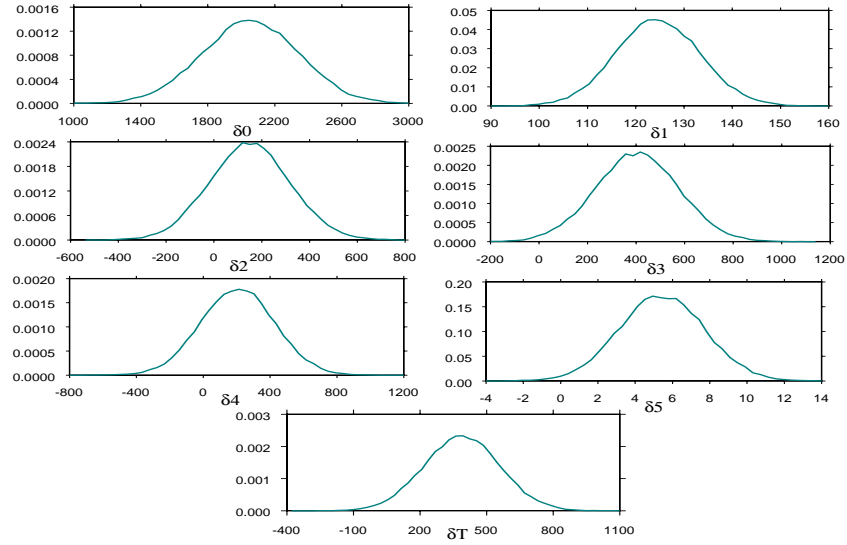


Figura 2: Distribución marginal a posteriori de las componentes del vector δ (eficacia cuantitativa).

El ratio coste–efectividad incremental (ICER) puede ser estimado como el cociente entre el costes y la efectividad incremental, estimados como δ_T y β_T . En nuestro ejemplo, el ICER estimado tomaría valor 673.6. Sin embargo, esta estimación puntual no señalaría la incertidumbre asociada a dicho parámetro. En la figura 3 de muestra la distribución a posteriori conjunta del coste y de la efectividad incremental.

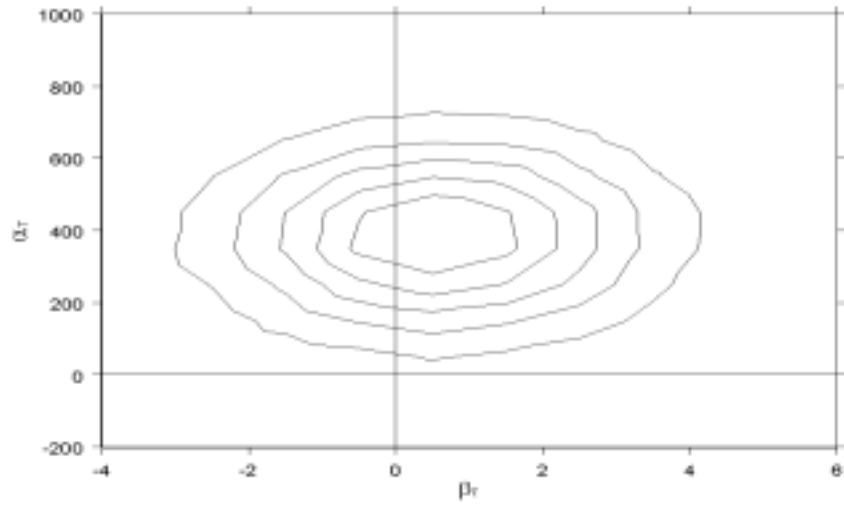


Figura 3: Distribución a posteriori conjunta del coste y de la efectividad incremental (eficacia cuantitativa).

Además del ICER podemos obtener el valor del beneficio neto esperado (NB). En la figura 4 se muestra la representación gráfica del NB estimado para cada posible valor del R_c , la curva de aceptabilidad coste-efectividad.

