

ESTUDIOS DE FARMACOECONOMÍA

Ángel Sanz Granda

E-mail: asanzgranda@jazzfree.com

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

¿Qué hay que saber de los análisis de sensibilidad univariantes?

La evaluación económica de una tecnología sanitaria, bien sea un fármaco o una determinada intervención no puede ofrecer jamás un resultado fijo e invariable, a menos que se incluyera en aquella a todos los individuos que fueran susceptibles de administrar dicha tecnología. Obviamente, ello no es posible en ningún caso, por lo que el análisis se lleva a cabo en una muestra reducida de personas y en unas determinadas condiciones.

El planteamiento descrito lleva implícita una falta de certidumbre en el resultado obtenido, bien porque los individuos incluidos en el estudio no sean una representación exacta de la sociedad a quien representan o bien porque la tecnología aplicada pueda serlo en condiciones sensiblemente diferentes de las analizadas. En cualquier caso se precisa analizar el resultado ofrecido modificando, dentro de un rango aceptable, el valor de las variables relevantes. Esta forma de proceder conlleva dos ventajas esenciales. La primera consiste en probar la robustez de la metodología utilizada, así, si alterando las variables no se modifica sustancialmente el resultado final, se habrá comprobado que dicho modelo ofrece unos resultados fiables y, en cierto modo, inalterables. La segunda ventaja consiste en aproximar las condiciones de partida a otras que puedan ser más usuales en determinadas circunstancias, lo cual ofrecerá un abanico de resultados en función de una diversidad de escenarios.

	Descripción del análisis de sensibilidad
Univariante	Modificación individual de cada variable
Multivariante	Modificación simultánea de dos o más variables
Análisis de umbral	Estimación del valor de una variable que equipara la eficiencia de las estrategias
Análisis de extremos	Estimación del resultado según los mejores y peores valores de las variables
Análisis probabilístico	Modificación de todas las variables acorde con sus funciones de distribución

Tabla. 1.- Tipos de análisis de sensibilidad en la evaluación económica de una tecnología sanitaria.

Imaginemos, en un ejemplo muy simplificado, el tratamiento de una determinada patología que se realiza mediante el fármaco A, presentando un coste de dosis por día de 4 euros, y administrándose por un tiempo medio de 15 días; dicho fármaco produce una respuesta clínica media en el 75 por ciento de los pacientes, debiendo ingresar en el hospital el resto durante una media de 7 días (con un coste global diario de 250 euros en el hospital). Actualmente aparece un nuevo fármaco B con la misma indicación, que se administra durante 12 días, a un coste diario de 8 euros, sin embargo, su tasa de respuesta es del 80 por ciento, ingresando el resto en el hospital durante una media de 6 días, en donde habrá que realizar en este caso, una estrecha monitorización de coste unitario 350 euros. A partir de los datos expuestos, el ratio coste efectividad incremental se estima en 957 euros por cada uno por ciento adicional de respuesta obtenida.

Ahora bien, las variables utilizadas en el ejemplo están dotadas de una incertidumbre importante puesto que, por ejemplo, se han tomado de un ensayo clínico en donde habían participado 64 pacientes con A y 69 con B por lo que el valor de la eficacia del nuevo fármaco B presenta una dispersión, definida por la desviación estándar, que sitúa a dicha variable en un intervalo de confianza al 95% de 68,31 y 88,44 %. El primer análisis evalúa el resultado en función de la modificación individual de cada variable (análisis univariante), observándose en la Tabla 2 que ese es muy sensible a la tasa de respuesta, pudiendo incluso hacerle revertir o que el período de hospitalización ante la falta de respuesta es una variable decisiva, mientras que el tiempo de tratamiento no influye significativamente en aquél.

	Dif. costes	Dif. resultados	RCEI
--	-------------	-----------------	------

Caso base	80%	143	0,15	957
Eficacia (%):	[IC+95: 68,31%]	563	0,0331	17.050
	[IC-95: 88,44 %]	- 160	0,2344	- 684
Tiempo de tratamiento	[10 días]	127	0,15	850
	[18 días]	191	0,15	1.277
Estancia en hospital	[4 días]	- 96,5	0,15	- 643
	[8 días]	383	0,15	2.557
Coste monitorización	[250 euros]	23	0,15	157
	[450 euros]	263	0,15	1.757
% reducción coste EFG-A	[- 10%]	149	0,15	997
	[- 30%]	161	0,15	1.077

Tabla 2.- Valores del análisis de sensibilidad del ejemplo citado en el texto.

A la vista de la Tabla 2 se puede concluir que el coste del nuevo fármaco no es la variable relevante del tratamiento de la patología, puesto que está determinada principalmente por el grado de hospitalización ante la falta de respuesta inicial, así como la estrecha monitorización que exige el fracaso terapéutico en el caso del fármaco B.

