Evaluación de la costo-efectividad de entecavir versus lamivudina en pacientes con hepatitis B crónica

Juan Ignacio Calcagno,[1] Federico Augustovski,[1,2] Adrián Gadano,[3] Alberto Souto,[1] Yong Yuan[4]

[1] *Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Buenos Aires. Argentina (IECS).*
[2] *Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.*
[3] *Sección de Hepatología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.*
[4] *Bristol Myers Squibb.*

Acta Gastroenterol Latinoam 2008;38:260-273

Resumen

La infección crónica por el virus de la hepatitis B representa una importante carga de enfermedad en el mundo y en Argentina. Existen nuevas estrategias terapéuticas, entre ellas el entecavir, un análogo nucleósido. El objetivo del presente estudio fue el de evaluar en Argentina la costo-efectividad del entecavir vs lamivudina, tanto en pacientes HBeAg positivo como negativos. Para ello se utilizó un modelo de decisión que contemplaba los principales estados de salud relacionados al virus de la hepatitis B desde las principales perspectivas del sistema de salud argentino y desde una perspectiva social en un horizonte temporal de diez años. Se combinaron datos de eficacia de ensayos clínicos aleatorizados, de riesgos relativos a largo plazo de estudios observacionales y estadísticas vitales locales. Se recabaron los costos de las drogas, de los eventos clínicos y sus complicaciones. Se efectuaron diversos análisis de sensibilidad de una vía para evaluar la incertidumbre de los resultados. El entecavir obtuvo mayor reducción de carga viral que la lamivudina, lo que implicó un menor número de casos de cirrosis compensada, descompensada y carcinoma hepatocelular en comparación. Esto se tradujo, en pacientes HbeAg positivo y negativo (resultados descontados), en 0,49 y 0,57 años de vida ganados y 0,44 y 0,51 años de vida ajustados a calidad respectivamente, por paciente en relación a la lamivudina. Los resultados fueron robustos, y la variable de mayor influencia fue el costo del entecavir. En conclusión, el entecavir resultó de "costo-ahorrativo" a "costo-efectivo" según la perspectiva.

Palabras claves: *entecavir, lamivudina, carcinoma hepatocelular, hepatitis crónica B.*

Correspondencia: *Federico Augustovski*
Viamonte 2146, 3er Piso (C1056ABH), Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
Tel/Fax: (54) 11 4953-4058.
E-mail: faugustovski@iecs.org.ar

Cost-effectiveness analysis of entecavir versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B

Summary

Chronic hepatitis B infection represent a significant disease burden in Argentina and worldwide. New therapeutic strategies are emerging, including entecavir, a nucleosid analogue. The objective of the present study was to evaluate the cost-effectiveness of entecavir vs. lamivudine in Argentina (both in HBeAg positive and negative patients). Thus, a decision model that incorporated the main health outcomes associated to chronic hepatitis B infection was used, from the main Argentina´s health system and social perspectives over a ten years time horizon. We combined efficacy data from randomized controlled trials, relative risk of long-term disease-related complications from observational studies, and life tables from Argentine vital statistics. Cost included those of drugs, clinical events and their complications. One way sensitivity analyses were performed to evaluate uncertainty. Entecavir showed a higher reduction in viral load than lamivudine, that implied fewer disease complications

such as compensated cirrhosis, decompensated cirrhosis and hepatic carcinoma. HBeAg positive and negative patients treated with entecavir (discounted results) had 0.49 and 0.57 years of life gained and 0.44 and 0.51 quality of life adjusted years gained per patient in comparison with lamivudine. Results were robust, and showed that the most influential parameter was that of entecavir cost. Finally, entecavir showed to be from "cost-saving" to "cost-effective" according to the perspective.

Key words: *entecavir, lamivudine, hepatic carcinoma, chronic hepatitis B.*

Abreviaturas:
VHB: virus de la hepatitis B.
HBC: hepatitis B crónica.
CC: cirrosis hepática compensada.
CD: cirrosis descompensada.
CHC: carcinoma hepatocelular.
HBeAg: antígeno "e".
IFN alfa: interferón alfa.
LVD: lamivudina.
ADV: adefovir dipivoxilo.
TLV: telmivudina.
ETV: entecavir.
DEALE: aproximación exponencial decreciente de la esperanza de vida (del inglés: Declining Exponential Approximation of Life Expectancy*).*
*AVAC: años de vida ajustados por calidad (*Quality Adjusted Life Years, QALY en su sigla en idioma inglés*).*
TCEI: tasa de costo-efectividad incremental.
PBI: Producto Bruto Interno.
US$: dólares estadounidenses.

De las múltiples causas virales que provocan hepatitis, pocas tienen la importancia global que el virus de la hepatitis B (VHB) representa para los sistemas de salud pública. Se estima que más de 350 millones de personas se encuentran infectadas en el mundo.[1] En Latinoamérica el conocimiento de la epidemiología es incompleto. Los datos existentes demuestran que el VHB se comporta como una enfermedad endémica, presentando un patrón de distribución poco uniforme, con variaciones geográficas, sociales y culturales.[2] Se asume la existencia de más de 6 millones de portadores crónicos y 400.000 casos incidentes cada año. El 30% de los crónicamente infectados desarrollará una enfermedad hepática progresiva y fatal, y un 20% de estos pacientes morirá secundariamente a causa de una complicación de la hepatitis B crónica (HBC).[3-7] En este contexto estudios realizados en la Argentina presentan una seroprevalencia promedio baja (2,1%), revelando variaciones intra-regionales con un incremento de la misma de Sur a Norte. Esta prevalencia aumenta con la edad, sin presentar diferencias entre hombres y mujeres, lo que sugeriría la actividad sexual como la principal vía de transmisión. Los niños menores de un año también se encuentran afectados, lo cual implica un mecanismo de transmisión vertical.[8-10]

El riesgo de progresión de una infección viral crónica a la cirrosis hepática compensada (CC), la cirrosis descompensada (CD) y el carcinoma hepatocelular (CHC) están fuertemente ligados a la carga viral en sangre, independientemente de la presencia o ausencia del antígeno "e" (HBeAg).[11-14] Los costos médicos asociados al tratamiento de sostén y los vinculados a las complicaciones de la HBC generan una gran carga para el sistema sanitario, lo que hace prioritario el hecho de adoptar un tratamiento efectivo que logre reducir la carga viral en sangre a niveles indetectables.[15-22]

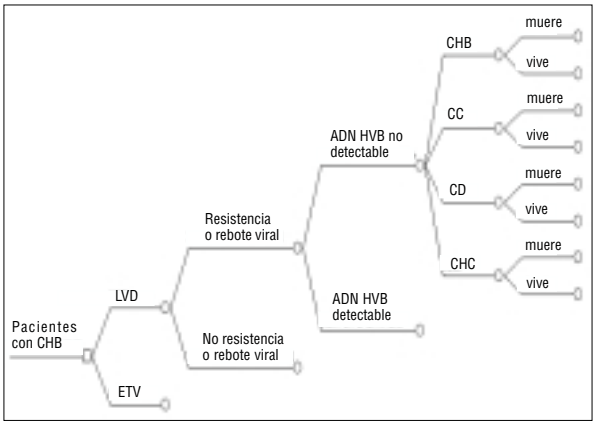
En la Argentina las opciones terapéuticas aprobadas y utilizadas con el objetivo de mantener una carga viral indetectable son: el interferón convencional alfa (IFN alfa), el interferón pegilado, la lamivudina (LVD), el adefovir dipivoxilo (ADV), la telbivudina (TLV) y el entecavir (ETV). Desafortunadamente varias de estas opciones han demostrado generar efectos adversos frecuentes o el desarrollo de resistencia viral.[23,24] El criterio de elección del tratamiento inicial debería ser individualizado y basarse en parámetros como la probabilidad de respuesta, edad, presencia o no de cirrosis, comorbilidades asociadas, resistencia a las drogas y sus costos, entre otros.[25-27] La LVD es una de las drogas más utilizadas en nuestro medio y de un costo bajo, por ello se propone utilizarla como comparador. El ETV es un nuevo análogo nucleósido que ha demostrado una elevada efectividad en suprimir la replicación viral, mínimamente asociado hasta la fecha al desarrollo de resistencia viral.[28,29]

Las evaluaciones económicas sanitarias son he-

rramientas muy utilizadas en el mundo desarrollado y crecientemente utilizadas en nuestra región para la toma de decisiones sanitarias.[30,31] Brindan un marco que tiene por objetivo orientar la asignación de recursos de manera eficiente.[32]

Debido a que el impacto sanitario y el consumo de recursos de LVD versus ETV es incierto en la Argentina se realizó una evaluación económica de la costo-efectividad de ambas estrategias para estimar los beneficios (complicaciones evitadas a corto y largo plazo) y los costos sanitarios. Los resultados son utilizados a fin de estimar la costo-efectividad y costo-utilidad, y de esta forma orientar la toma de decisiones.

