

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 años de vida ajustados a calidad (AVAC)?

La salud no se define actualmente únicamente como la ausencia de la enfermedad sino que para considerar que una persona tenga una buena salud debe tener un estado completo de bienestar físico, mental y social. Estas son las características que la OMS definió hace años para considerar la salud. Es decir, a la mencionada ausencia de la enfermedad hay que añadir un nuevo concepto: la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

De esta forma, un estado de salud determinado se definiría mediante una variable que abarca dos dimensiones diferentes. Por una parte estaría la dimensión clásica de duración de la vida. Así, al padecer una enfermedad, la cual produce un estado de salud peor del que presentaba con anterioridad el individuo, se administra un determinado tratamiento con el objetivo de curar dicha patología, de modo que el individuo recupere su estado inicial de salud. Supongamos un proceso patológico como un infarto agudo de miocardio, el cual podría ser mortal en ausencia de tratamiento alguno. En este caso, la administración del fármaco A permitiría la supervivencia del individuo. Es decir, dicho medicamento ha incrementado la duración de vida del paciente debido a que reduce, digamos, la mortalidad a 30 días postinfarto. En este caso se puede estimar cual es el tiempo medio de supervivencia adicional que proporciona dicho tratamiento frente a la ausencia del mismo. Asimismo, podríamos estimar el mismo resultado mediante la administración de otro fármaco diferente, B, en cuyo caso se obtendría un nuevo tiempo medio de supervivencia. Dicho más sencillamente, en el tratamiento de un infarto agudo de miocardio, la administración del medicamento A se asocia con una supervivencia media de t_A años, mientras que si se emplea el medicamento B, dicho tiempo es de t_B años. Sólo restaría comparar ambos tiempos para concluir cuál de los dos principios activos otorga más vida al paciente que sufrió el infarto, puesto que en ausencia de cualquier tratamiento, la probabilidad de morir en los primeros 30 días es elevada.

El razonamiento utilizado hasta este momento, si bien es correcto, peca de incompleto. En base a los resultados estimados, se concluiría que A es más eficaz que B si la supervivencia media de A (t_A), digamos 14,2 años, es superior a la ofrecida por B (t_B), digamos entonces 12,6 años. Sin embargo, cabe la posibilidad que el paciente perciba un mayor bienestar de su estado general con un fármaco que con otro. Supongamos entonces que tras la administración de A, el paciente tiene serias limitaciones, por ejemplo, en su movilidad. Un simple ejercicio ligero, como puede ser caminar durante unos pocos minutos, le produce un estado tal que tiene que detenerse y reposar durante un tiempo. Ello le puede limitar seriamente sus movimientos, lo cual le afecta a sus relaciones laborales, sociales e incluso, personales. Pensemos que, por ejemplo, el fármaco B, si bien no muestra un tiempo de supervivencia tan grande como A, sí permite que el paciente, tras un corto tiempo, pueda realizar su vida de una forma similar a la que tenía antes del infarto, si bien presenta algunas limitaciones. Es decir, el paciente percibe que su calidad de vida, en diversos atributos (Tabla 1), es superior con B que con A, motivo por lo cual tiene una mayor preferencia hacia el estado de salud percibido con el fármaco B.

Dimensión	Atributos
Función física	Actividades de la vida diaria, dependencia a medicamentos y ayudas médicas, energía y fatiga, movilidad, dolor y disconfor, sueño y descanso, capacidad de trabajo
Función psicológica	Apariencia corporal, sentimientos positivos y negativos, autoestima, pensamiento, aprendizaje, concentración
Función social	Relaciones personales, sociales, familiares, sexuales
Función cognitiva	Memoria, alerta, juicio

Bienestar general	Salud general, percepciones de salud, satisfacción con la vida
Estatus económico	Ingresos económicos, capacidad de mantener un estándar de vida, empleo

Tabla. 1.- Dimensiones y atributos de la calidad de vida (WHO, Badía)

