Adaptación de un modelo de análisis de costo-efectividad del medicamento entecavir *vs* interferón pegilado alfa en Venezuela

John Jairo Orozco Giraldo,[1] Juan Esteban Valencia Z,[2] Eleonora Aiello,[3] Elbalejandra Baquero[4]

[1] *Investigador Grupo Evaluación de Tecnologías en Salud, Universidad CES, Medellín, Colombia.*
[2] *Oncología, Bristol-Myers Squibb (BMS), Colombia.*
[3] *Economía de la Salud, BMS South Hub.*
[4] *Virología, Bristol-Myers Squibb (BMS), Venezuela.*

Acta Gastroenterol Latinoam 2012;42:207-215

Resumen

Objetivo. *Mediante la adaptación a la realidad de Venezuela de un modelo realizado por Spackman y Veenstra, y previo análisis de transferibilidad, se realizó un análisis de costo-efectividad del uso de 0,5 mg/día de entecavir versus interferón pegilado en la supresión de la replicación viral y la calidad de vida relacionada con la salud en términos de QALYs en pacientes con hepatitis B crónica.* ***Métodos.*** *Para la construcción de la cohorte hipotética, Spackman y Veenstra asumieron los datos de las eficacias así como las características de los pacientes reportadas en estudios clínicos recientes. Para el análisis de transferibilidad se siguieron los criterios de transferibilidad de la Task Force on Good Research Practices on Transferability of Economic Data de la ISPOR. En la adaptación del modelo se asumieron las probabilidades de cambio entre estados reportadas en el estudio original. Los costos médicos directos y de los medicamentos fueron tomados directamente del entorno local. Adicionalmente se tomaron las tablas de expectativa de vida del observatorio de salud global de la Organización Mundial de la Salud para Venezuela actualizadas al año 2008. Los resultados incluyeron los costos de cada alternativa de tratamiento tanto con entecavir como con interferón pegilado, así como los años de vida ajustados a calidad ganados.* ***Resultados.*** *El entecavir 0,5 mg/día produjo 18,25 QALYs y una relación de costo-efectividad media de 5.257 BsF por QALY, en comparación con el interferón pegilado (marketshare) que produjo 18,12 QALYs y una relación de costo-efectividad media de 7.055 BsF por QALY.* ***Conclusiones.*** *El entecavir a dosis de 0,5 mg/día mostró mejores índices de costo-efectividad media y dominancia extendida con respecto al interferón pegilado en la supresión viral en pacientes con infección por el virus de la hepatitis B. En Venezuela, al igual que en muchos países latinoamericanos, no están establecidos umbrales de costo-efectividad.*

Palabras claves. *Hepatitis B crónica HBeAg positiva, entecavir, interferón pegilado alfa 2a y 2b, años de vida ajustados por calidad, seroconversión HBeAg.*

An adapted model of cost-effectiveness analysis for the drug entecavir *vs* pegylated interferon in Venezuela

Summary

Objective. *In order to compare the cost and to find the cost-effectiveness ratio of 0.5 mg/day entecavir versus pegylated interferon in the suppression of the viral replication and the quality of life of chronic hepatitis B patients based on a previously developed economic evaluation by Spackman y Veenstra, we performed, previous data transferability analysis, an adaptation of the model to the Venezuelan reality.* ***Methods.*** *To adapt the economic evaluation, we assumed the probabilities of transition between states, in accordance with the effectiveness reported in the original evaluation. The hypothetical cohort was based on the characteristics of patients in recent clinical trials. The model results included the cost of each treatment alternative,*

Correspondencia: *John Jairo Orozco Giraldo*
E-mail: jjorozco@miune.net

entecavir and pegylated interferon, as well as quality adjusted life years (QALYs) gained. ***Results.*** *Entecavir 0.5 mg provides 18,25 QALYs compared with 18,12 QALYs provided by pegylated interferon. The cost per QALY was 5.257 BsF for entecavir compared with pegylated interferon whose cost ranges 6.716 y 7.358 BsF per QALY.* ***Conclusions.*** *Entecavir 0.5 mg provides a greater amount of QALYs and a better cost-effectiveness ratio than pegylated interferon showing extended dominancy over this.*

Key words. *Chronic B hepatitis HBeAg positive, Entecavir, Pegylated interferon alpha 2a and 2b, Quality adjusted life years, HBeAg seroconversion.*

