

Análisis de impacto presupuestario en el tratamiento de la hepatitis por virus C en un hospital

M.A. Casado Gómez, L. Álvarez-Rubio¹, S. Miró Manero², E.L. Mariño Hernández³, M. Buti Ferret⁴

Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia. Madrid.

Servicios de ¹Farmacia y ²Aparato Digestivo. Hospital General de L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

³Unidad de Farmacia Clínica y Farmacoterapia. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona.

⁴Servicio de Hepatología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

Resumen

Objetivo: Realizar un análisis de impacto presupuestario (AIP) del tratamiento con interferón pegilado (pegIFN), alfa-2a o alfa-2b, más ribavirina (RIB) en pacientes *naïve* con hepatitis crónica C (HCC).

Método: Se ha diseñado un modelo interactivo a partir de las variables obtenidas de bases de datos hospitalarias. Los precios de pegIFN y RIB han sido los abonados por el hospital con sus respectivos descuentos. Sólo se han considerado los costes farmacológicos asociados a las opciones (en euros 2005). Ambas estrategias se han considerado equivalentes terapéuticas.

Resultados: El número de pacientes con HCC evaluados en el modelo ha sido de 117, con una edad media de 42 años y un peso promedio de 75 kg. Los genotipos de los pacientes y su distribución fueron: G1/4, 85% y G2/3, 15%. Se produjo discontinuación del tratamiento a las 12 semanas en el 26% de los pacientes. El tiempo promedio del tratamiento ha sido de 37 semanas. El coste total de los 117 pacientes evaluados oscila entre 942.632-952.109 y 861.646-880.751 euros para el tratamiento con pegIFN alfa-2a + RIB y con pegIFN alfa-2b + RIB, respectivamente.

Conclusiones: Los modelos de AIP pueden ser útiles para la inclusión o reevaluación de medicamentos en las guías farmacote-

rapéuticas. En este hospital, el tratamiento con pegIFN alfa-2b + RIB (en comparación con pegIFN alfa-2a + RIB) es una estrategia eficiente aunque muy sensible a los precios de adquisición por lo que es difícilmente extrapolable a otros entornos. En nuestro hospital produciría un ahorro presupuestario entre 71.358 a 80.986 euros, lo que representaría un 7,5-8,6% del coste total del tratamiento farmacológico de la HCC.

Palabras clave: Hepatitis crónica C. Interferones pegilados. Ribavirina. Análisis de impacto presupuestario.

Summary

Objective: To perform a budget impact analysis (BIA) of the treatment with pegylated interferon (pegIFN), alfa-2a or alfa-2b, plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C (CHC).

Method: An interactive model has been designed from the inputs obtained from hospital databases. Prices for pegIFN and RIB have been taken from the hospitals considering their respective discounts. Only pharmacological costs (euros 2005 values) for the options have been considered. Both strategies have been considered as therapeutic equivalents.

Results: The number of patients with CHC evaluated in the model has been of 117, with an average age of 42 years and an average weight of 75 kg. The genotypes of the patients were: G1/4, 85% and; G2/3, 15%. Discontinuation of the treatment at week 12 took place in 26% of the patients. The average duration of treatment has been of 37 weeks. Total cost of the 117 evaluated patients ranged between 942,632-952,109 and 861,646-880,751 euros for the treatment with pegIFN alfa-2a + RIB and pegIFN alfa-2b + RIB, respectively.

Conclusions: BIA models can be useful for the inclusion or reassessment of drugs in formularies. In this case, the treatment with pegIFN alfa-2b + RIB (in comparison with pegIFN alfa-2a + RIB) is an efficient strategy although it depends on acquisition prices, and so, it would be rarely useful in other centres. In our hospital it would produce a budgetary saving that would range from 71,358 to 80,986 euros, which would represent a 7,5-8,6% of the total cost of the pharmacological treatment of the CHC

Key words: Chronic hepatitis C. Pegylated interferons. Ribavirin. Budget impact analysis.

Casado Gómez MA, Álvarez-Rubio L, Miró Manero S, Mariño Hernández EL, Buti Ferret M. Análisis de impacto presupuestario en el tratamiento de la hepatitis por virus C en un hospital. *Farm Hosp* 2006; 30: 291-299.

Los resultados del presente trabajo han sido parcialmente presentados en el 50 Congreso Nacional de la SEFH, celebrado en Oviedo en septiembre de 2005.

Este trabajo se ha realizado mediante una beca concedida por la Fundación Assaig del Hospital General de L'Hospitalet de Llobregat. Uno de los autores (MAC) es consultor de Schering-Plough.

Recibido: 19-01-2006

Aceptado: 14-07-2006

Correspondencia: Miguel Ángel Casado Gómez. Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia. C/ Antonio Rodríguez, 8. 28224 Pozuelo de Alarcón. Madrid. e-mail: ma_casado@porib.com

INTRODUCCIÓN

La hepatitis crónica por virus C es un problema sanitario global. La prevalencia de la enfermedad en la población europea se ha estimado en el 3%. Sin embargo, la prevalencia real es todavía desconocida¹ al existir un significativo número de casos sin diagnosticar². Como consecuencia, el tratamiento y control de la hepatitis crónica por virus C genera un elevado gasto para los sistemas sanitarios³. Así, en España se ha estimado un coste asociado a la patología sin tratamiento de 2,7 billones de euros desde 2001 hasta 2030⁴.