En otro próximo apartado se analizará lo que es preciso conocer cerca del análisis probabilístico.

- Schackman B, Gold H, Stone P, Neumann P. How often do sensitivity analysis for economic parameters change cost-utility conclusions? *Pharmacoeconomics*. 2004;22(5):292-300
- Sanz A. La evaluación farmacoeconómica en la práctica hospitalaria. Ed. Mayo. Madrid 2005

Estatinas a dosis altas en pacientes de alto riesgo

La terapia con estatinas ha demostrado un beneficio cuando se administra en dosis superiores a las habituales, en pacientes que presentan un síndrome coronario agudo o una coronariopatía estable. Por este motivo, el *National Cholesterol Education Program* ha indicado que en pacientes con un riesgo elevado de eventos cardiovasculares se podría utilizar dosis altas de estatinas para disminuir los niveles de LDL colesterol por debajo de 70 mg/dL.

Si bien se ha observado que la utilización de dosis habituales o moderadamente incrementadas constituye una alternativa eficiente, no se ha analizado este aspecto cuando se emplean dosis elevadas, por lo que los autores (1) han evaluado el beneficio, medido como AVACs, obtenido por dicho tratamiento, analizando posteriormente cuál es el límite máximo de la diferencia de coste, entre las dosis altas y las habituales, para que dicha estrategia pueda ser considerada coste efectiva.

Para cumplir los objetivos propuestos, se diseñó un modelo de Markov que comparó el beneficio obtenido mediante las dos alternativas terapéuticas mencionadas, extrayendo los datos de dos ensayos clínicos con pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) y otros dos con individuos en coronariopatía estable (CPE), estableciendo dos cohortes de pacientes que se siguieron a lo largo de su vida, analizándose desde la perspectiva de la sociedad. Los datos utilizados se correspondieron con un combinado de incidencia de mortalidad, ACVA, infarto fatal y no fatal así como las tasas de rehospitalización y de revascularización. Con ello se estableció el riesgo relativo (RR) de incidencia con estatinas a altas dosis, representadas por atorvastatina 80 mg, respecto de bajas dosis, representado por simvastatina 20 mg.

Las tasas de supervivencia se estimaron más allá de los 5 años de duración de los ensayos clínicos, asumiendo tres escenarios, el caso base, en los que la reducción del riesgo obtenida en el estudio se podía mantener durante todo el seguimiento del modelo, y otros dos alternativos en los que se perdería un 50 por ciento de dicho beneficio o no se mantendría beneficio alguno más allá del tiempo mencionado.

Se establecieron los costes directos del cuidado médico hospitalario y ambulatorio del paciente, así como las utilidades de cada uno de los estados de salud posibles (infarto, ACVA y muerte, así como las posibilidades

de someterse a los procedimientos de rehospitalización o revascularización). Dado que el precio de las estatinas podía fluctuar en el tiempo, se estableció la diferencia en el coste diario entre la alta y baja dosis. Posteriormente, se analizó la sensibilidad del modelo, variando todos los costes en un 25 por ciento superior e inferior. Adicionalmente, se efectuó un análisis de sensibilidad bivalente con las dos variables más sensibles: eficacia extrapolada en el tiempo y diferencia en costes de las dos intensidades de uso de estatinas. Finalmente, se llevó a cabo un análisis probabilístico mediante una simulación de Monte Carlo con diez mil iteraciones.

En los pacientes con SCA, la estrategia de estatina a altas dosis redujo la mortalidad (RR: 0,76) y la revascularización (RR: 0,88), mientras que en la cohorte de CPE, se redujo la tasa de infarto (RR: 0,81), de ACVA (RR: =,82) y de revascularización (RR: 0,77). Así, en el caso base de pacientes con SCA se observó una ganancia de 0.352 AVACs una vez efectuado el descuento, esencialmente debido a reducción en la tasa de mortalidad; en los escenarios alternativos dicha ganancia fue inferior: 0,325 AVACs si la eficacia se reduce en un 50 por ciento y 0,297 si no hay beneficio posterior. Para la cohorte de pacientes con CPE, las ganancias del número de AVACs fueron siempre inferiores: 0,096, 0,066 y 0,053 AVACs respectivamente (Tabla 3)

	Escenario base	Reducción del 50%	No beneficio posterior
SCA: AVACs			
- alta dosis	13.589	13.562	13.534
- dosis habitual	13.237	13.237	13.237
CPE: AVACs			
- alta dosis	13.770	13.740	13.711
- dosis habitual	13.674	13.674	13.674

Tabla 2

Cuando la diferencia de precio diaria entre las dos dosificaciones de estatina era de 3,50 \$, en la cohorte de pacientes con SCA el ratio coste efectividad incremental permaneció por debajo de 44.000 \$/AVAC en el escenario del caso base, incrementándose hasta 52.600 y 63.300 en los otros dos escenarios analizados. En la cohorte de CPE, en el escenario base dicho ratio fue superior, incluso si la diferencia de precios diarios fue inferior (50.000 \$/AVAC con una diferencia de sólo 1,70 \$).