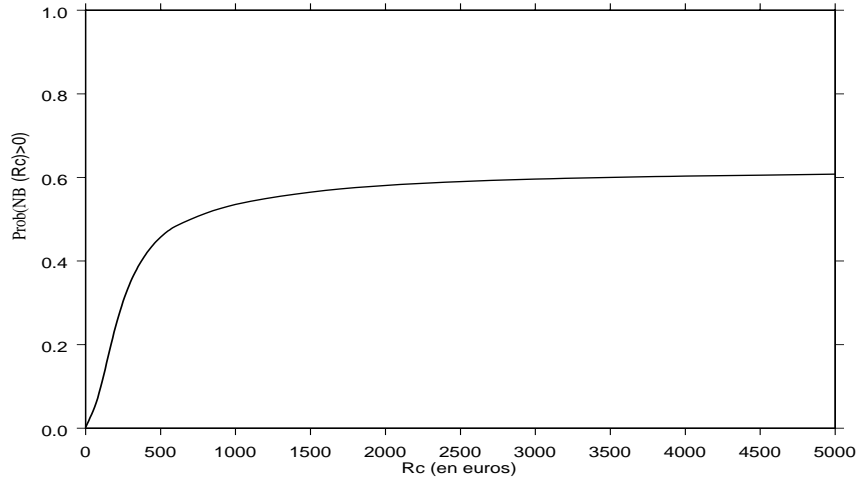


Figura 4: Curva de aceptabilidad coste-efectividad (eficacia cuantitativa).

4.2 Eficacia cualitativa

A continuación supondremos que la medida de eficacia empleada para la comparación de tratamientos es el porcentaje de pacientes que, para un tratamiento dado, alcanzan niveles de carga viral indetectable. Al final del tratamiento se mide la carga viral que presenta cada paciente y, si la misma está por debajo de un cierto nivel fijado previamente, consideramos que se ha obtenido un resultado positivo y la medida de eficacia toma valor 1 ($E_i=1$). En caso contrario asignaremos valor 0 de efectividad al paciente.

El valor de la eficacia para cada paciente dependerá de una serie de factores individuales, así como del tipo de tratamiento empleado. Con el objetivo de conocer el efecto final del tipo de tratamiento en el valor de la efectividad de cada paciente implementaremos un modelo de elección binario *logit*, en el que incluiremos como variables independientes las mismas del apartado anterior, es decir, la edad, el sexo, la existencia o no de enfermedades concomitantes, los meses que el paciente lleva enfermo hasta el inicio del tratamiento y, por último el tipo de tratamiento empleado.

Como se aprecia en la tabla 1, la proporción de pacientes que alcanzan niveles indetectables de carga viral es del 79% para el tratamiento (d4T + 3TC + IND) y del 75% para el tratamiento (d4T

+ ddl + IND). A continuación aplicamos el modelo de regresión logit especificado en la sección 3, que nos permitirá observar si las diferencias existentes entre tratamientos es debido al tratamiento en sí o a las diferencias entre las muestras de cada grupo de tratamiento.

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 desinformación, los parámetros que definen las distribuciones a priori tomarán los siguientes valores:

$$\begin{aligned}\beta^0 &= (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \quad \text{y} \quad \delta^0 = (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \\ V_1 &= \text{diag} \left(10^4, 10^4, 10^4, 10^4, 10^4, 10^4, 10^4 \right) \quad V_2 = \text{diag} \left(10^4, 10^4, 10^4, 10^4, 10^4, 10^4, 10^4 \right) \\ a_2 &= 0.5 \quad \text{y} \quad b_2 = 0\end{aligned}$$

La tabla 3 muestra algunos momentos a posteriori de los parámetros estimados a través de las técnicas de simulación MCMC.

Los coeficientes β correspondientes a la regresión logística de la efectividad no pueden ser interpretados de forma directa como los del modelo de regresión lineal de los coste. Sin embargo, si podemos observar el signo estimado de los mismos y su significación estadística. El signo del coeficiente correspondiente a la edad (β_1) indica el efecto negativo que tiene la edad en el resultado final de efectividad, aunque no muestra significación estadística. Lo mismo ocurre con la existencia de enfermedades concomitantes o los meses de enfermedad previas al tratamiento. El sexo sí se muestra relevante en la explicación de la efectividad. La media del coeficiente β_2 es de -0.9159 lo que indica que ser mujer disminuye las probabiildades de alcanzar niveles de carga viral indetectable. La medida usualmente empleada para la comparación de categorías en los modelos de elección discreta logit es el riesgo relativo que, para la variable sexo, se obtiene como el cociente de probabilidades relativas éxito–fracaso entre mujeres y hombre. En esta ocasión el riesgo relativo ($\exp(\beta_2)$) toma valor 0.40 lo que indica que una mujer tiene, en media, en riesgo relativo de alcanzar niveles de carga viral indetectable de un 40% frente a la de un hombre con las mismas características de edad, enfermedades concomitantes, meses desde el inicio de la enfermedad y tratamiento.

