

ESTUDIOS DE FARMACOECONOMÍA

Ángel Sanz Granda

E-mail: asanzgranda@jazzfree.com

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

¿Qué hay que saber sobre los análisis probabilísticos?

El parámetro habitualmente empleado en el análisis económico de tecnologías sanitarias es el ratio coste efectividad incremental (RCEI), que es el cociente entre la diferencia de costes (C) y la de resultados (R). De este modo, ante dos alternativas terapéuticas, la actual con A y la nueva con B (que será normalmente más efectiva y más costosa), el RCEI de B respecto de A será:

$$\text{RCEI}_{B/A} = (C_B - C_A) / (R_B - R_A) = \Delta C / \Delta R$$

Por conveniencia, se establece un umbral artificial de eficiencia que marcaría la diferencia entre la inclusión de la nueva alternativa B (que recordemos, es más efectiva pero supone mayores costes) o la exclusión, en función de si el incremento de costes se justifica por el aumento de resultado obtenido. Dado que en España, aunque no oficialmente admitido, dicho umbral está situado en 30.000 € por año de vida ganado (habiéndose equiparado a 30.000 € por AVAC adicional), la decisión final es simplemente comparar el RCEI estimado en cada estudio con el umbral mencionado.

La solución propuesta parece aceptable, además de sencilla. De este modo, el decisor tiene una herramienta fácil de utilizar que le ofrecerá elementos de juicio para elaborar decisiones racionales. Asimismo, si la diferencia entre los costes y/o resultados es amplia, la decisión final no admite dudas. Pero en capítulos anteriores se ha descrito que tanto costes como resultados se extraen de un ensayo clínico, una base de datos o, incluso que algún parámetro se estima a partir de un panel de expertos. Todo ello implica que los estimados de costes y resultados están sujetos a una variabilidad no bien conocida a priori. Y con frecuencia, la estimación del RCEI cuando se modifica alguna variable relevante, dentro de un rango posible de valores, puede llegar a alterar totalmente el resultado.

Pensemos en el caso de dos alternativas terapéuticas, según se observa en el apartado (a) de la Tabla 1. El análisis simple de los datos sugiere que la inclusión de B sería francamente aceptable, pues el RCEI respecto de la estrategia utilizada A, estimado en 650 unidades monetarias por AVAC adicional, es inferior al umbral de eficiencia. Los datos utilizados para establecer dicho resultado final suponen los valores medios de cada variable. Es decir, el coste medio del tratamiento con B ha sido de 4.800 unidades monetarias, pero ello no quiere decir que ese coste haya permanecido invariable en cada uno de los pacientes sino que, dentro de una dispersión de datos, la media aritmética de los costes ha adoptado dicho valor. Igualmente se puede argumentar respecto de los resultados. Si ahora estimásemos el RCEI tomando como dato de coste un valor mayor posible, como el límite superior del intervalo de confianza (apartado (b)), digamos 6.480 unidades monetarias, a la vez que el resultado medio también fuera mayor, el RCEI resultante se reduciría hasta 432 unidades monetarias por AVAC adicional. Finalmente, si es estimara mediante posibles valores medios menores, tales como el límite inferior del intervalo de confianza (apartado (c)), el valor del RCEI se invierte respecto del caso base pasando a ser negativo. Es decir, en este caso, la alternativa B no sería coste efectiva respecto de A, todo lo contrario que lo establecido previamente.

	A	B
(a): coste:	3.500	4.800
resultado:	12,0	14,0
RCEI:		650
(b): coste:	3.500	6.480
resultado:	12,0	18,9
RCEI:		432

(c): coste:	3.500	3.600
resultado:	12,0	10,5
RCEI:		- 67

Tabla. 1.- Variación del RCEI en función de la variación posible de los datos de costes y resultados de la nueva estrategia terapéutica B, permaneciendo los datos de A invariables.

Como la solución empleada no parece ser útil en diversas ocasiones, la elección de la correcta elección pasa por establecer la distribución de probabilidad que dicha variable presenta, es decir, cada variable presentará un valor medio, de modo que una gran proporción de los valores reales que se obtuvieran estarían en la proximidad de dicho estimado mientras que los valores que más se alejaran de aquél presentarían una probabilidad menor de incidencia

La distribución más conocida es la distribución normal, cuya representación gráfica es la de una curva similar a una campana de lados simétricos, en donde el valor central corresponde a la media aritmética y cuanto mayor sea la dispersión (definida por la desviación estándar), mayor será la amplitud de la curva. Esta distribución se observa con los valores de coste de un recurso sanitario concreto, como una consulta médica, cuyos valores oscilan entre dos límites alrededor de su valor medio. Sin embargo, el coste total por paciente adopta una gran amplitud de valores: normalmente hay pocos pacientes que presentan un coste muy superior a la media aritmética mientras que otros muchos presentan un valor inferior pero cercano a la misma. En este caso, la curva se asemeja a una campana cuyo perfil derecho está totalmente estirado: los valores oscilan entre 0 e infinito positivo. Este tipo de dispersión se encuadra en las distribuciones gamma y lognormal. Igualmente se utiliza esta distribución para el riesgo relativo, al estar éstos calculados sobre la escala logarítmica. Finalmente, hay parámetros, como la probabilidad de un suceso, que sólo pueden adoptar valores entre 0 y 1, con un valor medio establecido. Estas variables se adaptan bien a distribuciones de tipo beta.

