

Costo-efectividad del Dabigatran en fibrilación auricular en Argentina

Federico J. Bottaro

Servicio de Clínica Médica - Hospital Británico
Coordinador Comité de Revisión Institucional - Hospital Británico

febottaro@hotmail.com

Fecha de recepción: 06/08/2013
Fecha de aprobación: 10/08/2013



COMENTARIO
EDITORIAL

Ver artículo original en página 115

HEMATOLOGÍA, Vol. 17 N°2: 122-126
Mayo - Agosto 2013

“No es por la benevolencia del carnicero, del cervecero o del panadero que podemos contar con nuestra cena, sino por su propio interés. Cada individuo está siempre esforzándose para encontrar la inversión más beneficiosa para cualquier capital que tenga [...] Al orientar esa actividad de modo que produzca un valor máximo, él busca sólo su propio beneficio. Al perseguir su propio interés frecuentemente fomentará el beneficio de la sociedad mucho más eficazmente que si de hecho intentase fomentarlo.” Adam Smith, “La Riqueza de las Naciones” (1776)

Una *evaluación económica* (EE) es un análisis que compara los costos y resultados de determinadas intervenciones en salud con el fin de determinar cómo asignar de mejor manera recursos sanitarios que frecuentemente son limitados. La terminología que se utiliza en estudios de esta naturaleza puede parecer extraña en primera instancia y muchas veces los médicos se ven frustrados al intentar leer este tipo de artículos. Sin embargo, la comprensión de algunos conceptos básicos de las evaluaciones económicas permitirán visualizar estas publicaciones como lo que son: *formas diferentes de interpretar la evidencia disponible*.

En este número de la revista Hematología, Ferrante y col.¹ abordan mediante un análisis económico el comportamiento del dabigatran etexilato en la prevención del accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes con fibrilación auricular (FA) en comparación con warfarina desde la perspectiva del financiador en la Argentina. Describiré básicamente los componentes de una evaluación económica para que el lector que no está familiarizado con este tipo de literatura pueda interpretar el estudio y sus alcances.

Componentes de una evaluación económica

Costos: los costos describen el valor total de los recursos (dinero, tiempo, energía) que se consumen con un fin determinado. Se deben valorar los costos "directos" de la implementación de una intervención (medicamentos, honorarios médicos, hospitalizaciones, pruebas de laboratorio) como así también los costos "indirectos" relacionados a ella (costos derivados del lucro cesante para realizar visitas médicas, combustible y/o transporte para recibir cuidado médico, etcétera). Los costos indirectos adquieren mayor relevancia cuando la perspectiva que adopta la

EE es la de la sociedad. De acuerdo al horizonte temporal en el que se proyecta la EE se deberá plantear una tasa de descuento (que variará de acuerdo al país donde se realiza la EE; situación inflacionaria, y otras variables) que permitirá ajustar los costos derivados en el tiempo.

Resultados ("outcome"): en las EE se parte de la premisa de que se incurre en costos económicos para obtener beneficios de salud. Hay distintos beneficios de salud, usualmente denominados "resultados" (en inglés: *outcome*). Por ejemplo, el beneficio de la intervención "cirugía bariátrica" en un paciente diabético puede ser medido por el *outcome* "mejoría en el control de glucemia". Otros resultados de las intervenciones pueden ser el mejoramiento de la calidad de vida y las ganancias relativas a la productividad económica del paciente. Un tipo de estudio de costo-efectividad (ACE) denominado análisis de costo-utilidad (ACU) mide los resultados de las intervenciones que comparan de una manera multidimensional. Medidas multidimensionales (QALYS, DALYs, HYE) hacen posible las comparaciones entre intervenciones en salud de distinta naturaleza y/o con diferentes impactos en esperanza de vida versus calidad de vida. La medida utilizada por Ferrante y col. son los QALYS, cuyas siglas significan "años de vida ajustados por la calidad" (*quality adjusted life years* en inglés). Los QALYS corresponden a los años vividos por una persona ajustados por un factor de calidad de vida relativa a la salud. Un año de vida con salud perfecta se homologa a un QALY, mientras que un año vivido en un estado de salud no perfecta se pondera en menos de un QALY. Esta ponderación dependerá de la situación que afecta la calidad de vida que, por ejemplo, pueden ser manifestaciones clínicas (hemiplejía, afasia, etc.) o la necesidad de visitas médicas frecuentes para extracciones de sangre. Es decir que en términos de EE podemos decir que 5 años vividos en perfecto estado de salud equivaldrían a 10 años de vida con una condición que disminuye 50% nuestra calidad de vida. A los beneficios derivados de los *resultados* de una EE se les debe aplicar una tasa de descuento como se observó con los costos.

