

ESTUDIOS DE FARMACOECONOMÍA

Ángel Sanz Granda

E-mail: asanzgranda@jazzfree.com

URL: <http://www.e-faeco.8m.net>

¿Qué hay que saber acerca de los modelos en Farmacoeconomía?

En muchas ocasiones, la realidad es excesivamente compleja para abordar su análisis con garantías de éxito. Se precisa, en esos casos, de una simplificación de aquélla observando exclusivamente sus componentes relevantes así como las relaciones que existen entre ellos. También es cierto que, en otras muchas circunstancias, no se conocen con exactitud todas las variables que componen un proceso, motivo por el cual tampoco se puede analizar adecuadamente el mismo. Así, en éstos y otros casos se necesita plasmar la realidad en una forma en la que su estudio sea asequible. Esta forma puede ser mediante la creación de modelos.

Un modelo es entonces una representación esquemática de un proceso real (en nuestro caso, de una tecnología sanitaria tal como un medicamento, un proceso terapéutico, etc.) a partir de la cual se podrán extraer conclusiones sobre los resultados obtenidos.

Los modelos más frecuentemente utilizados en la evaluación económica de tecnologías sanitarias son los **árboles de decisión** y los **modelos de Markov**. Ambos son la representación del flujo de los eventos que acontecen tras la implementación de una tecnología sanitaria a un determinado proceso. Cuando se trata de un proceso agudo, en donde el flujo de eventos es unidireccional, se utiliza el árbol de decisión, mientras que cuando el proceso es crónico, pudiendo haber flujo bidireccional, se estudiará mediante un modelo de Markov.

Sin entrar en el detalle de cada modelo, que escapa del objetivo de estas líneas remitiendo al lector a fuentes más específicas, se dirá que el esquema general de análisis de modelos se efectúa mediante un diseño gráfico previo de los acontecimientos. Un ejemplo de un **árbol de decisión** podría ser el siguiente: la administración de un fármaco X a un paciente afectado de una patología aguda puede conllevar la curación de la misma o no; en caso de fracaso terapéutico, sería preciso administrar un fármaco de segunda elección, Y, con lo que podría concluirse con éxito el tratamiento. La siguiente fase del modelo incorpora la probabilidad de ocurrencia de cada evento. Así, en nuestro ejemplo, la probabilidad de curación con X sería pX , siendo su complementaria la del fracaso ($1-pX$). Del mismo modo se operaría con los demás eventos del árbol. La probabilidad de cada resultado final viene determinada por el producto de las probabilidades parciales de cada evento. Una vez que se ha estimado el resultado de salud del proceso, se incorporan los costes individuales de cada evento. En este ejemplo, se tendría en cuenta el coste de cada fármaco, así como el de su administración y monitorización, si fueran precisos, así como el resto de costes sanitarios directos. Si la perspectiva fuera más amplia, se añadirían todos los costes directos, así como los atribuibles al paciente. El coste final del proceso es el sumatorio de todos los costes, ajustados por su peso relativo. Finalmente, este proceso se compararía con el tratamiento con el fármaco Z de referencia (Fig. 1)

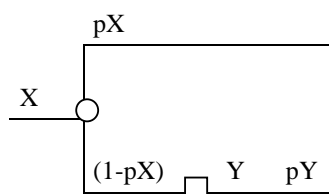


Fig. 1.- Representación simple del tratamiento con el fármaco que se analiza, X, mediante un árbol de decisión. El círculo indica un evento definido por una probabilidad de ocurrencia, el cuadrado, sin embargo, es un evento obligado.