Cuadrante	Probabilidad (%)	Significado	
		Coste de B vs A	Resultado de B vs A
I	58,20	Mayor	Mayor
II	6,50	Menor	Mayor
III	2,50	Menor	Menor
IV	32,80	Mayor	Menor

Tabla 2.- Distribución por cuadrantes del resultado probabilístico del RCEI del ejemplo.

Así, en nuestro ejemplo se define una distribución de tipo gamma para el coste global de cada estrategia A y B, en función de su valor medio y su dispersión, y una distribución normal para el número de AVAC obtenidos para cada una de ellas. A continuación se efectúa una estimación con los valores extraídos de cada distribución y se calcula el parámetro RCEI. Este proceso se reitera un mínimo de mil veces, obteniéndose así mil valores del ratio mencionado. Por último, sólo queda calcular la probabilidad de que los valores estimados pertenezcan a cada cuadrante del plano coste – efectividad. En nuestro ejemplo, una vez efectuada dicha simulación, se observa (Tabla 2) que hay un 58,2 por ciento de probabilidad que B presente un ratio positivo situándose en el cuadrante I (en donde B tiene un mayor coste y un mejor resultado), pero existe cierto grado de probabilidad de que se halle en otros cuadrantes diferentes, es decir, que fuera incluso menos costosa y con mejor resultado o más costosa y menor resultado).

Vemos ahora que no se puede realizar una comparación sencilla con un valor umbral, lo cual dificultaría el proceso de toma de decisiones. Sin embargo, en un próximo se verá cómo queda resuelto representando, a partir de los datos estimados, la curva de aceptabilidad de coste efectividad, la cual ofrece información de cuál es la probabilidad de que una estrategia fuera eficiente respecto de otra al compararla con un rango de valores umbrales.

- Claxton K, Sculpher M, McCabe C, Briggs A, Akehurst R, Buxton M et al. Probabilistic sensitivity analysis for NICE technology assessment: not an optional extra. Health Econ. 2005;14:339-47

- Doubilet P, Begg C, Weinstein M, Braun P, McNeil B. Probabilistic sensitivity using Monte Carlo simulation. *Med Decision Making*. 1985;5:157-77

Análisis probabilístico del coste efectividad del manejo de la dispepsia

Los autores (1) de este estudio analizan las asunciones del documento de consenso de la *American Gastroenterological Association* de EE.UU. sobre la dispepsia mediante un modelo de simulación que refleja las estrategias disponibles del manejo en atención primaria o especializada. El modelo construido refleja los costes y asunciones utilizadas en la patología, estimando finalmente el coste por AVAC sobre un periodo de seguimiento de 5 años, incorporando un análisis probabilístico de segundo orden. Se inicia mediante la incorporación de una cohorte de pacientes con 30 ó 60 años y se definen una serie compleja de estados de salud por donde los pacientes pueden ir pasando.

Se evaluaron diversas alternativas terapéuticas: a) administración únicamente de antiácidos, b) tratamiento empírico de supresión con antiH2 o inhibidores de bomba de protones (IBP) durante un mes, c) test para *H. pylori*, tratando sólo a los positivos con terapia de erradicación, d) endoscopio inicial y terapia de erradicación si se halló úlcera séptica o IBP para el resto, e) tratamiento inicial con IBP seguido de endoscopio, a partir de lo cual se continúa con la estrategia anterior, f) test para *H. pylori* y tratamiento seguido por IBP cuando se precisa de endoscopio.

A partir de este planteamiento se efectúa un análisis probabilístico de segundo orden, en donde la incertidumbre expresada se obtiene de la variación estadística de los datos y no de la variación aleatoria de la evolución de un paciente, que se corresponde con incertidumbre de primer orden. Para ello, se atribuye una distribución a cada variable utilizada en el modelo

Parámetros	Distribuciones
Probabilidades de úlcera duodenal o gástrica con test positivos o negativos	Beta
Probabilidades de recurrencia o relapso tras tratamientos iniciales	Beta
Riesgo relativo de recurrencia tras administración de los tratamientos	Log-normal
Riesgo relativo de relapso en cada estrategia terapéutica	

Tabla 2

Las distribuciones log normal de los riesgos relativos se estiman a partir del valor medio del RR y de su error estándar; las de tipo beta, utilizadas con datos de probabilidad, se estiman a partir del número de pacientes que experimentan o no un evento. Los resultados del análisis muestran que las estrategias de endoscopio inicial fueron dominadas por las empíricas, siendo la de antiácido sólo la más económica pero menos efectiva de todas: con pacientes de 30 años se obtienen 4,2 AVAC a un coste de 1.976 \$ mientras que con los de 60 años se obtiene el mismo resultado pero con un coste de 2.842 \$. La estrategia de tratar a los pacientes sólo con IBP fue coste efectiva respecto del antiácido sólo, generando 0,14 AVAC adicionales con un incremento de 1.364 \$. Por otra parte, a cualquier edad, la endoscopio con biopsia para *H. pylori* fue más efectiva que la endoscopio sin biopsia; asimismo, la estrategia de IBP seguido de endoscopio sin biopsia fue más efectiva pero menos costosa.