Figura 1.



En esta figura se encuentra representado el árbol de decisión utilizado. En el mismo los pacientes tratados con LVD o ETV pueden desarrollar resistencia viral o rebote. La ventana temporal considerada permite estimar de acuerdo con la carga viral sanguínea obtenida (ADN HVB) con el tratamiento, el riesgo de progresión y mortalidad de una hepatitis crónica por virus B (CHB) a una cirrosis compensada (CC), una cirrosis descompensada (CD), un carcinoma hepatocelular (CHC).

Métodos

Estructura del modelo

Se adaptó un modelo de árbol de decisión utilizado previamente y diseñado por Yuan y col.[33] Dicho modelo presenta un horizonte temporal de 10 años y tiene por objetivo evaluar la costo-efectividad de la terapia con ETV en una cohorte de 1.000 pacientes de 35 años de edad con HBC, comparado con otro grupo de pacientes bajo iguales condiciones tratados con LVD. Todos los pacientes del modelo padecían VHB sin coinfección concomitante con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el virus de la hepatitis C (VHC). En el modelo se analiza un escenario de pacientes con HbeAg positivo y otro con pacientes HBeAg negativo. Estos pacientes podrían desarrollar resistencia viral. La actualización anual de los valores de carga viral nos permite incorporar los resultados de eficacia obtenidos durante el primer año de tratamiento y de los años subsecuentes. De esta forma, para aquellos pacientes que desarrollan resistencia, el modelo permite considerar al ADV como alternativa terapéutica. En base a los datos obtenidos en el estudio REVEAL (que evaluó la probabilidad de desarrollar CC, CD o CHC en pacientes con HCB vírgenes de tratamiento de acuerdo a su carga viral) y a los datos de eficacia de las drogas (ensayos clínicos que evaluaron la carga viral luego de instaurado el tratamiento), el modelo permite estimar en el transcurso del tiempo el número de CC, CD y CHC, así como la tasa de costo-efectividad incremental. En la Figura 1 se muestra una ilustración conceptual del modelo.

Las perspectivas del análisis fueron las de los diferentes sectores que componen el sistema de salud argentino, así como también la perspectiva más amplia (social). Según estadísticas locales se estima que la participación de los sectores es la siguiente: público 37,2%; privado 9,7%; y la seguridad social 53,1%. Para reportar adicionalmente una perspectiva social se ponderaron los costos de acuerdo a los distintos subsectores sanitarios (público de salud, seguridad social y sistema privado) y se incorporaron los costos de transporte y de productividad perdida. Los costos y años de vida fueron descontados a una tasa anual del 3%.

Datos de efectividad

Eficacia y seguridad de las drogas. Estos datos surgen de dos ensayos clínicos de fase III, aleatorizados, controlados, doble ciego, que evaluaron en el transcurso de un año la eficacia comparativa del ETV vs la LVD, en pacientes con HBC y HbeAg positivo o negativo.[28,29] El objetivo de estos estudios fue determinar la proporción de individuos que lograban una respuesta virológica (carga viral indetectable) y bioquímica (normalización de las transaminasas) a las 48 semanas. El ETV proveyó un beneficio clínico superior en ambas poblaciones de pacientes. Ambas drogas fueron bien toleradas.

Para extrapolar los eventos clínicos a 10 años

(CC, CD, CHC) a partir de las cargas virales observadas al finalizar los ensayos aleatorizados, se utilizaron los riesgos relativos ajustados obtenidos del estudio REVEAL (Tabla 1).

Tabla 1. *La sección superior representa la asociación entre niveles de ADN VHB y riesgo relativo de cirrosis y carcinoma hepatocelular, según REVEAL [12, 47] y la sección inferior la carga viral registrada luego de un año en pacientes con antígeno HbeAg negativo o positivo que fueron tratados con ETV o LVD.*

Nivel sérico ADN VHB (copias/mL)	N	Riesgo relativo ajustado CC (IC 95%)	N	Riesgo relativo crudo CHC (IC 95%)
<300 copias/mL	869	Referencia	873	1
300-9,9x103	1150	1,4 (0,9-2,2)	1161	1,1 (0,5-2,3)
1,0-9,9x104	628	2,5 (1,6-3,8)	643	2,3 (1,1-4,9)
1,0-9,9x105	333	5,9 (3,9-9)	349	6,6 (3,3-13,1)
1,0x10	60	9,8 (6,7-14,4)	62	6,1 (2,9-12,7)

Niveles de ADN VHB obtenidos luego de 48 semanas de tratamiento con ETV y LVD [28, 29]

Proporción de pacientes con ADN HVB	A1463022 ETV 0,5 mg	A1463022 LVD 100mg	A1463027 ETV 0,5 mg	A1463027 LVD 100mg
<300 copias/mL	69,10%	39,80%	93,30%	75,60%
300-9,9x103	24,70%	18,20%	4,10%	12,50%
1,0-9,9x104	4,40%	11,70%	1,60%	5,10%
1,0-9,9x105	0,60%	9,30%	0,30%	2,00%
1,0x106	1,20	21,00	0,60	4,80

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: número de pacientes; ETV: entecavir; LVD: lamivudina; CC: cirrosis compensada; CHC: carcinoma hepatocelular; HVB: virus de la hepatitis B.

Estimación de los costos

En el análisis fueron considerados los costos médicos directos, tanto aquellos asociados a la administración de las drogas, como los relativos a las complicaciones (CC, CD, CHC), desde las diferentes perspectivas del sistema de salud argentino y desde una perspectiva social. Para estimar la perspectiva social se incorporaron los costos médicos directos ponderados de acuerdo a la participación de cada subsector de salud, asociado a los costos de transporte y productividad perdida (días laborales perdidos por enfermedad).[34-37] Los costos fueron expresados en pesos argentinos año 2007 (tasa de cambio: 1 dólar estadounidense = 3,149 pesos argentinos).[38]

Los costos unitarios de los medicamentos fueron calculados en base a las dosis utilizadas en los ensayos clínicos (ETV 0,5mg/día y LVD 100mg/día)[28,29] y los precios obtenidos de las licitaciones realizadas por los distintos subsectores.[36,39] El valor de la dosis diaria en la perspectiva pública fue de AR$ 15,81 para el ETV y de AR$ 0,61 pesos argentinos año 2007 para la LVD. El costo anual surge de la multiplicación de la dosis diaria por el número de días que se consumió. En el caso del ETV no fueron registradas licitaciones para el sector público, por lo que se adoptó el valor del escenario de la seguridad social por ser el más bajo disponible. En la perspectiva privada el costo de la dosis diaria de ETV fue AR$ 19,51 y de AR$ 8,82 pesos argentinos año 2007 (Tabla 2).

Tabla 2. *Costo anual estimado de las drogas.*

Perspectiva	Entecavir 0,5mg/día	Lamivudina 100mg/día	Adefovir 10mg/día
Público	AR$ 5.772,72	AR$ 222,65	AR$ 5.102,70
Privado	AR$ 7.121,08	AR$ 3219,30	AR$ 13.902,85
Seguridad social	AR$ 5.772,72	AR$ 1.931,58	AR$ 8.341,71
Social	AR$ 5.821,2	AR$ 1.420,77	AR$ 7.676,23

AR$: pesos argentinos.