Vemos entonces, que existe otra nueva dimensión (calidad de vida) que complementa a la primera (duración de la vida). De esta forma se puede estimar cual es la percepción del estado de salud que el paciente percibe, puesto que puede ocurrir en ciertos casos, que un paciente prefiera un estado de salud que le otorgue menor duración a su vida pero que su calidad de vida fuera superior. La dificultad está entonces en medir dicha percepción. Sin embargo, dicho problema se resolvió hace tiempo mediante la estimación de las utilidades de los estados de salud, lo cual se hace mediante diversas técnicas. La utilidad se manifiesta mediante un valor numérico, entre 0 y 1. El 0 representa el peor estado de salud posible, habitualmente identificado con la muerte, mientras que el 1 representa la salud perfecta. De esta manera, en nuestro ejemplo, se estima que la utilidad del estado de salud proporcionado con el fármaco A es u_A mientras que el estimado para el fármaco B es u_B .

Finalmente, la determinación del resultado ofrecido por los diferentes tratamientos se resuelve como el número de Años de Vida Ajustados a Calidad, llamados habitualmente AVAC. Éstos se calculan mediante la combinación del valor de las dos dimensiones mencionadas (Fig. 1)

Nº de AVAC con el fármaco A: $t_A \times u_A$
Nº de AVAC con el fármaco B: $t_B \times u_B$
Diferencia de AVAC entre las alternativas: (: $t_A \times u_A$) - ($t_B \times u_B$)

Fig. 1: Estimación del beneficio incremental incorporando las variables unidimensionales de cantidad y calidad de vida en una unidad bidimensional: el año de vida ajustado a calidad o AVAC

La estimación de la utilidad de los diferentes estados de salud es un elemento de enorme importancia en los análisis económicos de los tratamientos farmacológicos pues incorporan la percepción de calidad de vida por el paciente, lo cual puede revertir el resultado final estimado. Así, imaginemos por ejemplo que la utilidad del estado de salud con A es 0,72 mientras que la estimada con B es de 0,87. Con estos datos, el fármaco A ofrecería $14,2 \times 0,72 = 10,22$ AVAC mientras que el B se estimaría en $12,6 \times 0,87 = 10,96$ AVAC, de modo que el resultado obtenido con el medicamento B sería más favorable que el observado con A.

- World Health Organization. WHOQOL-BREF. Introduction, administration, scoring and generic version of the assessment. Field Trial Version. WHO, Geneva, December 1996.

- Badía X. La medida de la calidad de vida relacionada con la salud en los ensayos clínicos. En: Farmacoeconomía: Evaluación económica de medicamentos. Sacristán J, Badía X, Rovira J. (editores). Editores Médicos. Madrid 1995

Análisis coste-utilidad de clozapina versus antipsicóticos de segunda generación

Los antipsicóticos de segunda generación (ASG), también llamados atípicos son un grupo heterogéneo de fármacos que han mostrado especialmente, una mayor tolerabilidad que los convencionales o de primera generación (APG). Éstos últimos han mostrado una respuesta no satisfactoria en la cuarta parte de los pacientes esquizofrénicos, además de otros problemas no deseados. Actualmente hay estudios que indican que clozapina y otros ASG son más efectivos y eficientes que los APG; el NICE británico sugiere que clozapina (CP) debería ser administrada precozmente en la esquizofrenia resistente a dos o más antipsicóticos (de los cuales al menos uno debería ser ASG) utilizados durante 6-8 semanas. La aparición de CP genérica ha reducido los costes farmacológicos del tratamiento, sin embargo, este fármaco incurre en costes adicionales debido a la estrecha monitorización que precisa respecto de la aparición de agranulocitosis.