La incorporación en el arsenal terapéutico de alternativas útiles en el tratamiento de la hepatitis crónica, pero con un elevado coste inicial de adquisición, como los interferones pegilados (pegIFN) en combinación con ribavirina (RIB), puede incrementar el coste del tratamiento de la enfermedad a corto plazo y el impacto presupuestario en las organizaciones sanitarias, aunque evitará costes futuros relacionados con las complicaciones derivadas de la hepatitis crónica por virus C (cirrosis, hepatocarcinoma y trasplante hepático)^{4,5}. Actualmente existen dos interferones pegilados comercializados en España para el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C: pegIFN alfa-2a (Pegasys®; Roche) administrado a una dosis fija de 180 µg en combinación con RIB (Copegus®; Roche) y pegIFN alfa-2b (PegIntron®; Schering-Plough) administrado (50, 80, 100, 120 y 150 µg) en función del peso del paciente en combinación con RIB (Rebetol®; Schering-Plough). Ambas combinaciones terapéuticas han probado su eficacia y seguridad en varios ensayos clínicos^{6,7}.

En los últimos años algunos países han utilizado los análisis de coste-efectividad (comparación de los costes y los efectos de dos o más fármacos útiles en una patología, evaluando si el incremento en los beneficios en la salud producidos por el nuevo fármaco “compensa” los costes del mismo) de los nuevos fármacos para seleccionar y autorizar aquellos fármacos que deberían ser financiados por el sistema de salud público^{8,9}. En esta línea, el hecho de disponer conjuntamente y de forma complementaria de datos farmacoeconómicos y de impacto presupuestario de las nuevas alternativas farmacológicas nos ayudará en la selección de las alternativas más eficientes en atención hospitalaria, y en la decisión de su inclusión o no en las guías de práctica clínica y farmacoterapéuticas hospitalarias. De esta forma, podremos conocer si disponemos de suficientes recursos para sufragar el gasto farmacológico de las nuevas alternativas terapéuticas, normalmente más eficaces, efectivas y seguras, pero con un mayor coste inicial de adquisición¹⁰⁻¹².

Dentro de este enfoque, el objetivo de este estudio es realizar una revisión de la metodología de los análisis de impacto presupuestario (AIP) utilizando un modelo que permita la selección más racional de los pegIFN más RIB en el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C a par-

tir de la información recogida en la unidad de pacientes externos del servicio de farmacia del Hospital General de L'Hospitalet de Llobregat.

MÉTODOS

Diseño y estructura de los modelos

Los modelos de AIP de la hepatitis C están diseñados de forma interactiva para calcular las diferencias en el impacto financiero entre las dos estrategias de tratamiento de la hepatitis crónica por virus C utilizadas en España: pegIFN alfa-2a + RIB frente a pegIFN alfa-2b + RIB (Fig. 1). Se han realizado dos modelos con diferentes niveles de complejidad: a) modelo 1 (caso-base): realiza un análisis de costes comparativo entre ambas estrategias terapéuticas en base a datos reales del hospital (peso, genotipo, precios de los fármacos, etc.); y b) modelo 2: incorpora ajustes de dosis por reacciones adversas para pegIFN alfa-2a y alfa-2b.

Los modelos están desarrollados con el programa Microsoft Excel 2003, y tienen los siguientes apartados: a) premisas o asunciones consideradas en el modelo; b) características de los pacientes: distribución de pesos y genotipo; c) duración del tratamiento (discontinuaciones del tratamiento a la semana 4, 12, 24 y 48); d) costes farmacológicos (todos los costes del modelo se presentan en euros del año 2005); y e) análisis de impacto presupuestario.

Variables necesarias para la realización de los modelos

Los modelos de AIP están desarrollados a partir de los *inputs* que se muestran en la figura 1: 1. Número de pacientes del hospital infectados con VHC y coinfectados VHC-VIH: a) susceptibles de tratamiento con pegIFN + RIB; y b) tratados con pegIFN + RIB. 2. Peso de los pacientes al inicio del tratamiento para definir las dosis iniciales de PegIFN alfa-2b^{13,14}: a) < 40 kg: 50 µg; b) 40-64 kg: 80 µg; c) 65-75 kg: 100 µg; d) 76-85 kg: 120 µg; y e) > 85 kg: 150 µg. En el caso de del pegIFN alfa-2a se utilizan dosis planas de 180 µg^{13,14}. 3. Peso al inicio del tratamiento y genotipo de los pacientes para definir las dosis iniciales de RIB en combinación con pegIFN alfa-2a^{13,14}: a) cualquier peso y genotipo 2/3: 800 mg; b) < 75 kg y genotipo 1/4: 1.000 mg; y c) > 75 kg y genotipo 1/4: 1.200 mg. 4. Peso de los pacientes al inicio del tratamiento para definir las dosis iniciales de RIB en combinación con pegIFN alfa-2b^{13,14}: a) < 40-64 kg: 800 mg; b) 65-85 kg: 1.000 mg; y c) > 85 kg: 1.200 mg. 5. Ajustes de dosis a lo largo del tratamiento por reacciones adversas para PegIFN alfa-2a y PegIFN alfa-2b. 6. Precios netos “reales” (con