Modelo de Markov: las EE se nutren de datos que

proviene de diferentes fuentes (revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos randomizados controlados, estudios epidemiológicos, datos administrativos) por lo que es necesario la creación de una estructura o modelo matemático que sintetice tanto la estimación de los resultados como los costos. Los modelos buscan representar de manera simple una realidad que se presenta compleja, como la historia natural de una enfermedad y sus variaciones derivadas de las intervenciones sanitarias que se están evaluando.

El comportamiento de un modelo para representar una realidad no solo dependerá de la adecuada construcción del mismo que realizarán los autores, sino también de que los datos de los cuales el modelo se nutre sean coherentes y válidos. Los modelos de Markov se usan principalmente para modelar enfermedades crónicas o situaciones en las que la intervención o la enfermedad se pueden repetir en el tiempo. En este tipo de modelos, una enfermedad es definida en términos de estados de salud por los que una persona podría pasar y por las probabilidades de transición entre estos estados durante una serie de ciclos iguales que dan cuenta de la temporalidad de la enfermedad. Cada estado se asocia a un nivel de beneficio o "utilidad" y a un costo que finalmente, al hacer circular a un individuo o población por el modelo, llevarán a la estimación del resultado deseado y a su costo total asociado.

Incertidumbre: este concepto juega un importante rol en las EE. Por ejemplo, es generalmente aceptado que los beneficios actuales o cercanos en el tiempo son percibidos por las personas con mayor valor que ocurrencia en el futuro; mientras que situaciones desventajosas actuales o próximas son consideradas peores que la misma situación en un futuro. Dejando de lado este efecto del tiempo, la incertidumbre puede también surgir de las dudas acerca del grado de éxito que se logrará mediante las iniciativas actuales. Estas fuentes de incertidumbre son las razones y justificación de los descuentos que se aplican a los costos y resultados.

Interpretación de resultados de una EE

Los resultados de una EE se pueden represen-

tar en un plano cartesiano de acuerdo al comportamiento de las intervenciones que son evaluadas. Así puede ocurrir que una intervención en relación a la práctica habitual (o comparador) resulte:

- Menos costosa y más efectiva ($C_2 < C_1$; $E_2 > E_1$), cuadrante A del gráfico 1;
- Más costosa y más efectiva ($C_2 > C_1$; $E_2 > E_1$), cuadrante B del gráfico 1;
- Menos costosa y menos efectiva ($C_2 < C_1$; $E_2 < E_1$), cuadrante C del gráfico 1;
- Más costosa y menos efectiva ($C_2 > C_1$; $E_2 < E_1$), cuadrante D del gráfico 1.

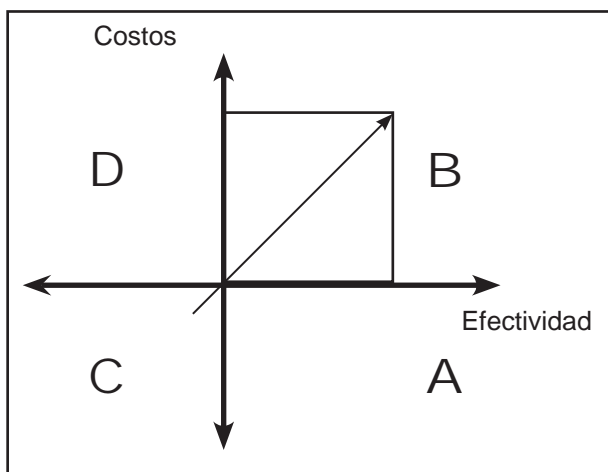


Gráfico 1: Ejes cartesianos que grafican la relación entre dos intervenciones evaluadas en un análisis de costo-efectividad.