Para la estimación del uso de recursos se incluyeron los diferentes eventos posibles para cada una de las complicaciones evaluadas: para la CD y el CHC se incluyeron los costos del síndrome hepatorrenal, la encefalopatía hepática, la ascitis, la hemorragia digestiva, las principales infecciones asociadas (neumonía, peritonitis bacteriana espontánea e infecciones del tracto urinario) y el trasplante hepático. Las mismas fueron ponderadas por su frecuencia en cada estado (datos obtenidos de guías de práctica clínica y otras fuentes de literatura) y suplementadas por la opinión de un experto.[26,27] Para ello se consideraron las principales categorías de costos directos utilizados, incluyendo el consumo de recursos en el control ambulatorio y en la internación. Se tuvieron en cuenta las consultas médicas, las determinaciones de laboratorio, las prácticas de diagnóstico por imágenes, las prácticas quirúrgicas, los períodos de in-

ternación en los distintos niveles de atención, los medicamentos, el material descartable durante la internación y el trasplante, entre otros. Para la derivación del costo anualizado del trasplante hepático se tomó en cuenta la sobrevida de los pacientes trasplantados a cinco años y se determinó el costo del trasplante durante el primer año y los años subsiguientes. Con estos datos se estimó el costo ponderado del trasplante por individuo por año.[40,41] En el caso del CHC se incluyeron además como alternativas al trasplante, los costos del tratamiento médico (i.e. quimioembolización, alcoholización, termoablación por radiofrecuencia, entre otros) y la hepatectomía (Tabla 3).[35,42]

No se incluyeron costos relacionados con efectos adversos de ambas estrategias ya que éstos fueron similares y de escasa relevancia clínica.

Tabla 3. *Costos directos ponderados (en pesos argentinos, noviembre de 2007) de las diferentes complicaciones clínicas de la HBC en los diferentes subsectores del sistema de salud argentino [Sistema público, Sistema privado de salud; Seguridad social (SS); Perspectiva social].*

ESTADOS	Público	Privado	SS	Social
CC	AR$ 720.00	AR$ 1,825.16	AR$ 1,516.66	AR$ 1,250.23
CD	AR$ 9,978.27	AR$ 19,095.27	AR$ 15,142.54	AR$ 13,527.26
HCC	AR$ 14,559.17	AR$ 25,073.49	AR$ 20,308.40	AR$ 18,593.10

CC: cirrosis compensada; CD: cirrosis descompensada; HCC: carcinoma hepatocelular; AR$: pesos argentinos; SS: seguridad social.

Estimación de las utilidades y de los años de vida ganados

La expectativa de vida según edad y sexo fue estimada en base a las estadísticas vitales publicadas para la población general argentina.[43] La expectativa de vida para la CD y el CHC fue estimada en base a una aproximación exponencial de la expectativa de vida (DEALE).[44] La mortalidad anual fue asumida como 23,3% para el CHC y 14,4% para la CD.[45,46] Con el objetivo de evitar un doble conteo de los años de vida perdidos en aquellos pacientes que presentaron múltiples eventos, asumimos que:

- Todos los pacientes con CD previamente presentaron CC y que el 72% de los pacientes con CHC tuvieron previamente CC.
- Si los pacientes presentaron CHC y CC o CD y CC, sólo se les asignaría la expectativa de vida del CHC o la CD.
- Ninguno presentó en forma simultánea CD y CHC.

Estas asunciones se basaron en los datos obtenidos sobre progresión de la enfermedad del estudio REVEAL.[12,47] A todos los pacientes con HBC se les asignó una utilidad basal de 0,81 a su ingreso -esto significa que un año de vida en un paciente que cursa una HBC es equivalente a 0,81 años de vida saludable-, valor que varía a medida que los pacientes desarrollan las complicaciones secundarias a la infección crónica por el HVB. Con el fin de ajustar la calidad de vida asociada a los diferentes estadíos de la enfermedad, el valor relativo o utilidad de cada uno de los estados de salud fue estadificado y comparado con un año en estado de perfecta salud. La ponderación de los estados de salud asociados a la HBC fue relevada de una muestra representativa de 100 individuos sanos a través del *standard gamble method* o apuesta de referencia estándar.[48] Como resultado, las utilidades asignadas para el CC, CD y el CHC fueron de 0,82, 0,36 y 0,41 respectivamente.[48] Permitiendo de este modo expresar los resultados en años de vida ajustados por calidad (AVAC, o QALY en su sigla en idioma inglés).

Análisis de sensibilidad

Con el objetivo de evaluar la robustez del modelo y su sensibilidad a la variación de ciertos parámetros, se realizaron múltiples análisis de sensibilidad de una vía. Se incluyeron en el análisis: el sexo; la tasa de descuento (rango de 1 a 5%); precio del entecavir, con una variación de +/-25%; el costo del tratamiento y manejo de cada una de las complicaciones clínicas analizadas, con una variación de +/-25%; las utilidades y la expectativa de vida, variando sus valores en ± un 10%. En el presente reporte se muestra el análisis de sensibilidad desde la perspectiva del sector privado y del sector público (seguridad social), tanto para pacientes HbeAg positivo y negativo.

Tasa de costo-efectividad incremental

Del análisis comparativo de los resultados sanitarios y económicos obtenidos por las dos poblaciones de pacientes puede estimarse la costo-efectividad del tratamiento del ETV en relación a la LVD, midiendo la tasa de costo-efectividad incremental (TCEI),

tanto por año de vida como por AVAC ganado.

Siguiendo los criterios propuestos por la Comisión de Salud y Macroeconomía, y empleando los datos sobre el Producto Bruto Interno (PBI) argentino estimado y publicado por el Banco Mundial para el año 2007, se utilizó un umbral de costo-efectividad de US$ 5.471,83 (dólares estadounidenses) por habitante o lo que es igual a $17.236,26 pesos argentinos (a una tasa de cambio de $ 3.149), para definir a las intervenciones como "costo-ahorrativas" (menos de un PBI/año de vida ganado), "muy costo-efectivas" (hasta un PBI/año de vida ganado), "costo-efectivas" (entre dos y tres PBI/año de vida ganado) o "no costo efectivas" (más de tres PBI/año de vida ganado).[49,50]

Resultados

Efectividad

Para una cohorte hipotética de 1.000 pacientes infectados en forma crónica por el VHB y en un horizonte temporal de diez años, el ETV resultó superior a la LVD en lograr el objetivo primario de una carga viral indetectable (<300 copias/mL), tanto en pacientes HBeAg positivo (65,3% vs. 18,6%) como negativo (88,2% vs. 35,3%) respectivamente. Este beneficio se tradujo en una disminución del número de casos de CC, de CD y de CHC (Tabla 4).

Al evaluar los resultados obtenidos en pacientes HBeAg positivo, se evidenció que el ETV se asoció a una mayor expectativa de vida descontada, tanto en años de vida (0,49 años de vida ganados por paciente) como en AVAC (0,44 ganados por paciente) en relación a la LVD. Se observaron beneficios similares en los pacientes HBeAg negativo, ganando con ETV 0,58 años de vida por paciente y 0,52 AVAC con respecto a la LVD (Tablas 5A y 5B).

Tabla 4. *Resultados clínicos obtenidos con ETV vs LVD en una cohorte de 1.000 pacientes con HBC (tanto HbeAg positivo como negativo) y horizonte de 10 años.*

	Pacientes HbeAg negativo			Pacientes HbeAg positivo		
	ETV	LVD	DIF	ETV	LVD	DIF
Número de pacientes	1000	1000		1000	1000	
Número proyectado de casos de CC en 10 años	51	156	105	43	128	85
Número proyectado de casos de CD en 10 años	4	18	14	3	13	10
Número proyectado de casos de CHC en 10 años	15	38	23	13	35	22
% de pacientes que alcanzan < 300 copias /mL ADN	88,2%	35,3%	53%	65,3%	18,8%	47%

ETV: entecavir; LVD: lamivudina; DIF: diferencia; CC: cirrosis compensada; CD: cirrosis descompensada; CHC: carcinoma hepatocelular; N: número; VHB: virus de la hepatitis B.