En base a lo expuesto, los autores (1) han llevado a cabo un análisis farmacoeconómico para evaluar si en el tratamiento de la esquizofrenia resistente hay diferencias significativas en la eficiencia comparada de CP

respecto de otros ASG, como amisulpiride, olanzapina, quetiapina o, risperidona. Los datos se toman de un ensayo clínico *ad hoc*, con amplios criterios de inclusión y realizado en diversos centros, con el fin de mimetizar en lo posible la práctica cotidiana. 67 pacientes se asignaron aleatoriamente al grupo de CP y 69 al de ASG. El resultado primario fue la Escala de Calidad de Vida (QLS) y los secundarios fueron valores de cuestionarios relativos a la sintomatología y el ratio coste efectividad incremental (ICER). El seguimiento de los pacientes se mantuvo a lo largo de un año. El resultado primario del estudio económico, que se llevó a cabo desde una perspectiva variada que se aproximaba a la de la sociedad, fue el coste por AVAC adicional obtenido con CP.

El estado de salud se evaluó mediante el EuroQol, a las 12, 26 y 52 semanas del estudio. Sus valores fueron convertidos debidamente a utilidades, a partir de las cuales se estimó el número de AVAC obtenido con cada estrategia terapéutica. Los costes tenidos en cuenta fueron los de tipo directo, como hospitalizaciones, cuidados ambulatorios y fármacos prescritos. Tanto costes como AVAC fueron ajustados respecto de potenciales variables de confusión. Con todos estos datos se calcularon los ratios coste efectividad incrementales del caso base, así como el correspondiente a las variables ajustadas. Posteriormente se diseñaron las curvas de aceptabilidad de coste efectividad así como el beneficio neto monetario en cada caso.

Dado que se precisaron diversas asunciones en el estudio, se efectuaron finalmente diversos análisis de sensibilidad para evaluar el impacto de los datos perdidos, el de CP con menores costes, el de utilización de recursos sanitarios alternativos que diferían en su coste y la existencia o no de hospitalización inicial del paciente. El análisis primario ajustado a covariables y los de sensibilidad mostraron que CP se asociaba a mayores costes y mayor número de AVAC que otros ASG, estimándose algo por encima de 30.000 libras por AVAC adicional (Tabla 2). Sin embargo, tanto costes como AVAC presentaron un IC95 que traspasaba el valor de 0, significando que la diferencia entre las alternativas estudiadas, tanto en uso de recursos como en beneficios obtenidos, no era estadísticamente significativa. Adicionalmente, la estimación del beneficio neto mostró que éste sólo era positivo a partir de una disposición a pagar para ganar 1 AVAC adicional, de 33.000 libras. Las curvas de aceptabilidad mostraron igualmente que había una probabilidad del 50 por ciento de que a dicha disposición a pagar, la alternativa de CP fuera eficiente.

	Coste incremental (£)	IC95	Beneficio incremental (AVAC)	IC95	ICER (£/AVAC)
Caso base	1.662	(-8.455; 5.131)	0,05	(-0,02; 0,11)	33.240
Datos ajustados	1.105	(-8.783; 6.572)	0,02	(-0,03; 0,08)	55.250
Menor coste de CP	1.618	(-5.229; 8.465)	0,05	(-0,02; 0,11)	32.360

Tabla 2

Los autores concluyen que CP puede estar asociada a un mayor valor del número de AVAC obtenidos, respecto de otros ASG, pero que ello representa un coste adicional. Sin embargo, incluso en los mayores valores aceptados para una máxima disposición a pagar (entre 30 y 35.000 libras), la probabilidad de obtener un AVAC adicional era sólo del 50 por ciento. El análisis de subgrupos muestra, sin embargo, que si los pacientes hubieran iniciado dicho tratamiento como pacientes hospitalizados, la probabilidad de que CP fuera coste efectiva, sería superior. De este modo, CP no parece que represente una alternativa eficiente, respecto de otros ASG, si se administra indiscriminadamente a cualquier tipo de paciente.