En un **modelo de Markov** se indican previamente los diferentes estados de salud del proceso y los pasos o transiciones entre ellos, en un determinado tiempo, llamado ciclo. En este caso, dichas transiciones pueden ir en ambas direcciones. Supongamos que estos fueran Salud, Enfermo y Muerte y que en cada ciclo, partiendo de Salud, el paciente permanece sano o enferma, pasando al estado Enfermo, o muere por causas ajenas, pasando al de Muerte, mientras que estando en el de Enfermo, el paciente puede permanecer enfermo o sano mediante el tratamiento con el fármaco X, pasando de nuevo a Salud, o empeorar y morir por la enfermedad, pasando entonces a Muerte. Como del estado de Muerte no se puede pasar a ningún otro, se dice que éste es un estado absorbente. De un modo parecido al de los modelos anteriores, se señalan ahora las probabilidades de transición para cada ciclo (Fig. 2), incorporando después los costes de cada estado. Los cálculos se repiten para cada ciclo, de modo que el número total de ciclos constituye el horizonte temporal del estudio. Así, finalmente, se estima un resultado y un coste. Obviamente, se repite este proceso con la tecnología de referencia, Z, comparando posteriormente los resultados entre ambas estrategias. A la luz de estos datos, parece evidente que el análisis mediante este tipo de modelo es mucho más preciso a la vez que se incrementa fuertemente la complejidad del mismo.

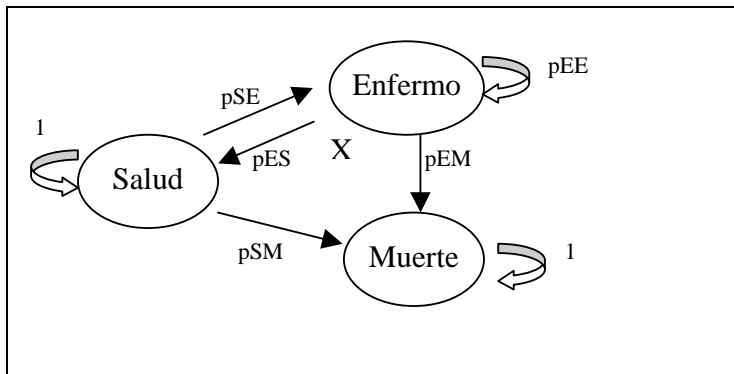


Fig. 2.- Representación gráfica del tratamiento con el fármaco X mediante un proceso de Markov.

En definitiva, los modelos permiten analizar situaciones complejas, tanto de procesos agudos como crónicos, permitiendo predecir un estimado de resultados de salud y de costes de diferentes tecnologías sanitarias. Su comparación con las de referencia, que habitualmente serán las utilizadas en la práctica cotidiana, conduce a la evaluación económica correspondiente de la nueva tecnología (medicamento, estrategia terapéutica, etc.) respecto de la utilizada habitualmente. Así, se determinará su eficiencia relativa, lo que servirá como elemento de juicio para la toma de decisiones final: cuál de las dos tecnologías resulta más adecuada desde la perspectiva de sus resultados de salud clínicos, humanísticos y económicos.

- Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, Claxton K, Golder S, Riemsma R et al. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess.* 2004;8(36):1-158

- Philips Z, Bojke L, Sculpher M, Claxton K, Golder S. Good practice guidelines for decision-analytic modelling in health technology assessment: a review and consolidation of quality assessment. *Pharmacoeconomics.* 2006;24(4):355-71

Modelo de decisión para evaluar la eficacia de adalimumab en enfermedad de Crohn

Los ensayos clínicos realizados con infliximab (IFX), anticuerpo monoclonal quimérico anti-TNF-alfa, han mostrado la eficacia de éste en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn (EC) que no presentan respuesta, o no toleran, a los inmunomoduladores. Sin embargo, dicha eficacia se reduce con el tiempo

debido a una pérdida progresiva de respuesta. En estos casos, se aumenta la dosis de IFX, se reduce el intervalo de dosificación o ambos simultáneamente. Recientemente, adalimumab (ADA), otro anticuerpo monoclonal anti TNF-alfa, ha mostrado tener cierta eficacia en pacientes que habían perdido la respuesta con IFX, manteniéndola al cabo de 56 semanas en una porción de los paciente. Por estos motivos se ha planteado actualmente que el tratamiento de los pacientes que han perdido la respuesta a IFX puede continuarse con un aumento de la dosis de IFX y continuar con ADA si falla la respuesta a pesar de dicho aumento, o bien pasar directamente a ADA..

No existe en la actualidad ningún ensayo clínico que compare las estrategias terapéuticas mencionadas por lo que unos investigadores (1) han realizado un modelo de decisión que evalúe la eficacia y eficiencia de las mismas en pacientes con EC ante la pérdida de respuesta a IFX.