Tabla 5 A. *Costo-efectividad de ETV vs LVD en pacientes HBeAg negativo para cada perspectiva de análisis.*

Pacientes HbeAg negativo	ETV	LVD	DIF / (TCEI)
Perspectiva privada			
Costo drogas	AR$ 47.793.012	AR$ 58.252.489	AR$ -10.459.476,50
Costo médico descontado	AR$ 2.318.003	AR$ 6.696.735	AR$ - 4.378.731,50
Años de vida perdidos	- 312	- 888	- 576,35
AVAC perdidos	- 279	- 795	- 516,48
TCEI $/Año de vida	AR$ - 25.745		(costo-ahorrativa)*
TCEI $/AVAC	AR$ - 28.730		(costo-ahorrativa)*
Perspectiva de la seguridad social			
Costo drogas	AR$ 38.466.773	AR$ 34.943.660	AR$ 3.523.112,76
Costo médico descontado	AR$ 1.892.182	AR$ 5.464.196	AR$ - 3.572.013,62
Años de vida perdidos	- 312	- 888	- 576,35
AVAC perdidos	- 279	- 795	- 516,48
TCEI $/Año de vida	AR$ - 86		(costo-ahorrativa)*
TCEI $/AVAC	AR$ - 96		(costo-ahorrativa)*
Perspectiva social			
Costo drogas	AR$ 39.206.391	$29.797.250	AR$ 9.409.141,36
Costo médico descontado	AR$ 1.655.471	$4.766.883	AR$ - 3.111.412,18
Años de vida perdidos	- 312	- 888	- 576,35
AVAC perdidos	- 279	- 795	- 516,48
TCEI $/Año de vida	AR$ 10.927		(muy costo-efectiva)*
TCEI $/AVAC	AR$ 12.194		(muy costo-efectiva)*
Perspectiva pública de la salud			
Costo drogas	AR$ 38.073.833	AR$ 15.035.251	AR$ 23.038.58
Costo médico descontado	AR$ 1.160.457	AR$ 3.311.707	AR$ - 2.151.250,46
Años de vida perdidos	- 312	- 888	- 576,35
AVAC perdidos	- 279	- 795	- 516,48
TCEI $/Año de vida	AR$ 36.240		(costo-efectiva)*
TCEI $/AVAC	AR$ 40.442		(costo-efectiva)*

* Según recomendaciones OMS

AR$: pesos argentinos; TCEI: tasa de costo efectividad incremental; AVAC: años de vida ajustados a calidad; LVD: lamivudina; ETV: entecavir.

Tabla 5 B. *Costo-efectividad de ETV vs LVD en pacientes HBeAg positivo para cada perspectiva de análisis.*

Pacientes HbeAg positivo	ETV	LVD	DIF / (TCEI)
Perspectiva privada			
Costo drogas	AR$ 47.956.161	AR$ 57.808.914	AR$ - 9.852.752,71
Costo Médico descontado	AR$ 1.957.091	AR$ 5.649.957	AR$ - 3.692.866,58
Años de vida perdidos	- 264	- 753	-488,72
AVAC perdidos	- 236	- 674	-437,40
TCEI $/Año de vida	AR$ - 27.716		(costo-ahorrativa)*
TCEI $/AVAC	AR$ - 30.969		(costo-ahorrativa)*
Perspectiva de la seguridad social			
Costo drogas	AR$ 38.599.065	AR$ 34.677.616	AR$ 3.921.449,10
Costo médico descontado	AR$ 1.597.723	AR$ 4.611.506	AR$ - 3.013.783,27
Años de vida perdidos	- 264	- 753	- 488,72
AVAC perdidos	- 236	- 674	- 437,40
TCEI $/Año de vida	AR$ 1.856		(muy costo-efectiva)*
TCEI $/AVAC	AR$ 2.074		(muy costo-efectiva)*
Perspectiva social			
Costo drogas	AR$ 39.341.610	AR$ 29.601.614	AR$ 9.739.995,86
Costo médico	AR$ 1.398.957	AR$ 4.029.131	AR$ - 2.630.173,46
Años de vida perdidos	- 264	- 753	-488,72
AVAC perdidos	- 236	- 674	-437,40
TCEI $/Año de Vida	AR$ 14.548		(muy costo-efectiva)*
TCEI $/AVAC	AR$ 16.255		(muy costo-efectiva)*
Perspectiva pública de la salud			
Costo drogas	AR$ 38.206.125	AR$ 15.004.573	AR$ 23.201.551,69
Costo médico descontado	AR$ 983.040	AR$ 2.812.559	AR$ - 1.829.519,32
Años de vida perdidos	- 264	- 753	-488,72
AVAC perdidos	- 236	- 674	-437,40
TCEI $/Año de vida	AR$ 43.730		(costo-efectiva)*
TCEI $/AVAC	AR$ 48.861		(costo-efectiva)*

* Según recomendaciones OMS
AR$: pesos argentinos; TCEI: tasa de costo efectividad incremental; AVAC: años de vida ajustados a calidad; LVD: lamivudian; ETV: entecavir.

Costos

Los beneficios clínicos obtenidos con el ETV con respecto a la LVD se traducirían en un ahorro relacionado a costos de los eventos, independientemente de la presencia o no del antígeno "e". Teniendo en cuenta las diferentes perspectivas del sistema de salud argentino, esta reducción de costos podría variar entre los AR$ 4.378.731,50 y AR$ 1.829.519 pesos argentinos año 2007 (Tabla 5A y 5B).

En relación al mayor costo de drogas del ETV, su influencia fue distinta según las perspectivas: desde tener menores costos totales ("costo-ahorrativa") en la perspectiva privada a ser algo más costosa globalmente en las otras perspectivas. En el sistema privado de salud se observó que el ahorro de costos totales descontados fueron, en pacientes HBeAg negativo de AR$ 10.459,47, y en HBeAg positivo de AR$ 9.852,75 pesos argentinos año 2007 por paciente. En los casos en los que la estrategia ETV resultó más costosa, el costo adicional descontado por paciente HBeAg negativo fue de AR$ 3.523,11 (seguridad social), AR$ 9.409,14 (perspectiva social) y de AR$ 23.038,58 (perspectiva pública). En individuos HBeAg positivo fue de AR$ 3.921,45 (seguridad social), AR$ 9.740,00 (perspectiva social) y de AR$ 23.201,51 (sistema público) pesos argentinos año 2007 por paciente (Tablas 5A y 5B).

Costo-efectividad

El ETV no solo se asoció a mejores resultados virológicos y clínicos, sino que desde algunas perspectivas del sistema de salud argentino también redujo los costos totales, mostrando ser "costo-ahorrativo". Esto se evidenció desde la perspectiva privada de salud (independientemente de la presencia o no del antígeno "e") y en la perspectiva de la seguridad social en pacientes HBeAg negativo. En los casos en los que el ETV resultó superior clínicamente, pero asociado a mayores costos totales (cuadrante Noroeste del plano de costo-efectividad), el ETV resultó desde "muy costo-efectivo" para la perspectiva social (tanto para HBeAg positivo o negativo) y para la perspectiva de la seguridad social (en HBeAg positivo), hasta "costo-efectivo" para la perspectiva pública (tanto para HBeAg positivo o negativo), (Tabla 5A y 5B).

Análisis de sensibilidad

Luego de realizado un análisis de sensibilidad de una vía para las diferentes perspectivas analizadas, se evidenció que el parámetro más influyente fue el del costo del ETV en la perspectiva pública. Mientras la reducción del costo del ETV mejoraba su costo-efectividad, si el aumento del costo de la droga supera el 23% del valor utilizado en el caso base en pacientes HbeAg negativo y el 10% en pacientes HbeAg positivo, esta estrategia dejaría de ser "costo-efectiva" en el sistema público. Para el resto de las perspectivas y variables analizadas el análisis de sen-

sibilidad demostró que nuestros hallazgos resultan ser robustos, manteniéndose el ETV entre "costo-ahorrativo", "muy costo-efectivo" y "costo-efectivo". Se muestra como ejemplo dos gráficos de tornado (perspectiva privada y perspectiva pública, pacientes HBeAg negativo). Los detalles de los resultados del análisis de sensibilidad y el resto de los gráficos de Tornado para las diferentes perspectivas pueden ser observados en el Apéndice.

Apéndice

Análisis de sensibilidad

A continuación se presentan los resultados del análisis de sensibilidad de una vía realizados para cada una de las perspectivas del sistema de salud argentino y para pacientes HBeAg positivo y negativo.

Tabla 1 A.