De igual forma se debe interpretar el coeficiente correspondiente al tipo de tratamiento. En esta ocasión, un paciente que recibe el tratamiento (d4T + ddl + IND) tiene un riesgo relativo de

Tabla 3: Sumarios a posteriori e intervalo de credibilidad simétricos al 95%.

	Media	Desviación Típica	95% IC
β_0	2.211	0.7463	(0.7905, 3.687)
β_1	-0.008723	0.0186	(-0.04466, 0.02771)
β_2	-0.9159	0.3041	(-1.508, -0.3174)
β_3	-0.2894	0.3226	(-0.9132, 0.3508)
β_4	-0.4626	0.4688	(-1.352, 0.4872)
β_5	-0.00123	0.00358	(-0.008244, 0.005835)
β_T	-0.3076	0.3091	(-0.9046, 0.3044)
δ_0	1946.0	291.3	(1372.0, 2519.0)
δ_1	126.1	8.984	(108.8, 144.0)
δ_2	200.1	176.7	(-147.6, 544.4)
δ_3	410.9	179.8	(56.26, 760.6)
δ_4	264.3	228.0	(-181.3 , 708.9)
δ_5	6.023	2.414	(1.34, 10.76)
δ_T	388.3	178.5	(37.62 , 735.4)

reducir la carga viral a niveles indetectables de un 77.14% frente a un individuo con las mismas características que reciba el tratamiento (d4T + 3TC + IND). Sin embargo, en esta ocasión el coeficiente no es significativo estadísticamente, existiendo una probabilidad del 16.01% de que el nuevo tratamiento (d4T + ddl + IND) sea más efectivo que el primero (d4T + 3TC + IND). La figura 5 muestra las distribuciones marginales a posteriori de los parámetros estimados.

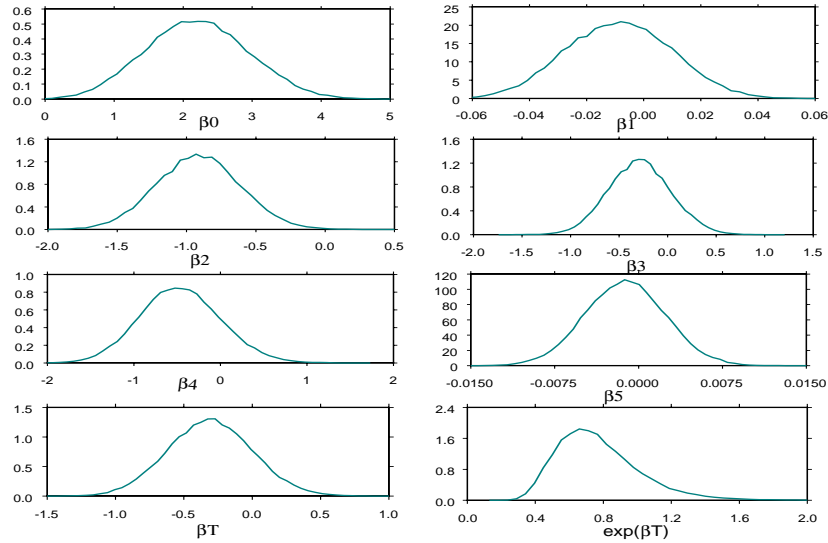


Figura 5: Distribución marginal a posteriori de las componentes del vector β y de $\exp(\beta_T)$ (eficacia cualitativa).