El análisis de sensibilidad con la cohorte de pacientes con SCA mostró que la alternativa de dosis altas fue moderadamente sensible al coste de las estatinas y a la reducción del riesgo de mortalidad que se observaba; en el caso de pacientes con CPE, el ratio de eficiencia fue muy sensible al coste de las estatinas así como a la reducción de la mortalidad y de ACVA. Cuando se efectuó una simulación de Monte Carlo, haciendo variar simultáneamente a todas las variables se mostró que, para la cohorte de SCA, el RCEI presentó un 95 por ciento de probabilidad de permanecer por debajo de 31.000 \$/AVAC para el escenario base; si la efectividad se redujera en un 50 por ciento pasados los 5 años primeros, hay un 95 por ciento de probabilidad de permanecer por debajo de 36.000 \$/AVAC. Para la cohorte de CPE, solamente se observa un 76 por ciento de probabilidad de permanecer inferior a 50.000 \$/AVAC y un 95 por ciento de quedar por debajo de 100.000 \$/AVAC si se mantuviera la eficacia más allá de 5 años, pero dicha probabilidad se reduciría fuertemente si se redujera dicha efectividad en un 50 por ciento a dicho tiempo.

Los autores concluyen que una estrategia de dosis altas de estatina en pacientes que presentan un SCA puede obtener una ganancia significativa de AVACs, mostrándose como una alternativa eficiente; sin embargo, en los pacientes con CPE, dicha ganancia es bastante inferior, por lo que la eficiencia de esta estrategia terapéutica merma bastante y depende fuertemente de la efectividad en el tiempo y su coste.

1.-Chan P, Nallamothu B, Gurm H, Hayward R, Vijan S. Incremental benefit and cost-effectiveness of high-dose statin therapy in high-risk patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2007;115:2398-409.

Coste – efectividad de cribado de diabetes tipo 2 en obesos y con sobrepeso

El *Diabetes Prevention Program* demostró que las modificaciones del comportamiento o el tratamiento con metformina pueden retrasar o prevenir el desarrollo de diabetes tipo 2 (reducción de la incidencia del 58 y 31 por ciento respectivamente) en individuos con tolerancia alterada a la glucosa (TAG). La cuestión que permanece es conocer si sería coste efectivo efectuar el cribado a pacientes con prediabetes que puedan beneficiarse de la intervención mencionada.

Para resolver el problema planteado, los autores (2) efectúan un análisis coste efectividad comparando dos estrategias terapéuticas: la primera hace un cribado en sujetos con sobrepeso, aplicando una intervención sobre el estilo de vida si presentan un diagnóstico conjunto de TAG y glucosa basal alterada (GBA), mientras que la segunda estrategia efectúa la intervención, tras el cribado, a quienes tienen un diagnóstico sólo de TAG o de GBA. Cada estrategia se compara respecto de no efectuar el cribado.

La cohorte de pacientes obesos de 45 a 74 años, sin diagnóstico de diabetes, se somete a un test inicial – mediante una prueba de sangre capilar, con un umbral de 100 mg/dL- al tiempo de una consulta médica; aquellos que dan positivo se someten a un test diagnóstico –mediante glucosa basal plasmática o test de tolerancia a glucosa- y quienes son diagnosticados como prediabéticos reciben una intervención sobre su estilo de vida. En las dos estrategias descritas anteriormente, los prediabéticos reciben la intervención hasta que el individuo desarrolla diabetes; se asume que dicha intervención produce la misma reducción del riesgo si existe TAG junto con GBA o sólo una de ellas. La intervención tiene un seguimiento de 3 años, asumiéndose que el coste del último año y la reducción del riesgo continúan mientras que aquella permanece. Los prediabéticos que llegan al estado de diabetes pueden sufrir complicaciones micro y macrovasculares, por lo que se les somete a tratamiento intensivo del control de su glucemia (hasta alcanzar un valor de la A1C de 6,8 por ciento). El modelo en el que se analiza este proceso evalúa finalmente la progresión de la enfermedad, así como sus costes y los AVACs producidos.