Perspectiva privada Resultados HbeAg negativo	ICER CASO BASE	MIN	MAX
Descuento 1 al 5%	AR$ -28,730	AR$ -32.719	AR$ -24,664
Costo de las drogas (+/- 25%)	AR$ -28,730	AR$ -51.217	AR$ -6.289
Costo del tratamiento (+/- 25%)	AR$ -28,730	AR$ -26.610	AR$ -30849
Utilidades +/- 10%	AR$ -28,730	AR$ -31.922	AR$ -26.118
Hombres/mujeres	AR$ -28,730+	AR$ -29.941*	AR$ -27.724*
Expectativa de vida +/- 10%	AR$ -28,730	AR$ -30.221	AR$ -27.510

ICER: índice de costo-efectividad incrementado; MIN: valor mínimo obtenido; MAX: valor máximo obtenido; DIF: diferencia encontrada entre los valores máximo y mínimo; PBI: Producto Bruto Interno; AR$: pesos argentinos; *hombres/+mujeres.

Tabla 1 B.

Perspectiva privada Resultados HbeAg positivo	ICER CASO BASE	MIN	MAX
Descuento 1 al 5%	AR$ -30.969	AR$ -35.139	AR$ -26.583
Costo de las drogas (+/- 25%)	AR$ -30.969	AR$ -57.615	AR$ -3.477
Costo del tratamiento (+/- 25%)	AR$ -30.969	AR$ -28.858	AR$ -33.079
Utilidades +/- 10%	AR$ -30.969	AR$ -34.410	AR$ -28.153
Hombres/mujeres	AR$ -30.969	AR$ -32.296+	AR$ -29.866*
Expectativa de vida +/- 10%	AR$ -30.969	AR$ -32.604	AR$ -29.632

ICER: índice de costo-efectividad incrementado; MIN: valor mínimo obtenido; MAX: valor máximo obtenido; DIF: diferencia encontrada entre los valores máximo y mínimo; PBI: Producto Bruto Interno; AR$: pesos argentinos; *hombres/+mujeres.

Tabla 1 C.

Seguridad social Resultados HbeAg negativo	ICER CASO BASE	MIN	MAX
Descuento 1 al 5%	AR$ -96	AR$ -2.260	AR$ 2.291
Costo de las drogas (+/- 25%)	AR$ -96	AR$ -18.344	AR$ 18.129
Costo del tratamiento (+/- 25%)	AR$ -96	AR$ -1.826	AR$ 1.632
Utilidades +/- 10%	AR$ -96	AR$ -105	AR$ -87
Hombres/mujeres	AR$ -96	AR$ -222+	AR$ 61*
Expectativa de vida +/- 10%	AR$ -96	AR$ -247	AR$ 99

ICER: índice de costo-efectividad incrementado; MIN: valor mínimo obtenido; MAX: valor máximo obtenido; DIF: diferencia encontrada entre los valores máximo y mínimo; PBI: Producto Bruto Interno; AR$: pesos argentinos; *hombres/+mujeres.

Tabla 1 D.

Seguridad social Resultados HbeAg positivo	ICER CASO BASE	MIN	MAX
Descuento 1 al 5%	AR$ 2.074	AR$ -704	AR$ 5.180
Costo de las drogas (+/- 25%)	AR$ 2.074	AR$ -19.549	AR$ 23.669
Costo del tratamiento (+/- 25%)	AR$ 2.074	AR$ 350	AR$ 3.795
Utilidades +/- 10%	AR$ 2.074	AR$ 1.885	AR$ 2.306
Hombres/mujeres	AR$ 2.074	AR$ 1.864+	AR$ 2.332*
Expectativa de vida +/- 10%	AR$ 2.074	AR$ 1.821	AR$ 2.394

ICER: índice de costo-efectividad incrementado; MIN: valor mínimo obtenido; MAX: valor máximo obtenido; DIF: diferencia encontrada entre los valores máximo y mínimo; PBI: Producto Bruto Interno; AR$: pesos argentinos; *hombres/+mujeres.

Tabla 1 E.

Perspectiva social Resultados HbeAg negativo	ICER CASO BASE	MIN	MAX
Descuento 1 al 5%	AR$ 12.194	AR$ 7.341	AR$ 17.446
Costo de las drogas (+/- 25%)	AR$ 12.194	AR$ -6.469	AR$ 30.810
Costo del tratamiento (+/- 25%)	AR$ 12.194	AR$ 10.687	AR$ 13.700
Utilidades +/- 10%	AR$ 12.194	AR$ 11.085	AR$ 13.548
Hombres/mujeres	AR$ 12.194	AR$ 11.593+	AR$ 12.923*
Expectativa de vida +/- 10%	AR$ 12.194	AR$ 11.466	AR$ 13.093

ICER: índice de costo-efectividad incrementado; MIN: valor mínimo obtenido; MAX: valor máximo obtenido; DIF: diferencia encontrada entre los valores máximo y mínimo; PBI: Producto Bruto Interno; AR$: pesos argentinos; *hombres/+mujeres.

Tabla 1 F.

Perspectiva social Resultados HbeAg positivo	ICER CASO BASE	MIN	MAX
Descuento 1 al 5%	AR$ 16.255	AR$ 10.360	AR$ 22.660
Costo de las drogas (+/- 25%)	AR$ 16.255	AR$ -5.859	AR$ 38.314
Costo del tratamiento (+/- 25%)	AR$ 16.255	AR$ 14.751	AR$ 17.758
Utilidades +/- 10%	AR$ 16.255	AR$ 14.548	AR$ 18.061
Hombres/mujeres	AR$ 16.255	AR$ 15.493+	AR$ 17.179*
Expectativa de vida +/- 10%	AR$ 16.255	AR$ 15.331	AR$ 17.394

ICER: índice de costo-efectividad incrementado; MIN: valor mínimo obtenido; MAX: valor máximo obtenido; DIF: diferencia encontrada entre los valores máximo y mínimo; PBI: Producto Bruto Interno; AR$: pesos argentinos; *hombres/+mujeres.

Tabla 1 G.

Sector público Resultados HBeAg negativo	ICER CASO BASE	MIN	MAX
Descuento 1 al 5%	AR$ 40.442	AR$ 29.422	AR$ 52.202
Costo de las drogas (+/- 25%)	AR$ 40.442	AR$ 22.194	AR$ 58.666
Costo del tratamiento (+/- 25%)	AR$ 40.442	AR$ 39.400	AR$ 41.483
Utilidades +/- 10%	AR$ 40.442	AR$ 39.067	AR$ 47.748
Hombres/mujeres	AR$ 40.442	AR$ 38.743+	AR$ 42.496*
Expectativa de vida +/- 10%	AR$ 40.442	AR$ 38.382	AR$ 42.973

ICER: índice de costo-efectividad incrementado; MIN: valor mínimo obtenido; MAX: valor máximo obtenido; DIF: diferencia encontrada entre los valores máximo y mínimo; PBI: Producto Bruto Interno; AR$: pesos argentinos; *hombres/+mujeres.

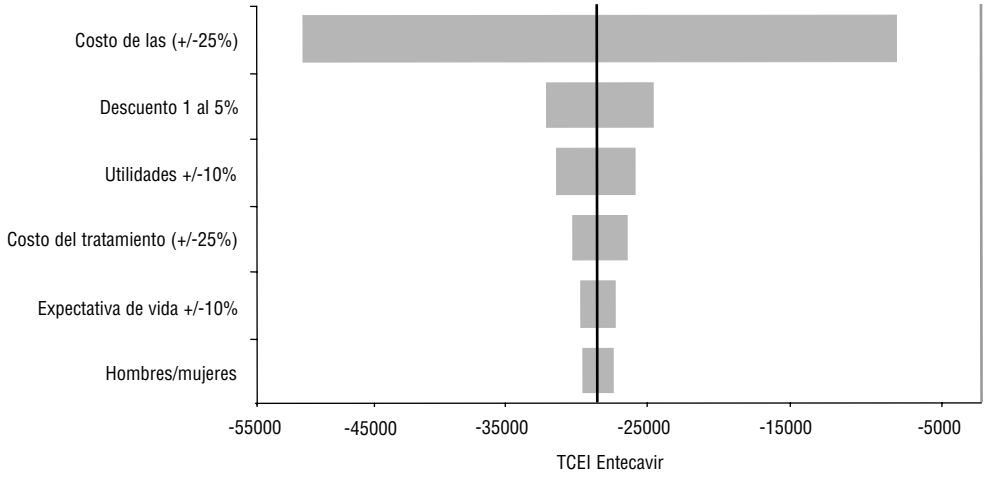
Tabla 1 H.