El modelo parte de una cohorte de pacientes de 35 años con EC moderado a severo que obtienen la remisión tras inducción con tres dosis de 5 mg/kg/dosis de IFX, pero que pierden su respuesta en la fase posterior de mantenimiento. Una estrategia analiza el tratamiento mediante un aumento de dosis hasta 10 mg/kg/dosis, continuando con ADA si no se obtiene respuesta. La otra alternativa administra directamente 160 mg de ADA seguido de 80 mg dos semanas después y mantenimiento con 40 mg cada dos semanas. Si hubiera pérdida de respuesta a ADA, se administrarían 40 mg de ADA semanalmente. Si falla el tratamiento se prosigue con terapia no basada en anti TNF-alfa, seguida en su caso de cirugía. El horizonte temporal del modelo se establece en un año.

El estudio evalúa tanto la respuesta inicial (reducción inicial del CDAI de 70 puntos) como la remisión (CDAI menor de 150 después de un año de tratamiento de mantenimiento). Los datos de resultados se extrajeron del estudio CHARM, que analizó la eficacia de ADA tras fracaso con IFX, del ACCENT I, que analizó la eficacia de dosis de 10 mg/kg de IFX ante fracaso de la de 5 mg/kg y de un estudio sobre historia natural de la EC. Se incluyen igualmente datos acerca de incidencia de efectos adversos serios, que obliguen a abandonar el tratamiento, y de la mortalidad. Con el fin de obtener datos sobre supervivencia ajustada a calidad de vida relacionada con la salud se toman de la literatura existente, los valores de utilidades de los diferentes estados de salud.

Como en la mayoría de los modelos, los datos que no se pueden tomar de los estudios existentes se incluyen como asunciones del modelo. Esto podría restar validez al resultado final por lo que las mismas deberán ser transparentes y habrán de estar debidamente argumentadas. Finalmente, los análisis de sensibilidad evaluarán la robustez de las mismas.

El desarrollo del modelo para una cohorte de 100.000 pacientes en cada estrategia, que se analizan a lo largo de un año, muestra principalmente que el incremento de dosis de IFX produce un mayor número de remisiones sin cirugía (principalmente porque ofrece finalmente una proporción ligeramente inferior de pacientes en estado severo) estimándose un muy escaso incremento del número de AVAC pero a un coste considerablemente superior al de la alternativa con ADA; ello implica un muy elevado ratio coste efectividad incremental (RCEI) (Tabla 1).

	IFX	ADA	Variación
Remisión sin cirugía (nº pacientes)	47.839	33.850	+ 13.989
Mejoría sin remisión (nº pacientes)	21.652	26.986	- 5.334
Permaneciendo en estado severo (nº pacientes)	24.363	26.840	- 2.477
Remisión quirúrgica (nº pacientes)	5.598	12.026	- 6.428
Muerte (nº pacientes)	548	298	+ 250
AVAC por paciente	0,79	0,76	+ 0,03
Coste (\$)	28.367	18.074	+ 10.293
RCEI (\$/AVAC adicional)	+ 332.032		

Tabla 1

Los diversos análisis de sensibilidad efectuados muestran que el parámetro fundamental en la estimación del RCEI fue el coste de los fármacos. Por ello, los autores realizan un análisis bivariante de ambos costes mostrando el umbral a partir del cual una estrategia es dominante sobre la otra. Así, si el coste de IFX se redujera a casi la mitad o el de ADA se triplicara, la estrategia con incremento de dosis de IFX pasaría a ser dominante.

Los autores concluyen que incrementando la dosis de IFX, cuando se pierde la respuesta inicial, se obtendría un ligerísimo aumento del resultado pero con un coste muy superior, por lo que sólo una fuerte reducción del precio de adquisición de este fármaco podría revertir el resultado.