La infección por el virus de la hepatitis B (HBV) es un problema creciente. Se calcula que en el mundo hay trescientas cincuenta millones de personas infectadas con este virus.[1] Se define como infección crónica por el HBV (HBC) a la presencia del antígeno de superficie (HBsAg) en la sangre por más de seis meses.[1] La infección crónica con el HBV está asociada con un riesgo aumentado de falla hepática y desarrollo de hepatocarcinoma. En áreas endémicas predomina la transmisión vertical desde la madre infectada hacia el recién nacido y en áreas menos endémicas, tales como los países de Occidente, la transmisión se hace predominantemente a través de prácticas sexuales de alto riesgo o por el uso compartido de jeringas en drogadictos. Sin embargo, aunque la infección es inicialmente aguda y tiene una duración limitada, aproximadamente un 10% de los adultos, 50% de los niños y cerca del 90% de los bebés infectados con HBV pueden continuar con la infección en forma crónica. De éstos, si no son tratados, hasta un 40% progresarán en algún momento de sus vidas, a cirrosis, falla hepática o hepatocarcinoma.[2-3]

Los costos de las complicaciones de la HBC son altos y sus intervenciones generalmente poco costoefectivas.[4-5] Éstos pueden ir desde el tratamiento de un paciente con cirrosis compensada hasta el trasplante de hígado o el tratamiento de un hepatocarcinoma.

La HBC tiene dos formas según el virus, por mutación durante el curso de la infección, aún preserve o no la habilidad para expresar el antígeno e (HBeAg). La HBC HBeAg positiva está caracterizada por la presencia continua del HBsAg y del HBeAg. De estos pacientes, aquellos con enfermedad activa tienen elevaciones persistentes o intermitentes de la carga viral del HBV (HBV ADN) y altos niveles de la enzima alanino aminotransferasas (ALT). Cuando hay pérdida del HBeAg y ganancia del anticuerpo contra el HBeAg (anti-HBe) hablamos de seroconversión HBeAg.[6] Ésta generalmente ocurre cuando hay disminución marcada de los niveles séricos de HBV ADN y estabilización de los niveles de ALT.

El objetivo de la terapia antiviral es alcanzar la supresión sostenida de la replicación viral y la remisión de la enfermedad hepática.[7] Existen varios medicamentos entre los que se pueden mencionar interferón alfa, interferón pegilado alfa 2a y alfa 2b, lamivudina, adefovir, telbivudina, tenofovir y entecavir. El interferón pegilado alfa 2a o alfa 2b es una terapia finita con una seroconversión HBeAg que va desde un 37% al final del tratamiento hasta un 60% a los 5 años.[8] Sin embargo, las recaídas pueden ser importantes y alcanzar hasta un 50% cuando la terapia se descontinúa. Entre sus principales debilidades se encuentra su restringida utilización en pacientes selectos HBeAg positivos que presenten elevados niveles de ALT y baja carga viral, y sus bien conocidos y marcados efectos secundarios entre los que sobresale la depresión. Adicionalmente, está contraindicado en pacientes con cirrosis descompensada.

La lamivudina actúa por supresión de la replicación viral y puede lograr una seroconversión del 16% al 17%, aunque rápidamente se produce un alto nivel de resistencia del virus a este medicamento. Con el adefovir dipivoxil también se producen problemas de resistencia al cabo de varios años y la supresión viral se sostiene en el 8% de los pacientes que suspenden el medicamento después de un año de tratamiento.[9] La telbivudina es más efectiva que la lamivudina y el adefovir para lograr supresión de la replicación viral, aunque su tasa de resistencia se incrementa exponencialmente después del primer año de tratamiento.[10-11]

El entecavir es un potente inhibidor selectivo de la ADN polimerasa del HBV. La eficacia del entecavir fue demostrada en pacientes HBeAg positivos, HBeAg negativos y resistentes a la lamivudina, mostrando una significativa mejoría histológica, mayor supresión viral y normalización de ALT. El desarrollo de la resistencia al entecavir es tan baja como del 1,2% a los 6 años, en pacientes no tratados anteriormente con lamivudina a los 6 años. Sin embargo, en pacientes refractarios a la lamivudina se observó resistencia asociada al entecavir en un 57% de los

pacientes luego de 6 años de tratamiento.[12-14]

El tenofovir es un análogo nucleótido estructuralmente similar al adefovir que ha mostrado una mayor respuesta que este último. Aunque es bien tolerado, se han reportado casos de toxicidad renal asociada.[15-16]

Los nuevos tratamientos han comenzado a reemplazar a la lamivudina y al interferón no pegilado debido a la alta resistencia del primero y a la pobre tolerancia al segundo.[17] Entre los nuevos agentes, el entecavir aparece con importantes ventajas como la seguridad, la buena tolerancia, la efectividad y el bajo riesgo de resistencia en pacientes que no han sido tratados previamente con lamivudina.