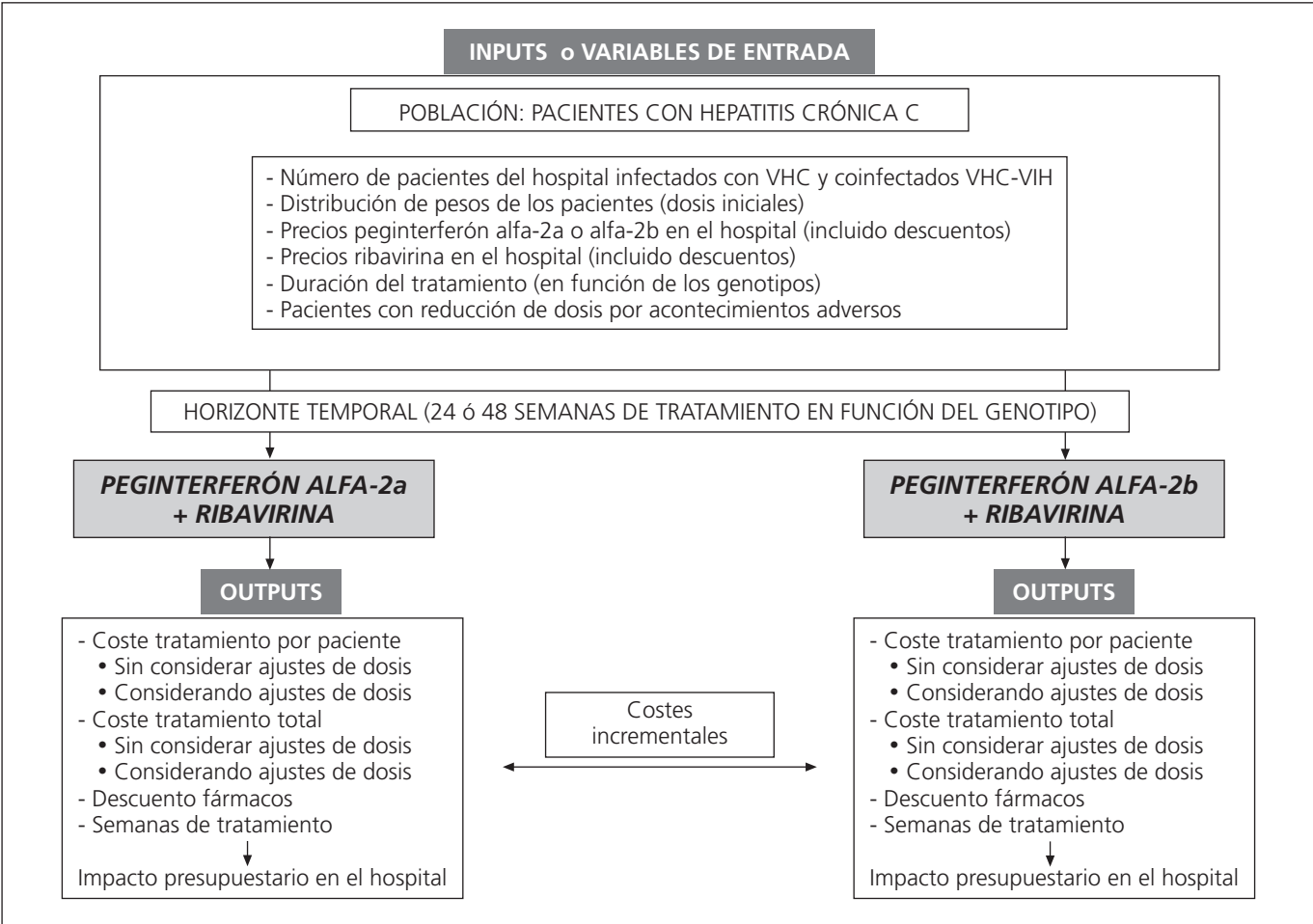


Fig. 1.- Diseño de los modelos de análisis de impacto presupuestario comparando interferón pegilado alfa-2a y alfa-2b en combinación con ribavirina.

descuentos) de las especialidades farmacéuticas: pegIFN y RIB en el hospital (Tabla I). 7. Duración de tratamiento: en función de los genotipos.

Determinación de la distribución del peso promedio por segmentos en los modelos

Al carecer de datos oficiales sobre el peso de los pacientes con hepatitis crónica por virus C y con el fin de determinar la distribución del peso de los pacientes y los pesos promedio en cada uno de los segmentos de peso en el modelo a partir de una población suficiente de pacientes, se ha realizado un estudio piloto con 440 pacientes afectados de hepatitis crónica por virus C tratados con pegIFN más RIB en 3 centros hospitalarios. La distribución de los pesos promedio para los modelos se observa en la figura 2.

Tabla I. Coste del tratamiento

Coste tratamiento semanal por paciente con pegIFN alfa-2b*	
< 40 kg (pegIFN 50 µg)	70,68
40-64 kg (pegIFN 80 µg)	113,01
65-75 kg (pegIFN 100 µg)	141,36
76-85 kg (pegIFN 120 µg)	169,63
> 85 kg (pegIFN 150 µg)	169,63
Coste tratamiento semanal por paciente con pegIFN alfa-2a*	
pegIFN 135 µg	135,43
pegIFN 180 µg	162,52
Coste tratamiento semanal por paciente con RIB*	
800 mg	44,24
1.000 mg	55,30
1.200 mg	66,36

*Los precios (PVL+4% IVA) de los pegIFN y de RIB considerados han sido los precios de mercado en el hospital con sus respectivos descuentos: 20,0% para pegIFN alfa-2a, 16,5% para pegIFN alfa-2b 50-120 µg, 36,0% para pegIFN alfa-2b 150 µg, 58,4-65,0% para ribavirina.