1.-Kaplan G, Hur C, Jorzenik J, Sands B. Influximab dose escalation vs. initiation of adalimumab for loss of response in Crohn's disease: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1509-20

Modelo de Markov para evaluar aspirina en prevención cardiovascular primaria en Japón

La utilización de dosis bajas de aspirina en pacientes que han sufrido una angina, un infarto de miocardio (IM) o un accidente isquémico transitorio es considerado como una práctica adecuada de prevención cardiovascular primaria. Últimamente se ha debatido acerca de la idoneidad de dicho tratamiento en individuos sin antecedentes previos, habiéndose propuesto una prevención primaria en individuos con un riesgo basal elevado. Por este motivo, ante la falta de resultados en su ámbito, un grupo de investigadores japoneses han evaluado si la utilización de aspirina en prevención primaria en Japón podría reducir el coste al sistema de salud mediante la reducción de la morbimortalidad cardiovascular (2).

Para analizar este tema se utilizó un modelo de Markov en donde los individuos, que partían de un estado de salud denominado como 'sin historia de patología cardiovascular' podían, a lo largo de cada ciclo de un año, permanecer así o presentar un ACVA o un IM, pasando a otros estados denominados como 'historia de IM' e 'historia de ACVA', o finalmente morir por otras causas, pasando al estado de 'muerte'. Una vez que habían presentado un tipo de evento, podían permanecer así, padecer uno del mismo tipo o diferente, quedando entonces en el estado de 'historia de patología cardiovascular', o morir.

A partir de un metaanálisis realizado con 5 ensayos clínicos de prevención primaria con aspirina se estimaron las probabilidades de transición anual entre los diferentes estados de salud, establecidas para una cohorte de individuos que presentaran un riesgo inicial del 15 por ciento en 10 años. Las derivadas de las transiciones, una vez ocurrido cualquier evento, se extrajeron del estudio CAPRIE. Como la perspectiva del estudio fue la del sistema de salud, a cada estado se aplicaron los costes directos, estimados para Japón, de los tratamientos de los diferentes eventos potenciales (IM fatal o no, ACVA fatal o no) así como los del control posterior de los mismos. Adicionalmente se incluyeron, tanto en resultados estimados como en costes incurridos, los asociados con los problemas hemorrágicos que podrían observarse. Todos las estimaciones se llevaron a cabo para una cohorte que no utilizara aspirina como para otra que a la que sí se administrase el fármaco.

El desarrollo del modelo de Markov correspondiente durante un horizonte temporal de 10 ciclos y una vez aplicada una tasa de descuento del 3 % a costes y resultados, ofreció unos valores esperados de ambos para cada una de las dos cohortes, mostrando una dominancia debida a la utilización de aspirina, al presentar menores costes y un mayor estimado de años de vida ganados que cuando no se administraba ésta (Tabla 2).

	Coste (€)	Resultado (años de vida)
Sin aspirina	4.857	8,33
Con aspirina	3.968	8,36
Variación	- 889	0,03

Tabla 2

Para comprobar la robustez del resultado base se efectuaron varios análisis de sensibilidad univariantes, observando principalmente la variación de aquél en un rango de riesgo basal entre 0 y 1 por ciento anual, del coste de tratamiento del ACVA entre 769 y 76.920 euros y del horizonte temporal entre 1 y 20 años. Sólo

cuando el riesgo inicial era inferior al 0,20 % anual, aspirina no resultaba como estrategia dominante, en todos los demás casos se mostró la robustez del resultado del caso base.

No obstante lo expuesto, el hecho que los resultados se basaran en ensayos con diferentes tiempos de seguimiento, posologías y riesgos iniciales, resta validez externa a los mismos, por lo que la generalización de conclusiones resulta más difícil. Adicionalmente, la falta de resultados en el ámbito de la población japonesa, extrapolándose los de poblaciones europeas y americanas, puede reducir aún más aquélla.

Los autores concluyen que, teniendo en cuenta las limitaciones indicadas, la utilización de aspirina a baja dosis podría ser recomendada como prevención primaria en individuos que presenten un riesgo cardiovascular igual o superior a 1,5 anual y que no presenten un incremento del riesgo de hemorragia gastrointestinal.

2.-Tsutani K, Igarashi A, Fujikawa K, Evers T, Kubin M, Lamotte M et al. A health economic evaluation of aspirin in the primery prevention of cardiovascular disease in Japan. *Intern Med.* 2007;46(4):157-62