Con el objetivo de evaluar la relacion de costo-efectividad de los distintos tratamientos, *Bristol-Myers Squibb* adaptó un modelo económico para el medicamento entecavir. El análisis de costo-efectividad le permite a quien toma las decisiones finales maximizar los beneficios en relación con los recursos disponibles. En el año 2008, Spackman y Veenstra realizaron un análisis de costo-efectividad de los tratamientos aprobados para la hepatitis B crónica HBeAg positiva para lo cual utilizaron el modelo de simulación de *Bristol-Myers Squibb*.[18] Se usó un modelo de Markov con una cohorte hipotética basada en las características de los pacientes de ensayos clínicos recientes, esto es que fueran HBV DNA positivos, HBeAg positivos, no cirróticos y con elevados niveles de ALT. Se asumió una edad de 35 años al comienzo de la terapia. El modelo de Markov se basa en la probabilidad que tiene un paciente de estar en un determinado estadio de la enfermedad en un preciso momento, llamado ciclo. Estas probabilidades dependen de las efectividades encontradas en los ensayos clínicos referenciados en el modelo original.[19] Los costos para cada estado de salud fueron los relacionados en estudios de costos y de costo-efectividad para infección por HBV actualizados a 2008.[20-22] En una evaluación económica el concepto de utilidad se refiere a las preferencias individuales que un individuo pueda tener en relación con diferentes potenciales resultados en salud y para nuestro caso estos resultados son medidos en términos de QALYs (por sus siglas en inglés *quality adjusted life years*), los cuales fueron tomados de estudios previos, incluyendo la disutilidad, es decir, la pérdida de QALYs, por los eventos adversos del tratamiento con interferón pegilado (Tabla 1).[23-25]

Los investigadores encontraron que iniciar el tratamiento de la HBC HBeAg positiva con entecavir o interferon pegilado da mejores resultados clínicos a largo plazo cuando se comparan con adefovir, lamivudina o telbivudina. También vieron que el entecavir ofrece los mejores resultados por los costos invertidos como consecuencia de tasas moderadas de seroconversión, alta supresión viral y baja resistencia.

Teniendo en cuenta la creciente utilización en Venezuela del entecavir y del interferón pegilado, se hace necesario un análisis de costo-efectividad para esas dos terapias en pacientes con infección por el HBV. Dada la evidencia anterior, considerando que en Venezuela se calcula una prevalencia de HBV de 2% a 3% y que en el mercado se encuentran disponibles todos los tratamientos mencionados, se quiso hacer una adaptación del modelo aplicado por Spackman y Veenstra,[18] previo análisis de transferibilidad, con el objetivo de evaluar la costo-efectividad del medicamento entecavir vs interferón pegilado en la supresión de la replicación viral en HBC y en la calidad de vida relacionada con la salud en términos de QALYs para Venezuela.

Tabla 1. *Utilidades (QALYs) para cada estado de salud.*

Parámetro	Caso base (rango)	Referencia
Hepatitis crónica B	0,81 (0,76 - 0,86)	(24)
Seroconversión HBsAg	0,99 (0,94 - 1,00)	(31)
Pérdida de HBsAg	0,99 (0,94 - 1,00)	(31)
Recaída virológica	0,77 (0,72 - 0,82)	(24)
Resistencia	0,81 (0,76 - 0,86)	(24)
Cirrosis compensada	0,82 (0,77 - 0,87)	(24)
Cirrosis descompensada	0,36 (0,31 - 0,41)	(24)
Hepatocarcinoma	0,41 (0,36 - 0,46)	(24)
Trasplante de hígado	0,66 (0,61 - 0,71)	(24)
Post-trasplante	0,76 (0,71 - 0,81)	(24)

Tomado de Spackman y Veenstra.[18]

Método

Se realizó un análisis de costo-efectividad del medicamento entecavir (*Baraclude®*) vs interferón pegilado en la supresión de la replicación viral en HBC y en la calidad de vida relacionada con la salud en términos de QALYs para Venezuela, utilizando para ello el modelo desarrollado por *Bristol-Myers Squibb*, con las adaptaciones y transferibilidad de datos necesarios, de acuerdo con los criterios de transferibilidad de la *Task Force on Good Research Practices on Transferability of Economic Data* de la ISPOR.