Los resultados de la regresión correspondiente a los costes son muy similares a los de la sección anterior. Las pequeñas diferencias observadas son debidas al tamaño muestral empleado. En esta ocasión, para realizar la estimación se disponía de un tamaño muestral de 322 pacientes frente a los 349 de la sección anterior. Esta reducción del tamaño muestral es debida a la existencia de 27 individuos a los que se les midió la carga viral al final del tratamiento. De cualquier forma, se concluye que el coste incremental del tratamiento (d4T + ddl + IND) frente al tratamiento (d4T + 3TC + IND) es de 388.3 euros, siendo la probabilidad de que el nuevo tratamiento sea más caro que el anterior del 98.5%. En la figura 6 se muestran las distribuciones marginales a posteriori de cada uno de los parámetros de interés.

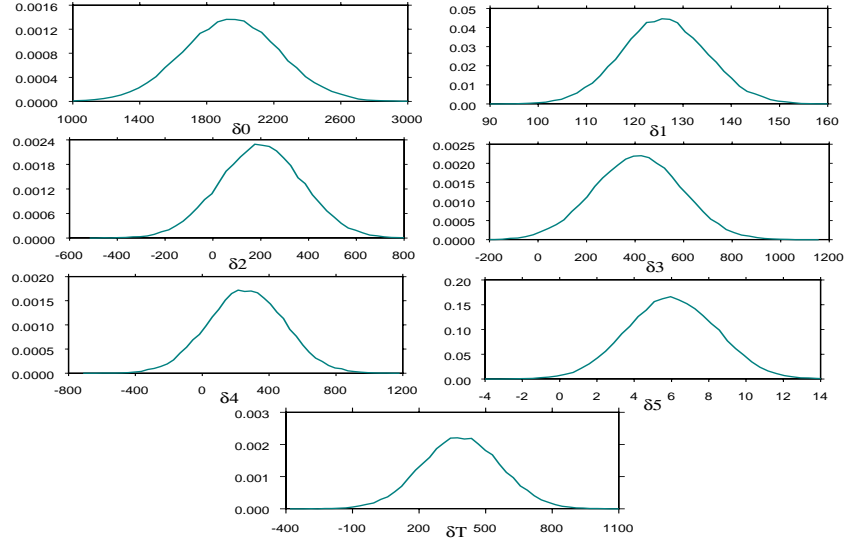


Figura 6: Distribución marginal a posteriori de las componentes del vector δ (eficacia cualitativa).

En definitiva, el coeficiente δ_T puede ser interpretado directamente como el coste incremental entre ambos tratamientos. En cambio, el coeficiente β_6 no, ya que la regresión entre la efectividad y la variable tratamiento no es lineal sino logística. La medida empleada para comparar la efectividad de dos tratamientos será el riesgo relativo ($RR = \beta_T$), definido como el cociente entre probabilidades relativas. Valores superiores a 1 indicarían 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 0.7714, con un intervalo de credibilidad al 95% de (0.4047, 1.356). En la figura 7 se muestra la distribución a posteriori conjunta del RR y del coste incremental:

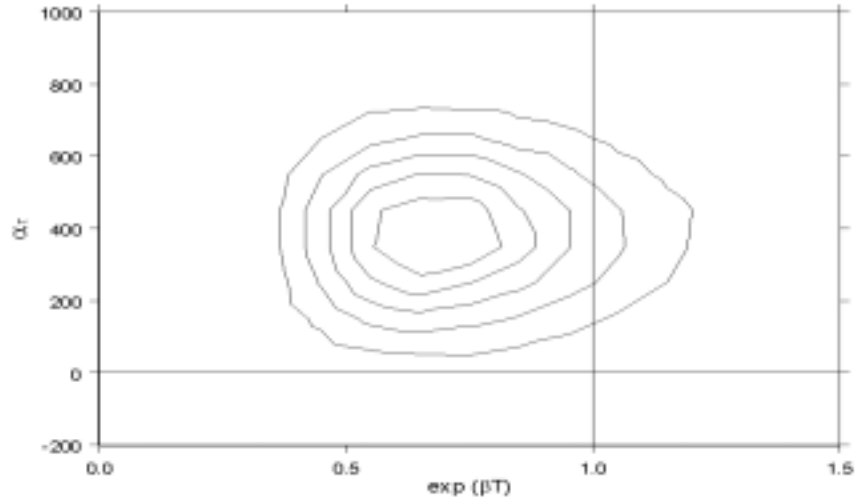


Figura 7: Distribución a posteriori conjunta del coste y de el riesgo relativo (eficacia cualitativa).