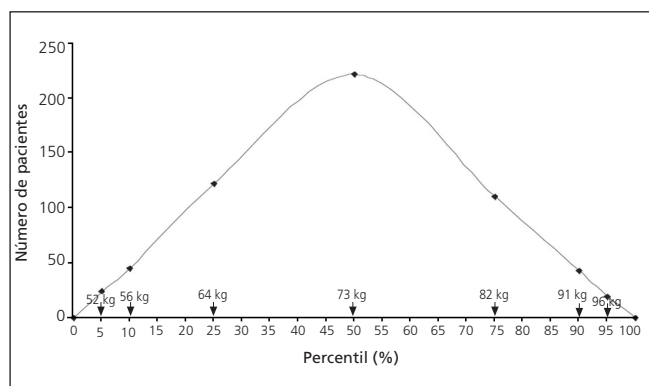


Fig. 2.- Distribución de pacientes por pesos en función del percentil.

Horizonte temporal. Perspectiva

El AIP se ha realizado siguiendo la perspectiva del Servicio de Farmacia del Hospital General de L'Hospitalet de Llobregat. Por tanto, solamente se han considerado los costes farmacológicos asociados a ambas opciones terapéuticas en dicho hospital.

Las variables necesarias para "alimentar" el modelo se han obtenido a partir de la base de datos de pacientes externos del Servicio de Farmacia del Hospital General de L'Hospitalet de Llobregat, en el periodo comprendido desde enero de 2001 hasta diciembre de 2005.

Asunciones

El AIP se ha basado en las siguientes asunciones o premisas:

—La población objeto de estudio es la misma para ambas combinaciones farmacológicas (modelos 1 y 2). Por tanto, presenta la misma distribución de pesos y genotipos en las dos alternativas evaluadas.

—No existen diferencias en el número y gravedad de los acontecimientos adversos. Por tanto, no se han considerado los costes asociados con el tratamiento o monitorización de los acontecimientos adversos (modelos 1 y 2).

—Ambas estrategias tienen la misma duración del tratamiento que se basa a su vez en los genotipos de los pacientes (modelos 1 y 2).

—En el modelo 1, ambos pegIFN se han considerado como equivalentes terapéuticos con la misma eficacia, seguridad, reducción de dosis, discontinuaciones y duración de tratamiento (24 semanas para genotipos 2 y 3; 48 semanas para genotipos 1 y 4).

—En el modelo 2, igualmente ambos pegIFN se han considerado como equivalentes terapéuticos, pero se ha considerado que al 13% de los pacientes se les realiza un ajuste de dosis por acontecimientos adversos durante el tratamiento, a partir de la semana 14, en función de los datos del hospital.

—La discontinuación de la semana 12 se realiza en la semana 16 tras la comunicación al paciente de los resultados analíticos correspondientes a la semana 12.

Análisis de sensibilidad

Con el fin de evaluar la robustez de los resultados de nuestro análisis, se han realizado diversos análisis de sensibilidad univariante. Para ello se han modificado los valores de los parámetros más relevantes en el análisis, y se ha estudiado el cambio que dichas modificaciones suponen en el resultado final. Para dichos análisis se han considerado los siguientes escenarios:

—Modificación de la distribución de pesos de pacientes (modelo 1).

—Modificación de los precios (o descuentos) de los interferones pegilados (modelo 1).

—Equiparación del coste de ribavirina para ambas estrategias (modelo 1).

—Ajuste de dosis para pegIFN alfa-2b y pegIFN alfa-2a por acontecimientos adversos en el 26% de los pacientes a partir de la semana 14 (modelo 2).

—No discontinuación de los pacientes que no alcanzan la respuesta virológica temprana a las 12 semanas. Por tanto, dichos pacientes continúan con el tratamiento 24 ó 48 semanas, según el genotipo (modelo 1).

Validación del modelo con datos reales

Para la validación de los modelos se han comparado los resultados obtenidos con dichos modelos con el impacto presupuestario en función de la duración de la terapia y los consumos reales hospitalarios producidos en el hospital con 84 (de los 117) pacientes del estudio que habían finalizado el tratamiento con pegIFN y RIB en el momento de realización del manuscrito. Para permitir una comparación adecuada de los resultados se han utilizado resultados "normalizados" como el coste total promedio por paciente tratado con pegIFN o con RIB y el coste total promedio por paciente (en euros).

RESULTADOS

Descripción de los pacientes

El número de pacientes con hepatitis crónica por virus C *naïve* tratados en el hospital durante el periodo descrito es de 117 (85 hombres y 32 mujeres). El peso promedio de los pacientes con hepatitis crónica por virus C en el hospital durante el periodo estudiado ha sido de 75 kg con un rango que oscila entre 44 y 115 kg (0 < 40 kg; 20, 40-64 kg; 50, 65-75 kg; 24, 76-85 kg; 23 > 85 kg). Los genotipos determinados fueron: G1, 96 pacientes; G2, 3 pacientes; G3, 14 pacientes; G4, 4 pacientes. El 47% de los pacientes estaba tratado con pegIFN alfa-2a (Tabla II).