La evaluación económica de costo-efectividad está basada en la adaptación del trabajo realizado por Spackman y Veenstra sobre el análisis de costo-efectividad de los tratamientos aprobados para la HBC HBeAg positiva para lo cual utilizaron el modelo de simulación de *Bristol-Myers Squibb*.[18] La adaptación del modelo se hizo mediante la transferibilidad de datos de acuerdo a las recomendaciones de expertos.[26]

Análisis de transferibilidad

De acuerdo al análisis realizado al modelo de *Bristol-Myers Squibb*, a los ensayos clínicos y a las evaluaciones de costo-efectividad utilizados, se encontró que los supuestos iniciales eran relevantes para Venezuela, cumpliendo así con el primer criterio de transferibilidad.

Se evaluó si cumplía con el segundo criterio de transferibilidad y se encontró que se podía asumir el horizonte de tiempo de toda la vida del paciente así como iguales tasas de descuento. Teniendo en cuenta que la tasa de descuento pretende traer a valor presente los costos y utilidades futuras, se siguió la recomendación de la la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los análisis de costo-efectividad de usar una tasa del 3% tanto para las utilidades como para los costos.[27] Con respecto al requerimiento de ajustes en los patrones de tratamiento, se realizó un análisis comparativo entre los patrones de manejo médico contemplados en los estudios clínicos y en las evaluaciones económicas referenciadas, con los patrones médicos venezolanos utilizados para el tratamiento de los diferentes estados de salud del modelo, llámense hepatitis crónica activa, cirrosis, hepatocarcinoma, etc. Para ello se consultó un grupo de ocho líderes de pensamiento en el área que reportaron seguir como referencia preferentemente las pautas de las guías de tratamiento americanas aunque también las guías europeas. Revisados los trabajos de investigación citados en el modelo, encontramos que en la gran mayoría de éstos se incluyeron todos los pacientes con hepatitis crónica activa, independientemente de la presencia de otras comorbilidades y que no se realizó ningún tipo de selección muestral con exclusión por grupo étnico o procedencia.

Con respecto a los costos, los estudios de evaluación económica referenciados solo asumieron los costos médicos directos y no se tuvieron en cuenta los costos indirectos o costos no médicos. La perspectiva utilizada fue la del pagador, ya que en la mayoría de las evaluaciones se recurría a las bases de datos de las reclamaciones de los seguros de salud. Los eventos médicos que se incluyeron en las estimaciones de los costos directos fueron las atenciones ambulatorias, los medicamentos, las hospitalizaciones, los exámenes de laboratorio y los procedimientos. Esto permitió comparar la cantidad de visitas ambulatorias y hospitalizaciones para cada estado de salud, aunque en el trabajo de Lee y col en 2004 también se recurrió a un estimado de los costos anuales basado en la percepción personal más que en una medición del total de los costos y los consumos en un periodo de un año.[20] Por otro lado, Crowley y col presentaron en 2000 una tabla con las frecuencias de hospitalización por estado de salud, las cuales permitieron hacer cálculos y comparaciones con Venezuela.[21]

Continuando con la evaluación del segundo criterio de transferibilidad, fue claro que se debían asumir los costos de los tratamientos en Venezuela en la moneda oficial, es decir, en Bolívares fuertes (BsF). El costo de los tratamientos incluía el valor de los medicamentos entecavir e interferón pegilado, así como los costos directos tales como las atenciones ambulatorias, los medicamentos para los eventos adversos, las hospitalizaciones, los exámenes de laboratorio y los procedimientos.

Las tasas de mortalidad varían para cada entorno, por lo que se asumieron las tablas de expectativa de vida del observatorio de salud global de la OMS para Venezuela actualizadas al año 2008. Consideramos entonces que era posible hacer la transferibilidad del modelo a Venezuela ajustando los costos y las tasas de mortalidad, y conservando los patrones de tratamiento, la eficacia, durabilidad y resistencia del entecavir y del interferón pegilado alfa 2a (*Pegasys* ®, *Roche*) y alfa 2b (*Peg-Intron* ®, *Schering-Plough*), así como las probabilidades de progresión de la enfermedad utilizadas en el modelo y referenciadas en la bibliografía del trabajo de Spackman y Veenstra.[18]

Cálculo de los costos

Los costos de los tratamientos en Venezuela fueron provistos por expertos del sector público incluyendo infectólogos, gastroenterólogos y médicos internistas, en relación con el valor promedio del número de días de estancia hospitalaria, de consulta especializada, de exámenes de laboratorio, de quimioterapia para hepatocarcinoma, así como del valor global del trasplante de hígado. Teniendo en cuenta que la perspectiva del trabajo se hizo desde