Para comprobar la robustez de los resultados se somete al modelo a un exhaustivo análisis de sensibilidad, examinando la variación de la prevalencia de prediabetes (en un ± 20 %), analizando el modelo desde una perspectiva más amplia, social, en donde se incorporan otros tipos de costes, evaluando el resultado de cribados repetidos o de administración de metformina (en prediabéticos), analizando una intervención que produjera la misma reducción de riesgo pero a un coste inferior, o un descenso del 20 por ciento en la reducción del riesgo, o que se aplicara exclusivamente durante 3 años, no asumiendo beneficios ni costes posteriores. Finalmente se analiza el resultado si sólo se aplicara la intervención a la mitad de los pacientes diagnosticados, o si ésta no afectara a la calidad de vida de los pacientes.

Los resultados muestran que la primera estrategia, respecto de no efectuar el cribado, redujo del 76,4 al 58,6 % el porcentaje de individuos con GBA y TAG que desarrollaron diabetes posteriormente; la segunda estrategia disminuyó la incidencia del 57,4 al 45,2 % en aquellos que tenían sólo una de las dos características señaladas. Por otra parte, la primera presentó mayores costes y más AVACs que si no se hubiera efectuado el cribado, puesto que los pacientes con GBA y TAG recibieron la intervención, el cual redujo las complicaciones pero no tanto como para producir ahorros de costes. Así, el ratio coste efectividad incremental (RCEI) fue algo mayor de 8.000 \$/AVAC. La segunda estrategia generó mayores costes y beneficios que la primera dado que la intervención se aplicó a un número superior de individuos, ofreciendo un RCEI superior a 9.000 \$/AVAC respecto del no cribado y unos 10.000 \$/AVAC respecto de la primera.

Los resultados del análisis de sensibilidad ofrecen datos interesantes para que los decisores tengan elementos de juicio suficientes para adoptar la intervención y en qué condiciones. Así, el aumento de la prevalencia de prediabetes tuvo poca influencia en el RCEI de ambas estrategias, sin embargo, el análisis desde una perspectiva tan amplia como la social, sí contribuyó a incrementar dichos ratios. Por otra parte, la repetición del cribado cada 3 años, sólo se tradujo en ligeros cambios de la eficiencia, incrementar los costes del cribado sólo afectó aumentando ligeramente los ratios analizados, y la variación del umbral diagnóstico tampoco los afectó significativamente. Sin embargo, la utilización de metformina aumentó notablemente la medida farmacoeconómica respecto de la intervención sencilla sobre el estilo de vida. Además, si la intervención efectuada obtuviera un beneficio similar pero a coste reducido, la primera estrategia podría incluso generar ahorros en costes, del mismo modo que si su efectividad se redujera en un 20 %, los ratios analizados

aumentarían significativamente; lo mismo ocurriría si no hubiera trascendencia sobre la calidad de vida (Tabla 4).

	Estrategia nº 1	Estrategia nº 2
Diferencia de costes (vs no cribado)	329	1.122
Diferencia en AVACs (vs no cribado)	0,040	0,118
RCEI (vs no cribado)	8.181	9,511
Análisis de sensibilidad:		
- Aumento del 20% en prevalencia de prediabetes	7.960	9.445
- Descenso del 20% en prevalencia de prediabetes	8.518	9.633
- Población con sobrepeso entre 45-54 años	4.009	5.419
- Población con sobrepeso entre 55-64 años	7.199	8.939
- Población con sobrepeso entre 65-74 años	11.708	13.519
- Análisis desde una perspectiva social	16.345	18.777
- Cribado repetido cada 3 años (3 cribados)	5.988	7.025
- Intervención adicional con metformina	19.902	20.161
- Reducción del 20% en la efectividad de la intervención	13.179	14.387
- Cese de costes y beneficios tras 3 años	19.422	18.111
- No efecto de la intervención en la calidad de vida	12.773	16.149

Tabla 4

Los autores concluyen que este estudio soporta la puesta en marcha de un cribado de individuos con sobrepeso y obesidad de edad entre 45 y 74 años para aquellos en los que se observe simultáneamente GBA y TAG, tratándoles a continuación mediante una intervención sobre su estilo de vida. Los análisis de sensibilidad efectuados ofrecen una muestra clara de cómo abordar un problema ante diferentes escenarios posibles, evaluando el resultado que se pudiera obtener en cada uno de los casos, estimando las diferencias que se evidenciarían sobre el escenario base y sirviendo como elementos de juicio importantes para la toma posterior de decisiones.

2.-Hoerger T, Hicks K, Sorensen S, Herman W, Ratner R, Ackermann R et al. Cost-effectiveness of screening for pre-diabetes among overweight and obese U.S. adults. *Diabetes Care*. 2007;30:2874-9