Tabla II. Características basales de los pacientes con hepatitis crónica por virus C

Número de pacientes	117
Varones (%)	85 (73)
Edad (media; años) (mín.-máx.)	42 (20-64)
Peso medio (media; kg) (mín.-máx.)	75 (44-115)
Distribución de pesos (pacientes, %)	
< 40 kg	0 (0)
40-64 kg	20 (17)
65-75 kg	50 (43)
76-85 kg	24 (21)
> 85 kg	23 (20)
Genotipos: pacientes (%)	
1	96 (82)
2	3 (3)
3	14 (12)
4	4 (3)
Tratamiento: paciente (%)	
Peg-IFN alfa-2a	55 (47)
Peg-IFN alfa-2b	62 (53)

Impacto presupuestario real en el hospital

El coste total del tratamiento farmacológico de la hepatitis crónica por virus C en el hospital para los 84 pacientes del análisis que habían finalizado el tratamiento cuando se analizaron los resultados ha sido de 694.281 euros. De este presupuesto, 312.477 euros están asociados al tratamiento con pegIFN alfa-2a + RIB (n = 35) y 381.804 euros con pegIFN alfa-2b + RIB (n = 49). El coste promedio total por paciente ha sido de 8.223 euros para pegIFN alfa-2a más RIB y de 7.792 euros para pegIFN alfa-2b con RIB. Por tanto, el tratamiento con pegIFN alfa-2a + RIB tiene un coste incremental promedio por paciente de 431 euros *versus* pegIFN alfa-2b + RIB. Es decir, pegIFN alfa-2b + RIB supondría un ahorro de costes del 5,2% por paciente. El PVL (+4% IVA) de pegIFN ha sido de 176,45 euros por unidad de pegIFN alfa-2a y de 146,45 por unidad de pegIFN alfa-2b. La duración promedio de tratamiento ha sido de 37,1 y 38,6

para los pacientes tratados con pegIFN alfa-2a + RIB y con pegIFN alfa-2b + RIB, respectivamente (Tabla III).

Modelo 1 (caso-base)

El coste total del tratamiento para todos los pacientes con hepatitis crónica (n = 117) sería de 952.109 y 880.751 euros para el tratamiento con pegIFN alfa-2a + RIB y con pegIFN alfa-2b + RIB, respectivamente. Es decir, tratando a todos los pacientes con hepatitis crónica por virus C durante el periodo del estudio se produciría un ahorro utilizando exclusivamente pegIFN alfa-2b + RIB de 71.358 euros, lo que representa un 7,5% del coste total y permitiría tratar a 10 pacientes adicionales con un peso promedio de 75 kg de peso durante la duración promedio de tratamiento (37,0 semanas).

Los precios promedio (PVL) de los dispositivos precargados con interferón han sido de 147,87 euros por unidad de pegIFN alfa-2b y de 162,52 por unidad de pegIFN alfa-2a. Los resultados obtenidos con el modelo 1 se muestran en la tabla IV.

Modelo 2

Los resultados de la modelización considerando el ajuste de dosis por reacciones adversas determinan un coste total del tratamiento en los 117 pacientes con hepatitis crónica por virus C en el periodo estudiado de 942.632 y 861.646 euros pegIFN alfa-2a + RIB y con pegIFN alfa-2b + RIB, respectivamente, lo que representaría un ahorro de costes con pegIFN alfa-2b + RIB de 80.986 euros, es decir, un 8,6% del coste total del tratamiento farmacológico de la hepatitis crónica por virus C (Tabla V). Este presupuesto que se ahorra utilizando pegIFN alfa-2b + RIB se podría invertir en tratar a 11 pacientes adicionales con un peso promedio de 75 kg de peso durante la duración promedio de tratamiento.

Tabla III. Impacto presupuestario real de los tratamientos (costes en euros 2005) para 84 pacientes

	pegIFN alfa-2a + RIB (n = 35)	pegIFN alfa-2b + RIB (n = 49)	Total	Diferencia
Coste total de pacientes tratados con pegIFN (euros)	228.967,46	276.671,28	505.638,74	
Coste total de pacientes tratados con RIB (euros)	83.509,32	105.133,20	188.642,52	
Coste total de pacientes tratados (euros)	312.476,78	381.804,48	694.281,26	
Coste total promedio por paciente tratado con pegIFN (euros)	6.025,46	5.646,35		379,11
Coste total promedio por paciente tratado con RIB (euros)	2.197,61	2.145,58		52,04
Coste total promedio por paciente (euros)	8.223,07	7.791,93		431,15
% de ahorro debido a pegIFN alfa-2b + RIB				5,2
PVL promedio por pegIFN	176,45	146,45		30,00
PVL promedio semanal por RIB	64,36	55,65		8,70
Tiempo tratamiento promedio (sem)	37,1	38,6	37,60	-1,5

Tabla IV. Modelo 1. Resultados caso - base

	<i>pegIFN alfa-2a + RIB (n = 117)</i>	<i>pegIFN alfa-2b + RIB (n = 117)</i>	<i>Diferencia</i>
Coste total de pacientes tratados con pegIFN (euros)	703.549,08	640.129,97	63.419,11
Coste total de pacientes tratados con RIB (euros)	248.560,23	240.621,36	7.938,87
Coste total de pacientes tratados (euros)	952.109,31	880.751,33	71.357,98
Coste total promedio por paciente tratado con pegIFN (euros)	6.013,24	5.471,20	542,04
Coste total promedio por paciente tratado con RIB (euros)	2.124,45	2.056,59	67,86
Coste total promedio por paciente (euros)	8.137,69	7.527,69	609,90
% de ahorro debido a pegIFN alfa-2b + RIB			7,5
PVL promedio por pegIFN	162,52	147,87	14,65
PVL promedio semanal por RIB	57,42	55,58	1,83
Tiempo tratamiento promedio (sem)	37,0	37,0	