Tabla 2. *Frecuencia de uso.*

	Hepatitis crónica B			Cirrosis compensada			Compensada descompensada			Trasplante de higado			12 meses post trasplante			Hepatocarcinoma		
		SD-	SD+		SD-	SD+		SD-	SD+		SD-	SD+		SD-	SD+	v	SD-	SD+
Hospitalización	0,22	0	0,61	0	0	0	2,26	1,27	3,25	1,75	0	4,07	2,8	0	5,73	1,15	0	2,5
Consultas	0,19	0,4	1,97	1,08	0,76	1,4	5,1	2,37	7,83	9,68	7,41	12	3,34	1,02	5,65	1,18	0	2,42
Exámenes	0,19	0,4	1,97	1,08	0,76	1,4	5,1	2,37	7,83	9,68	7,41	12	3,34	1,02	5,65	1,18	0	2,42

Tomado de de Lee y col.[21]

el pagador público, se consultó por los costos para el sistema público venezolano. Asumiendo que los planes de manejo de los diversos estados de salud en Venezuela no son diferentes de los contemplados en las guías y protocolos norteamericanos para el manejo de cada uno de los estados de salud, se tomaron las frecuencias para hospitalización, consulta especializada y laboratorio clínico de las fuentes referenciadas originalmente en el modelo de *Bristol-Myers Squibb* (Tabla 2). En base a estas frecuencias, y a los días promedio y valores por servicio, se calculó el costo total para cada estado de salud durante el tratamiento de cada alternativa para cada estado de salud. Los costos de los medicamentos fueron tomados de los precios promedio del mercado tanto para el entecavir como para el interferón pegilado alfa 2a y alfa 2b. También se calculó un precio ponderado de estos dos últimos, de acuerdo a la participación en el mercado (*market-share*). Para el caso del entecavir se asumió la dosis recomendada por *Bristol-Myers Squibb* de 0,5 miligramos por día y se comparó con cada una de las tres alternativas de precio del interferón pegilado ya mencionadas.

Aspectos éticos

Al tratarse de una adaptación de un modelo de evaluación económica previamente realizado, durante el análisis de transferibilidad solo se utilizaron del trabajo original las probabilidades de cambio entre estados tomadas a su vez de estudios clínicos previamente publicados. Para recalcular los resultados para Venezuela se tomaron datos generales relacionados con costos de los medicamentos y de los tratamientos médicos directos, así como las probabilidades de muerte publicadas por la OMS. Teniendo en cuenta esto, no encontramos cuestionamientos éticos a esta adaptación.

Resultados

A continuación se presentan los costos y efectividades resultantes de correr el modelo para Venezuela. Estos resultados se pueden observar en la Tabla 3.

Resultados en salud

El modelo toma las probabilidades de cambio entre diferentes estados así como las efectividades, a partir de los ensayos clínicos publicados y citados en el trabajo original de Spackman y Veenstra.[18] El cálculo de las utilidades en términos de QALYs es dependiente de estas efectividades y adicionalmente de la mortalidad particular de cada país. El tratamiento con entecavir produjo 36,29 años no descontados en comparación con el interferón pegilado que produjo 36,03 años (Tabla 3). En términos de QALYs, el entecavir produjo 18,25 QALYs descontados en comparación con 18,12 QALYs con el interferón pegilado. Estos resultados son bastante coherentes con el trabajo de Spackman y Veenstra en Estados Unidos y las mínimas diferencias están relacionadas con la diferencia en las tasas de mortalidad entre Venezuela y Estados Unidos.[18]

Resultados de costos

Como se puede observar en la Tabla 4, en la cual se hace un comparativo en dólares estadounidenses (U$S) actualizados al año 2010 con los costos reportados en trabajos anteriores, los datos encontrados son cercanos a los descritos por Lee para la cirrosis compensada y descompensada, así como para el trasplante. Los costos para el tratamiento para cáncer de hígado estuvieron más cercanos con los trabajos de Lee y col, y de Crowley y col.[20,21] Los costos para el manejo post-trasplante estuvieron más próximos al trabajo de Kanwal y col, y al de Salomón y col.[7,22]