Sector público Resultados HBeAg positivo	ICER CASO BASE	MIN	MAX
Descuento 1 al 5%	AR$ 48.861	AR$ 35.826	AR$ 62.745
Costo de las drogas (+/- 25%)	AR$ 48.861	AR$ 27.239	AR$ 70.456
Costo del tratamiento (+/- 25%)	AR$ 48.861	AR$ 47.816	AR$ 49.907
Utilidades +/- 10%	AR$ 48.861	AR$ 47.181	AR$ 57.665
Hombres/mujeres	AR$ 48.861	AR$ 46.823+	AR$ 51.327*
Expectativa de vida +/- 10%	AR$ 48.861	AR$ 46.390	AR$ 51.899

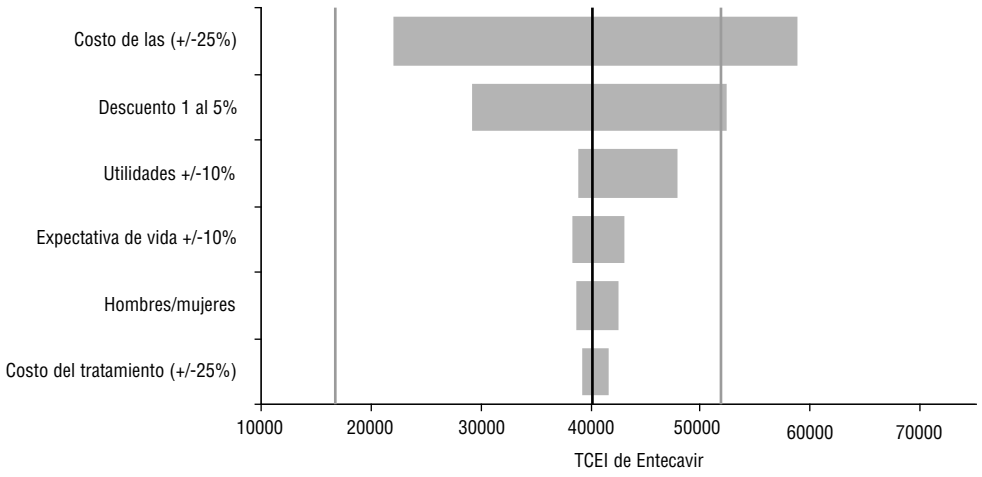
ICER: índice de costo-efectividad incrementado; MIN: valor mínimo obtenido; MAX: valor máximo obtenido; DIF: diferencia encontrada entre los valores máximo y mínimo; PBI: Producto Bruto Interno; AR$: pesos argentinos; *hombres/+mujeres.

Figura 2. *Gráficos de Tornado.*

HBeAg negativo, perspectiva privada.



HBeAg negativo, perspectiva pública.

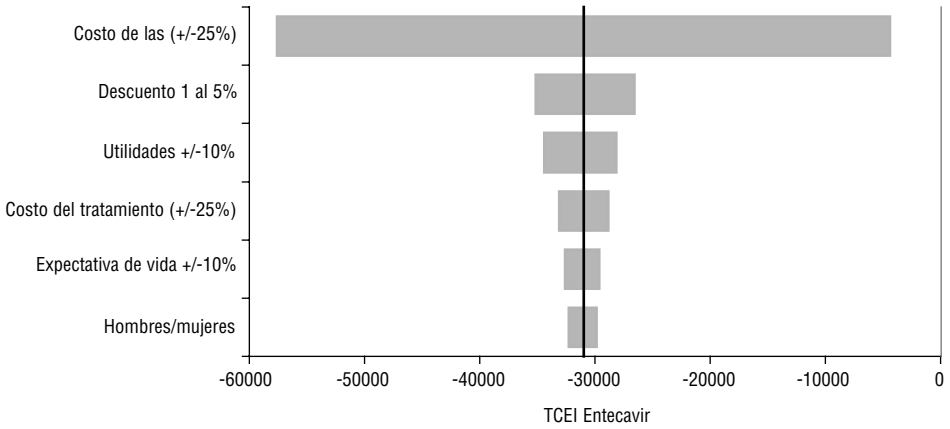


En el caso de la perspectiva privada para pacientes con HBeAg negativo se observa que en todos los análisis de sensibilidad de una vía realizados el ETV resulta ser "costo-ahorrativo". En el caso de la perspectiva pública en pacientes con HBeAg negativo se observa que el ETV dejaría de ser "costo-efectivo" (más de 3 PBI per cápita). Ver la línea punteada en el caso en el que el costo de la droga fuera un 23% mayor que el valor estipulado para dicha perspectiva de la salud.

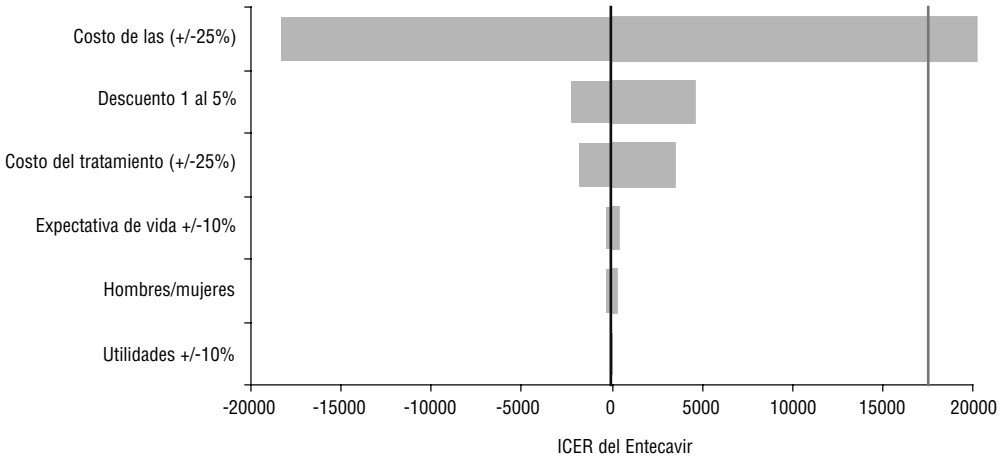
Figuras del apéndice: análisis de sensibilidad. Gráficos de Tornado.

Gráficos de Tornado obtenidos luego de realizado el análisis de una vía en cada una de las perspectivas evaluadas.

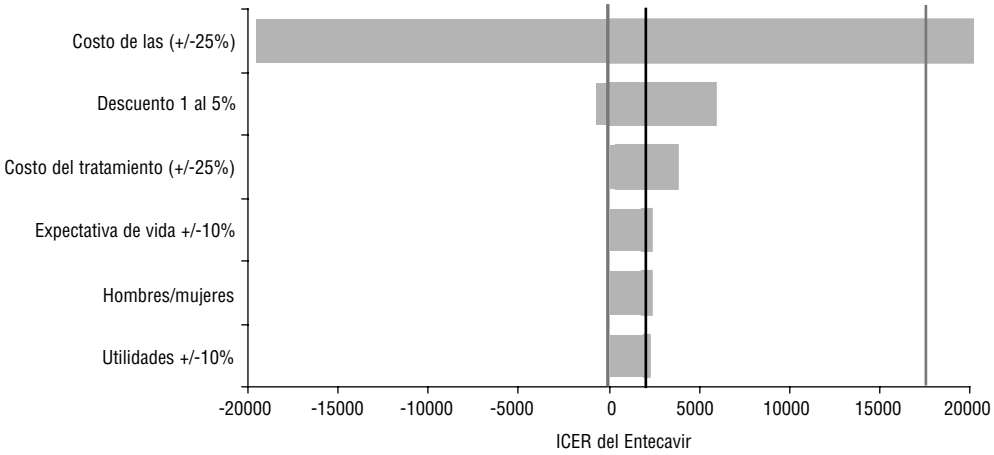
Resultados del análisis de sensibilidad univariado desde la perspectiva privada en pacientes HBeAg positivo.