Tabla V. Modelo 2. Ajuste de dosis por reacciones adversas

	<i>pegIFN alfa-2a + RIB (n = 117)</i>	<i>pegIFN alfa-2b + RIB (n = 117)</i>	<i>Diferencia</i>
Coste total de pacientes tratados con pegIFN (euros)	694.072,08	621.024,92	73.047,16
Coste total de pacientes tratados con RIB (euros)	248.560,23	240.621,36	7.938,87
Coste total de pacientes tratados (euros)	942.632,31	861.646,28	80.986,03
Coste total promedio por paciente tratado con pegIFN (euros)	5.932,24	5.307,91	624,33
Coste total promedio por paciente tratado con RIB (euros)	2.124,45	2.056,59	67,86
Coste total promedio por paciente (euros)	8.056,69	7.364,50	692,19
% de ahorro debido a pegIFN alfa-2b + RIB			8,6
PVL promedio por pegIFN	160,33	143,46	16,87
PVL promedio semanal por RIB	57,42	55,58	1,83
Tiempo tratamiento promedio (sem)	37,0	37,0	

Análisis de sensibilidad

En la tabla VI se muestran los resultados de los análisis de sensibilidad realizados. De esta forma, observamos la influencia de diferentes valores sobre el resultado final del estudio.

—La modificación de la distribución de pesos en los pacientes. A pesar de la distribución normal establecida

en el estudio del peso de 440 pacientes con un peso promedio de 73 kg, consideramos en este análisis que existe un mayor porcentaje de pacientes con pesos altos. Por ejemplo, si suponemos que el 88% de los pacientes tienen un peso superior a 75 kg (0% < 40 kg; 6%, 40-64 kg; 50, 6% kg; 44%, 76-85 kg; 44% > 85 kg) con un peso promedio de 84 kg el coste de ambas estrategias terapéuticas es similar.

Tabla VI. Análisis de sensibilidad. Coste total todos los pacientes (euros)

	<i>pegIFN alfa-2a + RIB (n = 117)</i>	<i>pegIFN alfa-2b + RIB (n = 117)</i>	<i>Diferencia (% ahorro con pegIFN alfa-2b + RIB)</i>
Modelo 1 (caso base)	952.109,31	880.751,33	71.357,98 (7,5)
Modelo 2	942.632,31	861.646,28	80.986,03 (8,6)
Pesos (promedio = 84 kg):	971.936,02	971.925,44	10,58 (0,0)
< 40 kg: 0%			
40-64 kg: 6%			
65-75 kg: 6%			
76-85 kg: 44%			
> 85 kg: 44%			
% de descuento con pegIFN alfa-2a = 28,11%	880.810,68	880.751,33	59,35 (0,0)
Coste de ribavirina igual para ambas estrategias	944.170,44	880.751,33	63.419,11 (6,7)
% de pacientes con acontecimientos adversos y ajuste de dosis x 2 (= 26%)	933.155,31	842.540,92	90.614,39 (9,7)
No discontinuación pacientes en sem. 12	1.142.531,17	1.056.901,60	85.629,57 (7,5)

—*Aumento del porcentaje de descuento aplicado a pegIFN alfa-2a.* Si se incrementa el porcentaje de descuento del 20 al 28,11%, se observa que el coste de las dos alternativas terapéuticas se iguala.

—*Incremento del porcentaje de pacientes con acontecimientos adversos que precisan ajuste de dosis del 13 a 26%.* Se obtiene un resultado aún más favorable para la combinación pegIFN alfa-2b + RIB que en el caso-base, con un porcentaje de ahorro de 9,7% con respecto a pegIFN alfa-2a + RIB.

—Si consideramos que los pacientes que no obtienen una respuesta virológica temprana a la semana 12 continúan el tratamiento hasta las 24 ó 48 semanas, se produce un incremento en el coste de ambos tratamientos.

DISCUSIÓN

Existe una gran preocupación a nivel mundial acerca de la sostenibilidad de las nuevas tecnologías con fondos públicos^{9,15}. En España, a pesar de las medidas de contención de costes desarrolladas a nivel gubernamental, el gasto farmacéutico alcanzó entre el periodo 1997 y 2001 un incremento anual medio del 8,28%¹⁶. El problema radica en que la introducción de nuevos fármacos requiere normalmente financiación adicional y que usando conceptos económicos como el coste-efectividad se pueden generar incrementos no controlados del gasto farmacéutico sin asegurar la maximización de los beneficios sanitarios para los recursos disponibles en ese momento^{9,17}. Por tanto, los decisores en diferentes niveles de actuación (Autoridades Sanitarias Nacionales o Regionales, Gerencias Hospitalarias, etc.) necesitan conocer el impacto en el presupuesto (nacional para las decisiones sobre reembolso, hospitalario para la inclusión o no de una nueva estrategia terapéutica, etc.) de la utilización de esas terapias para determinar de forma eficiente el uso de los recursos⁸. Por todo lo dicho anteriormente, existe un incremento en la demanda de análisis de impacto presupuestario, pero hay escasa información sobre cómo deben ser realizados¹⁰⁻¹².

El objetivo del tratamiento de la hepatitis C es conseguir un mayor número de pacientes con respuesta virológica persistente, ya que se ha demostrado que en estos pacientes la enfermedad hepática no progresa y se evita el desarrollo de complicaciones relacionadas con su enfermedad hepática^{18,19}. En estudios recientes, se ha demostrado que los pegIFN son fármacos coste-efectivos^{5,20-22}. Además, se han publicado análisis del impacto presupuestario de la utilización de diferentes técnicas diagnósticas para determinar la RVT en la semana 12³, pero el presente estudio es el primero que presenta un modelo validado a partir de datos reales que permite calcular el impacto presupuestario de los pegIFN en el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C en el ámbito hospitalario en España. Esta modelización está basada en estimar el impacto económico de los pacientes tratados pegIFN más ribavirina en el caso de que hubiesen

sido tratados con pegIFN alfa-2a o con pegIFN alfa-2b, ambos en combinación con RIB, considerando para el análisis ambos pegIFN como equivalentes terapéuticos con la misma eficacia y seguridad.