Tabla 3. *Resultados de costos y efectividades.*

Resultados	Entecavir	Interferón pegilado alfa 2a	Interferón pegilado alfa 2b	Interferón pegilado market-share
Esperanza de vida	36,29	36,03	36,03	36,03
Esperanza de vida descontada	20,45	20,34	20,34	20,34
QALs descontados	18,25	18,12	18,12	18,12
Costos en salud (descontados)	77.931	79.392	79.392	79.392
Costos drogas (descontados)	18.001	42.293	53.932	48.436
Costos totales (descontados)	95.932	121.685	133.324	127.828
Costo-efectividad (Costos/QALYs)	**5.257**	**6.716**	**7.358**	**7.055**

Tabla 4. *Costos anuales por estado de salud*

	Crowley y col [22] Australia, 2000 U$S	U$S	Salomon y col [23] EE.UU., 2003 U$S	Lee y col [21] EE.UU., 2004 U$S	Kanwal y col [8] EE.UU., 2005 U$S	Esta evaluación Venezuela, 2010 U$S	BsF
Hepatitis crónica B	591		153	1.125	-	1.542	4.010
Cirrosis compensada	2.434		1.116	393	1.125	349	907
Cirrosis descompensada	11.111		25.953	19.460	26.185	16.859	43.834
Trasplante de hígado	-		147.432	162.715	148.748	118.512	308.131
12 meses post trasplante	-		25.747	20.179	25.977	27.464	71.406
Hepatocarcinoma	11.489		44.768	12.213	45.167	12.343	32.091

U$S: dólares estadounidenses del año 2000 basados en Consumer Price Index (CPI-U) del Bureau of Labor Statistics.
BsF: Bolívares Fuertes venezolanos.

Las diferencias existentes responden posiblemente a diferentes estimados y percepciones por parte de los expertos y a algunas posibles variaciones en la práctica médica. En esta tabla también se pueden observar los costos en moneda venezolana (2,6 BsF por U$S).

Eventos adversos

Teniendo en cuenta las consideraciones del modelo original, el único evento adverso que se tuvo en cuenta fue la depresión durante el tratamiento con el interferón pegilado, con una probabilidad de presentación en el 4% de los pacientes y una duración promedio de tratamiento de 6 meses con el medicamento citalopram de 10 mg, a un costo de 335 BsF por presentación de 28 tabletas a una dosis de una tableta diaria (11,96 BsF) por 6 meses (2.153,57 BsF) por un 4% de probabilidad de ocurrencia, nos da un costo adicional por paciente tratado con interferón pegilado de 86,14 BsF.

Análisis de costo-efectividad

Con los datos de costos directos, de eventos adversos y de costos de los medicamentos, las tasas de mortalidad en Venezuela para el año 2008 y conservando las efectividades y las probabilidades de estados del modelo original se procedió a ejecutarlo, encontrando que el entecavir fue más efectivo que el interferón pegilado, produciendo una mayor esperanza de vida descontada y una mayor cantidad de QALYs descontados, así como unos menores costos en salud y menores costos en medicamentos.

Los costos en salud descontados son el resultado del valor de cada evento en base a los datos para Venezuela en BsF (Tabla 2), de acuerdo a la probabilidad de cambio entre cada estado de salud y con una tasa de descuento del 3%.

Como se puede observar en la Tabla 3, el entecavir tiene una mejor relación de costo-efectividad que los dos peginterferones y que el peginterferón calculado por *market-share*. Es así como el costo por QALY fue de 5.257 BsF para el entecavir, en comparación de 6.716 BsF para el caso del interferón pegilado alfa 2a y de 7.358 BsF del interferón pegilado alfa 2b.

Análisis de sensibilidad

Como los costos de los medicamentos en nuestra perspectiva de pagador desde el sistema público se asumen como relativamente constantes y los

Tabla 5. *Análisis de sensibilidad.*

Resultados	Entecavir			Interferón pegilado market-share		
	Caso base	+5%	-5%	Caso base	+5%	-5%
Esperanza de vida	36,29	36,29	36,29	36,03	36,03	36,03
Esperanza de vida descontada	20,45	20,45	20,45	20,34	20,34	20,34
QALs descontados	18,25	18,25	18,25	18,12	18,12	18,12
Costos en salud (descontados)	**77.931**	**81.828**	**74.034**	**79.392**	**83.362**	**75.422**
Costos drogas (descontados)	18.001	18.001	18.001	48.436	48.436	48.436
Costos totales (descontados)	95.932	99.829	92.035	127.828	131.798	123.859
Costo-efectividad (Costos/QALYs)	**5.257**	**6.281**	**5.043**	**7.055**	**8.851**	**6.835**

costos de los diferentes estados de salud en cambio son bastante variables debido a la imprevisibilidad en razón de su naturaleza misma, se realizó un análisis de sensibilidad con los costos de estos últimos, asumiendo una variabilidad inicial del 5% para el escenario entecavir vs interferón pegilado a precios de *market-share*. En la Tabla 5 se puede observar que los resultados fueron coherentes con el caso base y que se mantiene la dominancia extendida del entecavir con respecto al interferón pegilado.