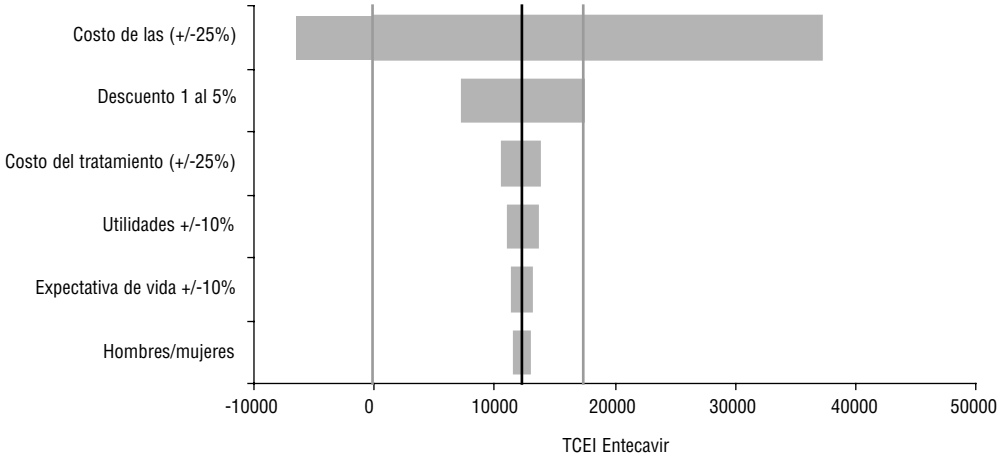
Resultados del análisis de sensibilidad univariado desde la perspectiva de la seguridad social en pacientes HBeAg negativo.



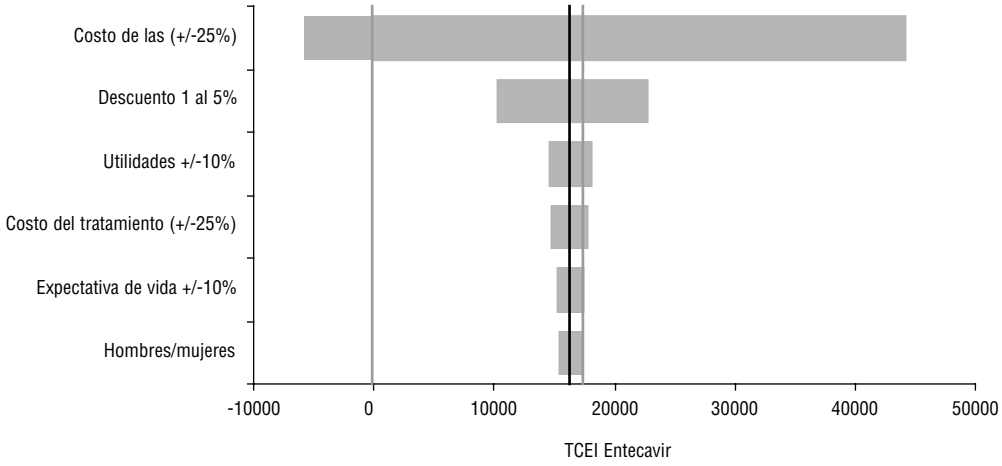
Resultados del análisis de sensibilidad univariado desde la perspectiva de la seguridad social en pacientes HBeAg positivo.



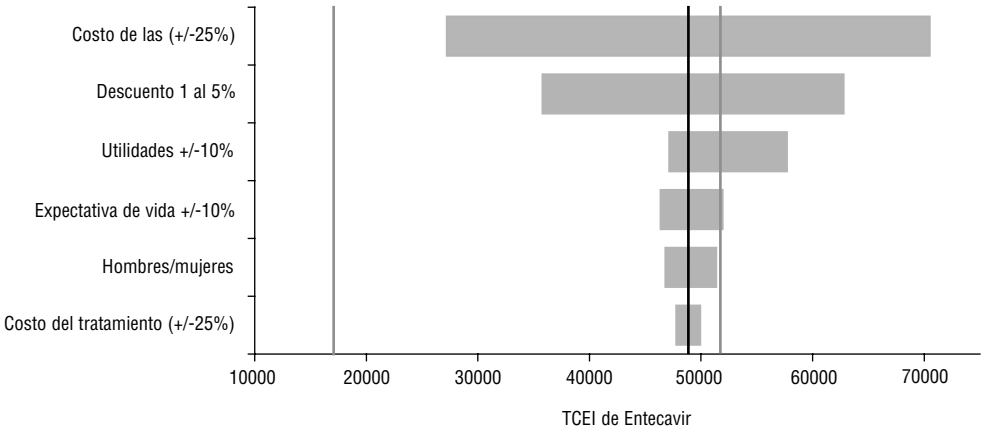
Resultados del análisis de sensibilidad univariado desde la perspectiva social en pacientes HBeAg negativo.



Resultados del análisis de sensibilidad univariado desde la seguridad social en pacientes HBeAg positivo.



Resultados del análisis de sensibilidad univariado desde la perspectiva pública en pacientes HBeAg positivo.



Discusión

La infección crónica por el VHB es una enfermedad compleja que provoca que un 15%-40% de los infectados progrese a una patología hepática severa como la cirrosis, la falla hepática y el carcinoma hepatocelular. Las manifestaciones de la HBC en general ocurren luego de años de producida la infección, lo que resulta en años de vida perdidos, así como un impacto económico negativo en los individuos durante la etapa más productiva de sus vidas.

Si bien en la Argentina la vacuna contra el VHB forma parte del calendario de vacunación obligatorio, según los datos de seroprevalencia obtenidos, su prevalencia e impacto representan un problema relevante de salud pública.

En la actualidad todas las guías de tratamiento de los pacientes con HBC sugieren como resultado primario el obtener una carga viral indetectable, ya que ésta resulta ser un importante predictor de futuras complicaciones hepáticas. Asumiendo que la eficacia del ETV luego de un año de tratamiento es sustentable a largo plazo y asumiendo también los niveles de riesgo de desarrollo de enfermedad hepática evidenciados por el estudio poblacional REVEAL, el modelo diseñado representaría de forma adecuada el riesgo de un grupo de pacientes infectados en forma crónica por el VHB (HBeAg negativo y positivo) de desarrollar CC, CD y CHC estando bajo tratamiento con drogas antivirales.

En este contexto realizar el modelo en un árbol de decisión resultó ser una alternativa apropiada para evaluar la progresión de la enfermedad debido a que los datos existentes son escasos y no del todo confiables como para incorporar probabilidades anuales de transición utilizadas en modelos más complejos como los de Markov. Por otro lado, no se incluyeron todos los comparadores existentes, pero sí el más relevante en nuestro país. A pesar de ser un modelo determinístico y no probabilístico, los análisis de sensibilidad realizados muestran que los resultados son robustos en los distintos escenarios, perspectivas y rangos de parámetros. Se utilizaron referencias locales cuando estuvieron disponibles y en su defecto literatura regional o internacional suplementada por la opinión de expertos. Al carecer de datos disponibles en el sector público de licitaciones realizadas para la compra del ETV en el período bajo análisis, se adoptó el valor del escenario de la seguridad social por ser el más bajo disponible. Esta asunción podría afectar sensiblemente los resultados obtenidos, ya que el sector público consigue, como es habitual, costos menores. En ese caso la costo-efectividad del ETV sería aún mejor.

Mediante el análisis de costo-efectividad desarrollado en este informe, con un horizonte temporal de 10 años, los pacientes tratados con ETV presentan un beneficio tanto en cantidad como en calidad de vida. Esto se debe a que el ETV fue más eficaz en lograr la supresión de la carga viral a valores indetectables, efecto que se ve reflejado en el número de casos evitados de CC, CD y CHC, tanto en pacientes con HBeAg positivo como negativo.

El ETV comparado con la LVD generó mayores beneficios clínicos y una mayor expectativa de vida ajustada por calidad. Aunque en la perspectiva privada y de la seguridad social (HBeAg negativo) los costos globales fueron menores, resultando el ETV "costo-ahorrativo"; en el resto de las perspectivas [pública, seguridad social (HBeAg positivo), y perspectiva social] estos beneficios se asociaron a un mayor costo total. A pesar de esto, en este último grupo el ETV resultó entre "muy costo-efectivo" y "costo-efectivo" para el tratamiento de pacientes con HBC, considerando los umbrales de costo-efectividad recomendados internacionalmente para aplicar en Argentina.