La interpretación de los resultados dependerá de cuál de las cuatro situaciones sea la que se representa. En el caso en que los resultados caigan en los cuadrantes A y D, la decisión será simple y se dirá que existe "dominancia" de una intervención sobre la otra (en el caso A se deberá adoptar la nueva intervención y en el D rechazarla de plano y continuar con la práctica habitual) en el sentido en que nadie estará dispuesto a pagar más por menos "resultados", y todos querrán tener mayores beneficios con menor costo económico. Cuando los resultados de una EE quedan en los cuadrantes C y B es el tomador de decisiones quien debe hacer el juicio sobre si el "beneficio extra" vale el "costo extra". Para realizar esta interpretación, usualmente se calcula la *razón incremental de costo efectividad* (ICER por sus siglas en inglés). Este cociente puede definirse como el costo por cada unidad adicional de beneficio obtenido y se

calcula dividiendo el costo incremental (extra) por el beneficio incremental (extra)(ver Gráfico 2).

$$\text{ICER} = \frac{\Delta C_i}{\Delta E_i} = \frac{C_2 - C_1}{E_2 - E_1}$$

Gráfico 2: Razón incremental de costo-efectividad.

De esta forma uno puede comparar diferentes estrategias, pudiendo elegir la que menor ICER posee en relación a la práctica habitual en ausencia de estrategias dominantes. Con frecuencia en la literatura los investigadores comparan su ICER con un umbral de costo por QALY ganada, que en muchos países están definidos a pesar que no siempre están reconocidos explícitamente. Por ejemplo, en Australia hay evidencia que las intervenciones con ICER menor a 42000 dólares australianos por QALY ganado son generalmente consideradas costo-efectivas (CE). Otros ejemplos para ilustrar umbrales de toma de decisiones: en Estados Unidos hay consenso general que las intervenciones que poseen un ICER entre 50000 y 100000 dólares por año de vida ganado son aceptables, mientras que en el Reino Unido el umbral de CE oscila entre 20000 a 30000 libras por año de vida ganado.²

Algunos analistas han considerado un umbral de CE para países en vías de desarrollo de hasta tres veces el producto interno bruto (PIB) per cápita por año de vida ajustado a calidad de vida (QALY) ganado. Es decir, se considera muy costo-efectivas a intervenciones con un ICER cercano a 1 PBI per cápita del país y débilmente costo-efectivas si su ICER es cercano a 3 veces el PBI.³

Costo-efectividad del dabigatrán en la prevención de ACV en pacientes con FA

Hasta la fecha no he hallado estudios de CE que evalúen el uso de nuevos anticoagulantes en prevención de ACV en pacientes con FA en Argentina. Múltiples análisis de CE han evaluado al dabigatran en esta indicación en diferentes países con resultados homogéneos (ver Tabla 1). En la tabla 1 se puede apreciar el costo incremental por QALY ganado del dabigatran sobre la warfarina. La interpretación de los autores de las EE citadas en esta tabla es favorable al dabigatran en todos los casos. Sin embargo es necesario ser cuidadoso al intentar extrapolar los

Tabla 1: Resultados de varios análisis de CE de dabigatran versus warfarina en prevención de ACV en FA

País	Costo diario del dabigatran (USD) ^a	Qalys ganadas con dabigatran	Costo por Qaly adicional (USD) ^a
Suecia ^b	3,74	0,29	10262
Canadá ^c	3,28	0,21	10729
Reino Unido ^d	4,17	0,15	38221
EEUU ^e	13,71	0,56	47872
EEUU ^f	9,5	0,25	90740
Bélgica ^g	4,2	0,32	3719
España ^h	4,02	0,28	23305
Suiza ⁱ	4,3	0,24	10424

^a Se reportan valores convertidos a dólares americanos.

^b Davidson T, Husberg M, Janzon M, y col. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for patients with atrial fibrillation in Sweden. *Eur Heart J* 2013;34:177-183.

^c Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, y col. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thromb Haemost* 2011;105:908-919.

^d Pink J, Lane S, Pirmohamed M, y col. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ* 2011;343:d6333.

^e Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, y col. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2011;154:1-11.

^f Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation* 2011;123:2562-2570.

^g Wouters H, Thijs V, Annemans L. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation in Belgium. *J Med Econ.* 2013;16(3):407-14.

^h Pletscher M, Plessow R, Eichler K, y col. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2013 Jan 8;143:w13732.

ⁱ González-Juanatey JR, Álvarez-Sabin J, Lobos JM, y col. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012; 65(10):901-10.

resultados de estas EE a otras poblaciones, no solo por las diferencias en los costos de los recursos, sino también por las posibles diferencias de las valoraciones sobre calidad de vida de las poblaciones evaluadas. Por esta razón es difícil la generalización de los resultados de estas EE, aunque impresiona haber cierta homogeneidad regional.⁴ Lo expuesto realza la importancia de estudios de estas características en Argentina.