Las ventajas de este modelo son varias. En primer lugar, es un modelo transparente en cuanto a que las variables utilizadas (pesos, distribución de genotipos, precios netos de los fármacos, etc.) y las premisas del estudio se presentan con suficiente detalle. En segundo lugar, la perspectiva utilizada es la del comprador o de la institución que financia los fármacos, agente principal en la toma de decisiones. Por último, al tratarse de un modelo interactivo en soporte informático es fácilmente reproducible o adaptable por los gestores financieros o los evaluadores implicados en los análisis económicos (farmacéuticos hospitalarios, integrantes del Comité de Farmacia y Terapéutica, clínicos) permitiendo recalcular el impacto presupuestario (y obtener resultados "a medida") cuando se producen cambios en los valores o parámetros fundamentales considerados en el estudio.

Considerando el mismo tiempo de tratamiento (37 semanas), el análisis realizado en el hospital demuestra un ahorro de costes total con pegIFN alfa-2b + RIB frente a pegIFN alfa-2a + RIB con el modelo 1 de 71.358 euros, (7,5% del coste total) y con el modelo 2 de 80.986 euros, (8,6% del coste total). Este ahorro se justifica ya que el tratamiento con pegIFN alfa-2b está asociado con un ajuste de forma individualizada de la dosis a utilizar en cada paciente en función de su peso, permitiendo un manejo más eficiente del fármaco en comparación con las dosis fijas de pegIFN alfa-2a. En la evaluación del impacto real en el hospital, se aprecian similares resultados, con un ahorro por parte del pegIFN alfa-2b + RIB en comparación con pegIFN alfa-2a + RIB del 5,2% (aunque con un mayor tiempo de tratamiento promedio en los pacientes tratados con pegIFN alfa-2b + RIB). Por otra parte, también existe una gran coincidencia en los PVL promedio de los fármacos, pegIFN y RIB, en el impacto real y en los modelos, asegurando una validación de estos últimos. Los análisis de sensibilidad realizados con los modelos demuestran que los parámetros que más influencia tienen en los resultados del análisis son el peso de la población y el coste de los tratamientos en función de los precios netos de los pegIFN y de RIB. En este sentido, en algunas ocasiones los resultados del análisis podrían favorecer al pegIFN alfa-2a cuando se aumenta el peso de la población analizada por encima de la media de los pacientes con hepatitis crónica por virus C o cuando se aumenta el descuento realizado sobre el pegIFN alfa-2a por el laboratorio responsable de la comercialización en más de un 8% adicional. Es importante señalar que estas conclusiones solamente podrían ser aplicables y generalizables en otros hospitales con costes y características de los pacientes similares. Es decir, en la extrapolación de los resultados del presente estudio en otros centros con distintos escenarios podría ser de gran ayuda el análisis de sensibilidad realizado, fundamentalmente en función

de las variables clave: peso de los pacientes y precio neto de los pegIFN.

El presente estudio no está exento de una serie de limitaciones; la principal es que en el momento actual no existe ningún estudio comparativo directo entre pegIFN alfa-2a y alfa-2b. Debido a este hecho, en los modelos de AIP diseñados, las premisas son conservadoras y se basan en considerar ambas estrategias terapéuticas con la misma eficacia, seguridad, reducción de dosis, discontinuaciones y duración de tratamiento. Este hecho no es real, pero simplifica los cálculos al limitar las variables. Para mejorar la toma de decisiones sería esencial realizar un estudio pragmático o naturalístico prospectivo en el que se evaluaran la efectividad y seguridad de pegIFN alfa-2a y pegIFN alfa-2b en condiciones de práctica clínica habitual y se fueran recogiendo los recursos y costes asociados al tratamiento con ambos fármacos²³. Otra posibilidad sería realizar un estudio teórico a largo plazo combinando un análisis de impacto presupuestario con un modelo de Markov²⁴. Además, en algunos casos, a pesar de que los pacientes no tienen respuesta virológica temprana los pacientes continúan tratamiento hasta las 24 ó 48 semanas dependiendo del genotipo y, por tanto en estos casos, el análisis de impacto presupuestario no reflejaría exactamente el escenario de la práctica clínica habitual.

Desde el punto de vista de la asistencia habitual, sería interesante incorporar evaluaciones económicas del tipo análisis coste-efectividad y de impacto presupuestario en las guías de práctica clínica^{18,25,26}, sobre todo si estos análisis de impacto presupuestario se realizasen en función de subgrupos de pacientes²⁷. Por ejemplo diferenciando genotipos 1/4 de genotipos 2/3, realizando análisis en función de la respuesta virológica temprana a las 4 o a las

12 semanas y de la respuesta virológica sostenida^{18,28,29}, considerando el nivel de adherencia³⁰ o diferenciando entre los pacientes con genotipo 1, los que presentan una baja y una alta carga viral.