La curva de aceptabilidad coste–efectividad (figura 8) deberá definirse en términos del riesgo relativo, es decir, representaremos gráficamente la probabilidad de que el beneficio neto sea positivo (tratamiento (d4T + ddl + IND) preferido al tratamiento (d4T + 3TC + IND)) en función del coste que el decisor esté dispuesto a pagar por incrementar el riesgo relativo (RR_c) en una unidad.

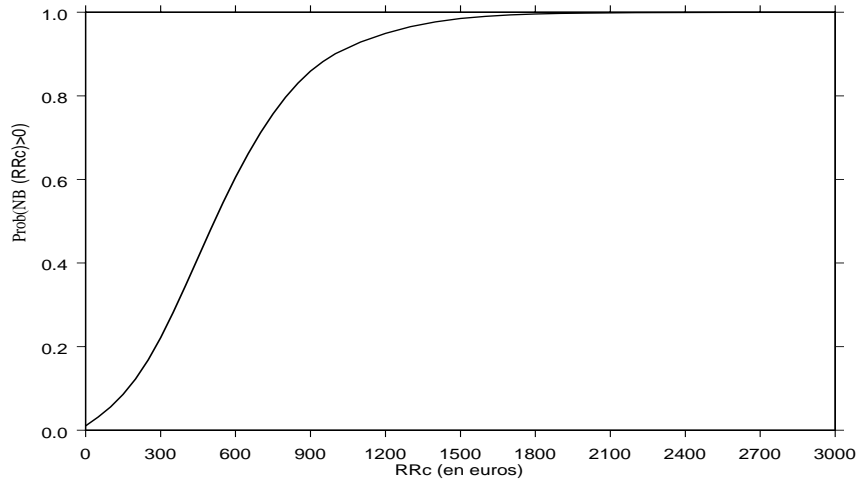


Figura 8: Curva de aceptabilidad coste-efectividad (eficacia cualitativa).

5 Conclusiones

En este trabajo se han presentado dos modelos alternativos para el análisis coste-efectividad, desarrollados ambos desde una perspectiva bayesiana. La hipótesis de partida de los mismos es que las diferencias observadas en términos de efectividad y costes entre tratamientos no es 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 tanto, la comparación de dos tratamientos alternativos únicamente será posible si somos capaces de aislar el efecto que el tipo de tratamiento realizado tiene sobre las variables de interés (efectividad y coste). Para ello será necesario realizar un modelo de regresión que incluya el resto de variables explicativas y una variable dicotómica *trat* que tomará valor 0 o 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.

En ocasiones la medida de eficacia no viene determinada a partir de una variable cuantitativa. Así, por ejemplo, la efectividad puede consistir en observar si se ha logrado o no un determinado objetivo. Por ello hemos desarrollado dos modelos alternativo que permitan desarrollar el análisis

coste-efectividad de forma flexible, incorporando las posibles características de la efectividad.

La aplicación práctica a partir de datos de un prueba clínica real permite comprobar las diferencias metodológicas e interpretativas según el modelo empleado. Así por ejemplo, para el modelo que supone una medida de efectividad discreta, la efectividad incremental se sustituye por el riesgo relativo del tratamiento. Aún así, la interpretación de las distintas medidas de toma de decisión (ICER, NB ó CEAC) continúa siendo sencilla e intuitiva, facilitando así la labor del decisor.