En conclusión con las drogas y las opciones de tratamiento disponibles hasta la fecha la erradicación del VHB es raramente alcanzada. El uso del ETV en este contexto resulta ser, como parte de una estrategia temprana de tratamiento, una opción económicamente atractiva y un uso eficiente de los recursos sanitarios en pacientes con VHB sin coinfección concomitante (VIH y VHC), ya que resultó la opción más eficiente en alcanzar una carga viral indetectable y en mejorar la expectativa de vida ajustada por calidad.

Sostén financiero: *Bristol-Myers Squibb*

Referencias

1. Maynard JE. Hepatitis B: global importance and need for control. Vaccine 1990;8(Suppl):S18-S20.
2. Gish RG, Gadano AC. Chronic hepatitis B: current epidemiology in the Americas and implications for management. Journal of Viral Hepatitis 2006;13:787-798.
3. Tanaka J. Hepatitis B epidemiology in Latin America. Vaccine 2000;18(Suppl 1):S17-S19.

4. Fay OH. Hepatitis B in Latin America: epidemiological patterns and eradication strategy. The Latin American Regional Study Group. Vaccine 1990;8(Suppl 2):S100-S106.
5. Torres JR. Hepatitis B and hepatitis delta virus infection in South America. Gut 1996;38(Suppl 2):S48-S55.
6. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. Lancet 2003;362:2089-2094.
7. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, Schalm SW, Almasio P, Sanchez-Tapias J, Christensen E, Giustina G, Noventa F. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B. A multicenter study. J Hepatol 1994;21:656-666.
8. Cabezas C, Gotuzzo E, Escamilla J, Phillips I. Prevalence of serological markers of viral hepatitis A, B and delta in apparently healthy schoolchildren of Huanta, Peru. Rev Gastroenterol Peru 1994;14:123-134.
9. Parana R, Almeida D. HBV epidemiology in Latin America. Journal of Clinical Virology 2005;34(Suppl 1): S130-S133.
10. Dehesa-Violante M, Nunez-Nateras R. Epidemiology of hepatitis virus B and C. Arch Med Res 2007;38:606-611.
11. Liaw YF, Chu CM, Lin DY, Sheen IS, Yang CY, Huang MJ. Age-specific prevalence and significance of hepatitis B e antigen and antibody in chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: a comparison among asymptomatic carriers, chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. J Med Virol 1984;13:385-391.
12. Iloeje U, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Priditcting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterol 2006;130:989-991.
13. Chen CJ, Yang HL, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH. REVEAL-HVB Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006;295:65-73.
14. Chen CJ. Serum hepatitis B Virus DNA as a predictor of the developement of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Current hepatitis reports 2007;6:7.
15. Li SC, Ong SC, Lim SG, Yeoh KG, Kwong KS, Lee V, Lau J, Wong I, Kung N, Leung WT, Chan HL, Chan FK, Sung JJ, Lee KK. A cost comparison of management of chronic hepatitis B and its associated complications in Hong Kong and Singapore. J Clin Gastroenterol 2005;39:176.
16. Yang BM, Kim CH, Kim JY. Cost of chronic hepatitis B infection in South Korea. J Clin Gastroenterol 2004;38 (Suppl 3):S153-S157.
17. Zhiqiang G, Zhaohui D, Oinhuan W, Dexian C, Yunyun F, Hongtao L, Iloeje UH. Cost of chronic hepatitis B infection in China. J Clin Gastroenterol 2004;38(Suppl 3): S175-S178.
18. Brown RE, De Cock E, Colin X, Antoñanzas F, Iloeje UH. Hepatitis B management costs in France, Italy, Spain, and the United Kingdom. J Clin Gastroenterol 2004;38(Suppl):S169-S174.
19. 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.
20. Gagnon YM, Levy AR, Iloeje UH, Briggs AH. Treatment costs in Canada of health conditions resulting from chronic hepatitis B infection. J Clin Gastroenterol 2004;38(Suppl 3):S179-S186.
21. Li SC, Ong SC, Lim SG, Yeoh KG, Kwong KS, Lee V, Lau J, Wong I, Kung N, Leung WT, Chan HL, Chan FK, Sung JJ, Lee KK. A cost comparison of management of chronic hepatitis B and its associated complications in Hong Kong and Singapore. J Clin Gastroenterol 2004;38(Suppl 3): S136-S143.
22. Butler JR, Pianko S, Korda RJ, Nguyen S, Gow PJ, Roberts SK, Strasser SI, Sievert W. The direct cost of managing patients with chronic hepatitis B infection in Australia. J Clin Gastroenterol 2004;38(Suppl):S187-S192.
23. Papatheodoridis GV, Dimou E, Papadimitropoulos V. Nucleoside analogues for chronic hepatitis B: antiviral efficacy and viral resistance. Am J Gastroenterol 2002;97: 1618-1628.
24. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H, Wright TL. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:936-962.
25. Osborn MK, Lok AS. Antiviral options for the treatment of chronic hepatitis B. J Antimicrob Chemother 2006;57: 1030-1034.
26. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007;45:1347.
27. Daruich J, Gadano A, Fainboim H, Pessoa M, Cheinquer H. Guía latinoamericana de tratamiento de la hepatitis B crónica. Acta Gastroenterol Latinoam 2007; 37:168-177.
28. Lai C.L, 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.
29. Chang TT, Gish RG, 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 AI4633022 Study. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006;354:1001-1010.
30. Iglesias CP, Drummond MF, Rovira J. Health-care decision-making processes in Latin America: problems and prospects for the use of economic evaluation. NEVALAT Project Group. Int J Technol Assess Health Care 2005; 21:1-14.
31. Rubinstein A, Belizán M, Discacciati V. Are economic evaluations and health technology assessments increasingly demanded in times of rationing health services? The case of the Argentine financial crisis. Int J Technol Assess Health Care 2007;23:162-168.
32. Drummond MF, Schulpher G. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Oxford University 2005.
33. Yuan Y, Iloeje U, Hay J, Yao GB. Economic implications of entecavir treatment in suppressing viral replication in chronic hepatitis B (CHB) patients in China from a perspective of the Chinese Social Security program. Value Health 2008;11(Suppl 1):S11-S22.
34. Instituto Nacional De Censo y Estadística (INDEC). Consejo Nacional del Empleo, la Productividad y el Salario Mínimo, Vital y Móvil. Resolución 02/2007. Ciudad de Buenos Aires 2007.

35. Instituto Nacional De Estadísticas y Censos (INDEC). Costos de tratamiento. Ciudad de Buenos Aires 2007.
36. Kairos. Búsquedas y consultas de precios. Available from: http://www.kairosweb.com/# 2007.
37. Augustovski F, Ferrante D, Souto A, Ramonet M, Gadano A. Cost-effectiveness analysis of a fully liquid pentavalent vaccine in Argentina (Abstract). International Society for Pharmacoecomics and Outcome Research 2007.
38. Banco de la Nación Argentina. Evolución de la cotización del dólar. [cited 2007 28/12/2007]; Available from: http://www.elnotarioargentino.com.ar/evol-bna-anteriores.htm 2007.
39. Gobierno de la Ciudad de Bueno Aires. Compras y contrataciones. Compras mensuales del Sistema de Salud. [cited 2007 03/01/08]; Available from: http://www.buenosaires.gov.ar/areas/hacienda/compras/comprassalud/ 2007.
40. Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI). Sistema Nacional de Información de Procuración y Trasplante de la República Argentina 2007.
41. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996;334:693-699.
42. Pichon Riviere AR, Souto A, Augustovski F. Base de datos de costos sanitarios Argentinos / Health Care Costs Database - Argentina. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Buenos Aires, Argentina 2007.
43. World Health Organization. Life Tables for WHO Member States 2005.
44. Berck R, Pauker S, Gottlieb J, Klein K, Kassirer J. A convenient approxiamation of life expectancy (the "DEALE"). The American Journal of Medicine 1982;73:9.
45. 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.
46. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. Am J Gastroenterol 2002; 97:2886-2895.
47. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, 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.
48. Levy AR, Kowdley K, Iloeje U, Tafesse E, Mukherjee J, Gish R, Bzowej N, Briggs AH. The impact of chronic hepatitis B disease progression on quality of life: a multinational study of health state preferences from infected and uninfected persons. Value Health 2008;11:527-538.
49. Sachs JD. Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development. World Health Organisation 2001.
50. World Bank. World Development Indicators database. Total GDP 2006.