En conclusión, los modelos de AIP, como el presentado en este artículo, deben posicionarse de forma complementaria a las evaluaciones económicas de medicamentos, pudiendo ser útiles en la toma de decisiones en la práctica clínica habitual, sobre todo, en la inclusión de nuevos fármacos o en la reevaluación periódica del impacto financiero de estrategias con precio elevado en las guías farmacoterapéuticas. Para ello sería necesaria la colaboración multidisciplinar de los servicios implicados (farmacia – hepatología – aparato digestivo – gastroenterología – medicina interna – enfermedades infecciosas) en la realización de una base de datos completa en cada hospital que incorporase información sobre el número de pacientes susceptibles de tratamiento, peso, genotipo, edad, lesión histológica, efectividad clínica (respuesta virológica temprana a la 4 y 12 semanas y respuesta virológica sostenida) y seguridad, etc., para determinar el impacto sobre el presupuesto hospitalario. En este sentido y utilizando un modelo de AIP, el presente estudio llega a la conclusión de que, en el centro hospitalario en el que se ha realizado el estudio en base a los parámetros basales considerados, la terapia combinada de interferón pegilado alfa-2b y ribavirina (en comparación el interferón pegilado alfa-2a más ribavirina) es una estrategia eficiente representando un menor impacto presupuestario para el hospital. Sin embargo, en el momento en que las variables basales se modificasen (peso de los pacientes, precio neto de los interferones pegilados, etc.) se debería proceder a una reevaluación de los resultados.

Bibliografía

1. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26-28 February 1999. *J Hepatol* 1999; 30: 956-61.
2. National Institute of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002- June 10-12, 2002. *Hepatology* 2002; 36 (Supl.1): S3-20.
3. Buti M, Casado MA, Fosbrook L, Esteban R. Financial impact of two different ways of evaluating early virological response to peginterferon alfa-2b plus ribavirin therapy in genotype 1 naïve patients with chronic hepatitis C. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 1043-55.
4. Buti M, Sanmíguel R, Brosa M, Cabasés JM, Medina, M, Casado MA, et al. Estimating the impact of hepatitis C virus therapy on the future liver-related morbidity, mortality and costs related to chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 42: 639-45.
5. Buti M, Medina M, Casado MA, Wong JB, Fosbrook L, Esteban R. A cost-effectiveness analysis of peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of naïve patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 687-94.
6. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
7. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
8. Chambers M, Hutton J, Nuijten M. Budget impact analysis for health technology appraisal: development and application within the NICE appraisal process. *J Clin Excellence* 2002; 4: 203-6.
9. Gagni A, Birch S. NICE methodological guidelines and decision making in the National Health Service in England and Wales. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 149-57.
10. Trueman P, Drummond M, Hutton J. Developing guidance for budget impact analysis. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 855-67.
11. Orlewska E, Mierzejewski P. Proposal of Polish guidelines for conducting financial analysis and their comparison to existing guidance on budget impact in other countries. *Value in Health* 2004; 7: 1-10.
12. Brosa M, Gisbert R, Rodríguez JM, Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoeconomics – Spanish Research Articles* 2005; 2: 64-78.
13. European Medicines Agency. EMEA released template for EU risk-management plans. Published in October, 10, 2006. Available at: <http://www.emea.eu.int/>

14. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Colección Consejo Plus; 2005.
15. Ess SM, Schneeweiss S, Szucs TD. European healthcare policies for controlling drug expenditure. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 89-103.
16. Darba J. Pharmaceutical expenditure and therapeutic value of new medicines in Spain. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 1211-2.
17. Wang Z, Salmon JW, Walton SM. Cost-effectiveness analysis and the formulary decision-making process. *J Manag Care Pharm* 2004; 10: 48-59.
18. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 645-52.
19. Craxi A. Early virologic response with pegylated interferons. *Dig Liver Dis* 2004; 36 (Supl. 3): S339-42.
20. Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, Wasem J, Ravens-Sieberer U, Kurth BM, et al. Cost effectiveness of peginterferon α -2b plus ribavirin versus interferon α -2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut* 2003; 52: 425-32.
21. Sullivan SD, Craxi A, Alberti A, Giuliani G, De Carli C, Wintfeld N, et al. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin as initial therapy for treatment-naive chronic hepatitis C. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 257-65.
22. Shepherd J, Brodin HF, Cave CB, Waugh NR, Price A, Gabbay J. Clinical- and cost-effectiveness of pegylated interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Int J Technol Assess Health Care* 2005; 21:47-54.
23. Soto J, Sacristán JA, Galende I. Estudios naturalísticos para valorar la efectividad de los medicamentos tras su comercialización: ¿por qué, cuándo y cómo? *Aten Prim* 1998; 22: 182-5.
24. Nuijten MJC, Rutten F. Combining a budgetary-impact analysis and a cost-effectiveness analysis using decision-analytic modelling techniques. *Pharmacoeconomics* 2002; 20: 855-67.
25. Anis AH, Gagnon Y. Using pharmacoeconomic analysis to make drug insurance coverage decisions. *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 119-26.
26. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-71.
27. Nuijten MJC, Kosa J, Engelfriet P. Modeling the cost-effectiveness and budgetary impact for subpopulations. *Eur J Health Econom* 2003; 4: 70-8.
28. Wong JB, Davis GL, McHutchison JG, Manns MP, Albrecht JK; International Hepatitis Interventional Therapy Group. Economic and Clinical Effects of Evaluating Rapid Viral Response to Peginterferon Alfa-2b plus Ribavirin for the Initial Treatment of Chronic Hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2354-62.
29. D'Souza R, Main J, Crossey M, Rosenberg W, Murray-Lyon IM, Hayward C, et al. Discontinuation of pegylated interferon plus ribavirin in patients who are not responding to therapy -- patients' views of early cessation of therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 43-7.
30. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained virologic response in genotype 1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123: 1061-9.