1.-Davies L, Barnes T, Jones P, Lewis S, Gaughran F, Hayhurst K et al. A randomized controlled trial of the cost-utility of second-generation antipsychotics in people with psychosis and eligible for clozapina. Value Health. 2007 Dec 18 [Epub ahead of print]

FOLFOX con o sin Bevacizumab en cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal constituye una forma de cáncer con elevada mortalidad. En su fase metastásica, su tratamiento es esencialmente paliativo, utilizándose habitualmente una mezcla de fármacos, denominada como FOLFOX, que agrupa Folinato, Fluorouracilo y Oxiplatino. Existen diversas versiones de esta

asociación, por lo que se pueden ver en la literatura FOLFOX 4, 6, 7, etc. Un anticuerpo monoclonal, el bevacizumab (BVC), se ha comenzado a utilizar recientemente; éste se une al Factor de Crecimiento Endotelial Vascular, impidiendo que se una a sus receptores en las células endoteliales, lo que inhibe la angiogénesis, que estimularía el crecimiento celular. Dado el tipo de tratamiento al que se adicionaría este fármaco y si elevado coste, un análisis farmacoeconómico ayudaría a evaluar si el incremento de resultado queda justificado por el que produce en costes.

Para dar respuesta a esa cuestión, los autores (2) han realizado un estudio de coste efectividad que compara el tratamiento en nuestro país de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, de combinación de BVC con IFL (Irinotecan con Fluorouracilo más Leucovorin) versus FOLFOX 4; adicionalmente efectúan un análisis de impacto presupuestario.

Los datos se extraen de una comparación indirecta, dado que no hay estudios que evalúen conjuntamente las alternativas propuestas. Los resultados analizados comprenden la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global y la respuesta (completa más parcial); se toman en consideración los efectos adversos capaces de incrementar el uso de recursos sanitarios (diarrea, neutropenia febril, embolismo pulmonar, hemorragia, perforación intestinal e hipertensión). Posteriormente, para estimar la robustez del modelo, se llevan a cabo diferentes análisis de sensibilidad, variando los datos de supervivencia, el precio de Irinotecan, Bevacizumab y los demás fármacos, así como la incidencia de efectos adversos.

El estudio se aplicó a un horizonte temporal de 24 semanas, tiempo en que se siguen los diferentes estudios, y desde la perspectiva del hospital. Los costes considerados fueron los de tipo sanitario directo (medicamentos, consultas, procedimientos diagnósticos y de laboratorio). Los resultados, como ratio coste efectividad incremental (ICER), se expresaron para cada una de las variables propuestas inicialmente (Tabla 3).

	IFL + BVC	FOLFOX	Diferencia
Coste por paciente (€)	24.789	14.848	9.941
Supervivencia libre de progresión (meses)	10,6	8,7	1,9
Supervivencia global (meses)	20,3	19,5	0,8
Respuesta completa más parcial	44,8	45	- 0,2
ICER (€/año de vida adicional libre de progresión)	62.790		
ICER (€/año de vida adicional)	149.126		
ICER (€/paciente adicional con respuesta)	- 49.709		

Tabla 3.

Los análisis de sensibilidad realizados no modifican el sentido del resultado del caso base. Solamente en el caso de incremento de la supervivencia del tratamiento con BVC más reducción del coste de Irinotecan más no incidencia de eventos adversos, el RCEI se asemejaría a 30.000 euros, habitualmente propuesto como umbral de eficiencia en nuestro país. En el caso de una supervivencia mayor de 23,3 meses con la alternativa terapéutica evaluada o de una reducción de su coste hasta 16.847 euros o menos o de un incremento del de FOLFOX hasta 22.790 euros o más, el ICER sería inferior al umbral citado.

A la vista de los resultados, y teniendo en cuenta las limitaciones del estudio, principalmente la falta de datos de comparación directa o la no consideración de la calidad de vida relacionada con la salud, los autores proponen que se debería determinar en cada grupo de pacientes si el beneficio incremental se compensa con el coste adicional incorporado al añadir BCV en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Los resultados obtenidos por el estudio, muy superiores al umbral de eficiencia utilizado actualmente en nuestro país, no parecen aconsejar su uso indiscriminado.

2.-Casado M, Benavides M, Cajaraville G, Carreras M, Tabernero J. Análisis coste efectividad y de impacto presupuestario del tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico en España. Rev Esp Econ Salud. 2007;6(2):106-18