Discusión

Los costos médicos directos para los diferentes estados de salud, cuando fueron convertidos a U$S, resultaron concordantes con otros estudios de costos que fueron referencia para el modelo original de Spackman y Veenstra.[18] Igualmente se vio la tendencia, ya encontrada por otros autores,[23,28-30] entre la progresión de la enfermedad y unos costos aumentados y el hecho de que este mayor costo está relacionado con un aumento en la frecuencia de las hospitalizaciones.

El entecavir mostró ser más efectivo que el interferón pegilado alfa 2a o alfa 2b, produciendo más cantidad de años de vida descontados (20,45 vs 20,34), así como una mayor cantidad de QALYs descontados (18,25 vs 18,12).

Es claro que el tratamiento con entecavir tiene menos costos directos y menos costos por medicamentos que el interferón pegilado.

Igualmente el entecavir demostró tener una mejor relación de costo-efectividad, incluso cuando se utilizó un precio ponderado de acuerdo a la participación de mercado de ambos interferones pegilados. El costo por QALY de entecavir fue de 5.257 BsF, en comparación con 6.716 BsF, 7.358 BsF y 7.055 BsF, para el interferón pegilado alfa 2a, el interferón pegilado alfa 2b y el *market-share* de ambos, respectivamente. El entecavir es costo-ahorrador con respecto a ambos interferones pegilados.

Al hacer el análisis de sensibilidad, realizando una variación de los costos en salud en un 5% tanto de incremento como de disminución de los mismos, se encontró que los resultados siguen siendo robustos y se mantuvo la dominancia extendida del entecavir sobre el interferón pegilado al utilizar el precio de *market-share* para Venezuela.

Teniendo en cuenta los actuales costos para los diferentes estados de salud, es claro que los tratamientos que disminuyen o revierten la progresión de aquellas condiciones relacionadas con la infección por el HBV tendrán un resultado económico favorable. Es precisamente la prevención del alto costo de aquellos estados de salud más avanzados, gracias al uso de los tratamientos para la supresión viral sostenida a un costo razonable, lo que permite que éstos tengan una adecuada relación de costo-efectividad y sea recomendable su uso.

Conflicto de intereses. *Este trabajo de investigación fue realizado por el Grupo de Evaluación de Tecnologías en Salud de la Universidad CES en Medellín, Colombia, y financiado por Bristol-Myers Squibb. Durante el proceso de revisión por parte de colegas, los cambios derivados de los comentarios recibidos se hicieron en base al mérito científico y editorial.*

Referencias

1. Lok A, McMahon BJ. AASLD practice guidelines: chronic hepatitis B. Hepatology 2007;45:507-539.
2. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ, Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology 2006;130:678-686.