Los autores concluyen que la aproximación mediante modelos, combinando incertidumbre individual de primer orden junto con una incertidumbre de segundo orden, permite una comparación de las consecuencias a medio – largo plazo de cada estrategia en particular, pudiéndose utilizar este método cuando existen diversas alternativas para el manejo de una patología.

1.-Barton P, Moayyedi P, Talley N, Vakil N, Delaney B. A second-order simulation model of the cost-effectiveness of managing dyspepsia in the United States. *Med Decis making*. 2008;28:44-55

Coste efectividad de itraconazol en infección fúngica invasiva

Los pacientes en tratamiento para procesos malignos hematológicos presentan con frecuencia infecciones por hongos, principalmente especies de *Candida* o *Aspergillus*. En función de la duración de la neutropenia debida al tratamiento, de la patología subyacente o del tipo de quimioterapia administrada, la incidencia será mayor o menor. Como la mortalidad de estas infecciones es elevada, un tratamiento precoz es esencial; sin embargo, dada la dificultad del diagnóstico, la profilaxis antifúngica se utiliza frecuentemente, especialmente en pacientes de riesgo para solventar el problema.

Un antifúngico utilizado habitualmente es fluconazol. Un problema asociado con la administración de este fármaco es la reducida actividad frente a especies de *Aspergillus* y muchos tipos de *Candida* no albicans, por lo que itraconazol, que sí posee actividad frente a ellas, se convierte en una alternativa terapéutica. Por ello, los autores (2) realizan un análisis coste efectividad de itraconazol respecto de fluconazol y de la no intervención profiláctica en la prevención de la infección fúngica invasiva de pacientes inmunocomprometidos. El análisis se lleva a cabo en dos ámbitos geográficos: Alemania y Países Bajos

Se diseña entonces un modelo de tipo probabilístico, incorporando un combinado de datos extraídos de varios ensayos clínicos. Sin embargo, los estudios que se combinan presentan una gran heterogeneidad en cuanto al tipo de pacientes (de alto y bajo riesgo), sus patologías subyacentes, las posologías o el diseño del estudio, todo lo cual presenta una limitación al resultado ya que estiman previamente los riesgos basales de infección sin tratamiento, incorporando a continuación el riesgo relativo (RR) de la misma al tratar con fluconazol respecto de no tratar, incorporando a continuación estos datos al RR de itraconazol respecto de fluconazol, ofreciendo así las probabilidades finales de riesgo de infección, tanto por *Aspergillus* como por *Candida*.

Los costes aplicados se corresponden con los del tratamiento farmacológico profiláctico más los de diagnóstico, monitorización y estancia hospitalaria. La unidad de resultado consistió en la infección fúngica evitada. Con ello se estimó el ratio coste efectividad incremental (RCEI), efectuando el análisis desde la perspectiva del financiador del sistema de salud alemán y holandés.

Los resultados se estimaron después de conducir una simulación de Monte Carlo con diez mil iteraciones para incorporar la incertidumbre asociada con las probabilidades de transición estimadas (incertidumbre de segundo grado) presentando a continuación dichos valores en el plano coste efectividad. De esta forma se observa en el caso base que la mayor parte de los valores estimados se hallan en el cuadrante II (en donde el coste del fármaco evaluado es menor que el de referencia mientras que su efectividad es superior), quedando sólo una pequeña porción de los mismos en el cuadrante I (mayores costes y resultados que el fármaco de referencia) Por todo ello, la alternativa con itraconazol domina, al presentar menor coste y mayor efectividad, a las protagonizadas por fluconazol o la no profilaxis (Tabla 2). La pertenencia al cuadrante I se observó en el 98 por ciento de la iteraciones realizadas, significando que este fármaco presenta una probabilidad de dominar a fluconazol del 98 por ciento.

	Itraconazol	Fluconazol	No profilaxis
Holanda:			
- Coste medio por paciente (€)	780	1.172	928
- Riesgo medio de infección	0,022	0,040	0,121
Alemania:			
- Coste medio por paciente (€)	785	1.146	791
- Riesgo medio de infección	0,022	0,040	0,121

Tabla 4

Los autores concluyen que este modelo, aparte de las limitaciones que presenta, sugiere que itraconazol mejora probablemente los resultados, y a un menor coste, respecto de fluconazol o no intervenir con profilaxis en los pacientes neutropénicos tratados por procesos malignos hematológicos en Alemania u Holanda.

2.-De Vries R, Drenen S, Tolley K, Glasmacher A, Prentice A, Howells S et al. Cost effectiveness of itraconazole in the prophylaxis of invasive fungal infections. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(1):75-90