Referencias

1. Albert, C.H. and Chib, S. Bayesian Analysis of Binary and Polychotomus Response Data. *Journal of the American Statistical Association*, 1993; **88**, 669–679.
2. Berry, D.A. *Statistics: a Bayesian perspective*. Belmont, CA: Duxbury Press, 1996.
3. Box, G.E.P. and Tiao, G.C. *Bayesian Inference in statistical analysis*. Reading, MA: Addison-Wesley, 1973.
4. Briggs, A.H. A Bayesian Approach to Stochastic Cost-effectiveness Analysis. *Health Economics*, 1999; **8**, 257–261.
5. Brooks R., with the EuroQol Group. EuroQol the current state of play. *Health Policy*, 1996; **37**, 53–72.
6. Carlin, B.P. and Chib, S. Bayesian Model Choice via Markov Chain Monte Carlo Methods. *Journal of Royal Statisticasl Society, B*, 1995; **3**, 473–484.
7. Carlin B.P. and Polson N.G. Monte Carlo Bayesian Methods for Discrete Regression Models and Categorical Time Series. *Bayesian Statistics*, 1992; **4**, 577–586.
8. Cox, D.R. *The Analysis of Binary Data*. London: Mehtuen, 1971.
9. Finney, D.J. The estimation from individual records of the relationship between dose and quantal response. *Biometrika*, 1947; **34**, 320–334.
10. Gelman, A., Carlin, J., Stern, H. and Rubin, D.B. *Bayesian Data Analysis*. London: Chapman & Hall, 1995.

11. Geman, R., and Geman, D. Stochastic Relaxation, Gibbs Distributions and the Bayesian Restoration of Images. *IEEE Trans. on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 1984; **6**, 721–741.
12. Gilks, W.R.; Richardson, S. and Spiegelhalter, D.J. *Markov Chain Monte Carlo in practice*. London: Chapman & Hall, 1996.
13. Heitjan, D.F., Moskowitz, A.J., and William, W. Bayesian Estimation of Cost–Effectiveness Ratios from Clinical Trials. *Health Economics*, 1999; **8**, 191–201.
14. Laska, E.M.; Meisner, M. and Siegel, C. Statistical Inference for Cost–Effectiveness Ratios. *Health Economics*, 1997; **6**, 229–242.
15. Maddala, G.S. *Limited Dependent and Qualitative Variables in Econometrics*. New York: Cambridge University Press, 1983.
16. Mullahy and Stinnett, A. Net Health Benefits: A New Framework for the Analysis of Uncertainty in Cost Effectiveness Analysis. *Medical Decision Making*, 1998; **18**, S68–S80.
17. Nelder, J.A. and McCullagh, P. *Generalized Linear Models*. New York: Chapman & Hall, 1989.
18. O’Hagan, A., Stevens, J.W., and Montmartin, J. Bayesian Cost–Effectiveness Analysis from Clinical Trial Data. *Statistics in Medicine*, 2000; **20**, 733–753.
19. O’Hagan, A. and Stevens, J.W. A Framework for Cost–Effectiveness Analysis from Clinical Trial Data. *Health Economics*, 2001; **10**, 303–315.
20. Pinto, J.L., López C., Badia, X., Corna, A. and Benavides, A. Análisis coste–efectividad del tratamiento antirretroviral de gran actividad en pacientes infectados por el VIH asintomáticos. *Medicina Clínica*, 2000; **114**(3), 62–67.
21. Spiegelhalter, D.J., Feedman, L.S. and Parmar, M.K.B. Bayesian Approaches to Randomized Trials (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society, Series A*, 1994; **157**, 357–416.
22. Stevens, J.W. and O’Hagan, A. Bayesian Methods for Cost–Effectiveness Analysis. *International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research News*, 2001; 7.

23. Stinnett, A.A. and Mullahy, J. Net health benefits: a new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Medical Decision Making*, 1998; **18**(2 Suppl), S65–S80.
24. Tweedie, R.L. Markov chains: Structure and applications. Technical Report, Department of Statistics, Colorado State University, 1998.
25. Tambour, M.; Zethraeus, N. and Johannesson, M. A note on confidence intervals in cost-effectiveness analysis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 1998; **14**, 467–471.
26. Van Hout, B.A., Al, M.J., Gordon, G.S. and Rutten, F.F. Costs, Effects and C/E-Ratios along side a Clinical Trial. *Health Economics*, 1994; **3**, 309–319.
27. Wakker, P. and Klaassen, M.P. Confidence Intervals for Cost-Effectiveness Ratios. *Health Economics*, 1995; **4**, 373–381.
28. Willam, A.R. and O'Brien, B.J. Confidence Intervals for Cost-Effectiveness Ratios: An Application of Fieller's Theorem. *Health Economics*, 1996; **5**, 297–305.