3. Chen CJ, H. I. Yang, et al. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH, REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006;295:65-73.
4. Castelo A, Pessoa MG, Barreto TC. Estimativas de custo da hepatite Bcrônica no sistema único de saúde brasileiro em 2005. Rev Assoc Med Bras 2007;53:486-491.
5. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Ma J, Arterburn S, Xiong S, Currie G, Brosgart CL, Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2005;352:2673-2681.
6. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, Liaw YF. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. Hepatology 2002;35:1522-1527.
7. Kanwal F, Gralnek IM, Martin P, Dulai GS, Farid M, Spiegel BM. Treatment alternatives for chronic hepatitis B virus infection: a cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med 2005;142:821-831.
8. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, Gane E, Fried MW, Chow WC, Paik SW, Chang WY, Berg T, Flisiak R, McCloud P, Pluck N, Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2005;352:2682-2695.
9. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, Chen Y, Heathcote EJ, Rasenack J, Bzowej N, Naoumov NV, Di Bisceglie AM, Zeuzem S, Moon YM, Goodman Z, Chao G, Constance BF, Brown NA, Globe Study Group. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. N Engl J Med 2007;357:2576-2588.
10. Lai CL, Leung N, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW, Han S, Poynard T, Myers M, Chao G, Lloyd D, Brown NA, Telbivudine Phase II Investigator Group. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. Gastroenterology 2005;129:528-536.
11. Chan HL, Heathcote EJ, Marcellin P, Lai CL, Cho M, Moon YM, Chao YC, Myers RP, Minuk GY, Jeffers L, Sievert W, Bzowej N, Harb G, Kaiser R, Qiao XJ, Brown NA, 018 Study Group. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. Ann Intern Med 2007;147:745-754.
12. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, Lok AS, Han KH, Goodman Z, Zhu J, Cross A, DeHertogh D, Wilber R, Colonno R, Apelian D, BEHoLD AI463022 Study Group. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006;354:1001-1010.
13. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, DeHertogh D, Wilber R, Zink RC, Cross A, Colonno R, Fernandes L, BEHoLD AI463027 Study Group. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006;354:1011-1020.
14. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, Boron-Kaczmarska A, Martin P, Goodman Z, Colonno R, Cross A, Denisky G, Kreter B, Hindes R, AI463026 BEHoLD Study Group. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. Gastroenterology 2006;130:2039-2049.
15. Tenney DJ, Pokorowski KA, Rose RE, Baldick CJ, Eggers BJ, Fang J, Wichroski MJ, Diva U, Xu D, Wilber RB, Brett-Smith H, Iloeje UH. Entecavir maintains a high genetic barrier to HBV resistance through 6 years in naïve patients. J Hepatol 2009;50 (Suppl 1):S10.
16. Herlitz LC, Mohan S, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD, Markowitz GS. Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. Kidney Int 2010;78:1171-1177.
17. Rodriguez-Nóvoa S, Alvarez E, Labarga P, Soriano V. Renal toxicity associated with tenofovir use. Expert Opin Drug Saf 2010;9:545-559.
18. Spackman D, Veenstra DL. A cost-effectiveness analysis of currently approved treatments for HBeAg-positive chronic hepatitis B. Pharmacoeconomics 2008;26:937-949.
19. Veenstra DL, Sullivan SD, Dusheiko GM, Jacobs M, Aledort JE, Lewis G, Patel KK. Cost-effectiveness of peginterferon alpha-2a compared with lamivudine treatment in patients with Hbe-antigen-positive chronic hepatitis B in the United Kingdom. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007;19:631-638.
20. Lee TA, Veenstra DL, Iloeje UH, Sullivan SD. Cost of chronic hepatitis B infection in the United States. J Clin Gastroenterol 2004;38 (Suppl 3):S144-S147.
21. Crowley SJ, Tognarini D, Desmond PV, Lees M. Cost-effectiveness analysis of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B. Pharmacoeconomics 2000;17:409-427.
22. Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, Goldie SJ. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. JAMA 2003;290:228-237.
23. Levy AR, Gagnon YM, Hargreaves SJ, Tafesse E, Iloeje UH, Mukherjee J, Coons SJ, Briggs AH. Valuing health states using utility weights to capture the impact of disease progression in chronic hepatitis B. World Congress of Gastroenterology, Montreal 2005.
24. Herdman MJ, Ossa D, Briggs AS, Tafesse E, Iloeje U, Lozano-Ortega G, Levy AR: Impact on quality of life of health states induced by chronic hepatitis B infection: estimates from uninfected and infected persons in Spain. J Clin Virology 2006;36 (Suppl 2):S78.
25. Lam CL, Levy A, Lozano-Ortega G, Tafesse E, Mukherjee J, Iloeje U, Briggs AH. Valuing health states using utility weights to capture the impact of disease progression in chronic hepatitis B (CHB). ISPOR 2nd Asia-Pacific Conference, Shanghai, China, 2006.

26. Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F, Reed SD, Rutten F, Sculpher M, Severens J. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report. Value Health 2009;12:409-418.
27. Tan-Torres Edejer T, Baltussen R, Adam T, Hutubessy R, Acharya A, Evans DB, Murray CJL, eds. Making choices in health: WHO Guide to cost-effectiveness analysis. Geneva: World Health Organization, 2003.
28. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, Piscaglia F, Gramantieri L, Zanetti M, Sherman M. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. Gut 2001;48:251-259.
29. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2005.
30. Costa AM, L'italien G, Nita ME, Araujo ES. Cost-effectiveness of entecavir versus lamivudine for the suppression of viral replication in chronic hepatitis B patients in Brazil. Braz J Infect Dis 2008;12:368-373.
31. Wong JB, Koff RS, Tine F, Pauker SG. Cost-effectiveness of interferon-alpha 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. Ann Intern Med 1995;122:664-675.