Costo-efectividad del dabigatran en la prevención de ACV en pacientes con FA en Argentina

El estudio de Ferrante y col. posee un diseño adecuado, con una correcta descripción del caso base. Compara el tratamiento anticoagulante estándar con antagonistas de la vitamina K para prevención

de ACV en pacientes con FA versus dabigatran 150 mg cada 12 horas.

Sin embargo, para la adecuada interpretación de los resultados de esta EE, hay algunas consideraciones que deben ser tenidas en cuenta. La perspectiva que optaron los investigadores es la del financiador, algo entendible y aceptable dada lo complejo de nuestro sistema salud para el análisis de costos desde una perspectiva social, pero con la interpretación de los resultados aplicables solo a ese sector. El riesgo anual basal de ACV embólico de la población que se modeló es 4% para los pacientes que recibirían warfarina. Este es un elevado riesgo si tomamos en cuenta que la disminución de riesgo relativo de ACV con antagonistas de la vitamina K es 62%, es decir que asumimos que el riesgo basal de la población base sin anticoagulación sería cercano al 11%.

Los investigadores tomaron esta decisión basados en datos del estudio RENAF⁵ y asumiendo un tiempo rango terapéutico (TTR) de 60% (el TTR promedio del estudio RE-LY fue 64%). Existe la posibilidad que la elevada tasa de eventos sobre-estime la CE del dabigatran. Otra característica del modelo fue que solo contemplo datos de la dosis más eficaz de dabigatran: 150 mg cada 12 horas. Los eventos fueron modelados de acuerdo a diferentes fuentes (estudio RENAF, RENACER, estudio de Avezum y col. y estudio RE-LY) ya que no hay estudios de cohortes prospectivos de pacientes con FA en Argentina. Esta es una limitación importante para la extrapolación de los resultados. Además, no fueron modelados la ocurrencia de otras complicaciones extra-craneales (hemorragia digestiva, hemorragia mayor extra-craneal no gastrointestinal, infarto agudo de miocardio fatal, infarto de miocardio no fatal, etcétera) que podrían modificar los resultados del análisis. Las utilidades sobre las que se basaron los QALYS corresponde a literatura internacional y los autores no describen haber aplicado tasa de descuentos a las mismas.

Sin embargo, los hallazgos de la EE son consistentes con estudios similares publicados en la literatura (ver tabla 1) y está fortalecido por un análisis de sensibilidad que demuestra la robustez de los resultados. Los investigadores reportan un costo por QALY ganado extra de dabigatran sobre warfarina de 12040 pesos. Si tomáramos en cuenta un umbral de rentabilidad de hasta 3 veces el PBI per cápita para Argentina, que para el año 2012 se estimó en 11000 dólares⁶⁻⁷, el dabigatran resultaría altamente costo-efectivo.

Más allá de ciertas limitaciones (más propias de la falencia de datos epidemiológicos en Argentina que del modelo desarrollado), evaluaciones económicas de estas características enriquecen el proceso de toma de decisiones en diferentes niveles sanitarios y debieran ser parte de toda evaluación para la incorporación de nuevas tecnologías.

AGRADECIMIENTOS: al Dr. Ariel Bardach que colaboró con el autor con comentarios y referencias bibliográficas para la confección de esta editorial.

Declaración de conflictos de intereses

El autor declara ser miembro del Advisory Board de Boehringer Ingelheim

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrante D, Costo-efectividad del Dabigatrán en la prevención de accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular en la Argentina. *Hematología* vol. 17 n° 2, agosto 2013.
2. Higgins AM, Harris AH. Health economic methods: cost-minimization, cost-effectiveness, cost-utility, and cost-benefit evaluations. *Crit Care Clin.* 2012;28(1):11-24.
3. <http://www.htai2011.org/documentos/PANEL135US.pdf> (acceso noviembre 2013)
4. Reed SD. How country-specific should a country-specific cost-effectiveness analysis be? *Eur Heart J.* 2013 Jan;34(3):166-7.
5. RENAF: Registro Nacional de Fibrilación Auricular. Presentado en el Congreso Argentino de Cardiología (SAC), octubre 2011.
6. <http://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD>
7. <http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2013/01/weodata/weorept.aspx?pr.x=90&pr.y=8&sy=2009&ey=2013&scsm=1&ssd=1&sort=country&ds=.&br=1&c=213&s=NGDPPC%2CNGDPDPC&grp=0&a=> (acceso agosto 2013)