

# ARTÍCULOS ORIGINALES

## EVALUACIÓN ECONÓMICA DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B CRÓNICA EN LA PROVINCIA DE MISIONES

### Economic Evaluation of Treatment of Chronic Hepatitis B in the Province of Misiones

Fernando Javier Barreyro,<sup>1</sup> Raúl Salomón Marucci<sup>1</sup>

**RESUMEN.** **INTRODUCCIÓN:** La infección crónica por hepatitis B representa una importante carga sanitaria en el mundo y en Argentina. Existen varias estrategias terapéuticas, cuyo objetivo es reducir la carga viral. **OBJETIVO:** Evaluar la costo-efectividad de las diferentes estrategias de tratamiento, tanto en pacientes positivos como negativos al antígeno e de hepatitis B (HBeAg). **MÉTODOS:** Se utilizó un modelo de decisión determinístico, que contempló los principales estados de salud asociados al virus de la hepatitis B desde la perspectiva del sistema de seguridad social de Misiones en un lapso de 10 años. 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. **RESULTADOS:** El tratamiento con monoterapia de tenofovir se asoció con menores costos y mayor eficacia. Esto se demostró tanto en pacientes positivos como negativos al HBeAg, donde se observó un ahorro, con un costo inferior a un producto bruto interno per cápita por año de vida ajustado por calidad y tasa de costo-efectividad incremental dominante en ambos escenarios. Los análisis de sensibilidad confirmaron los valores del escenario base (con el costo del tenofovir como variable de mayor influencia). **CONCLUSIONES:** El tratamiento con tenofovir resultó ser relativamente ahorrrativo en términos de costos. Estos modelos podrían facilitar la toma de decisiones por parte de las autoridades de salud pública de Misiones.

**ABSTRACT.** **INTRODUCTION:** Chronic infection by hepatitis B is a serious health burden worldwide and in Argentina. There are several therapeutic strategies aiming at reducing the viral load. **OBJECTIVE:** To evaluate the cost-effectiveness of different treatment strategies, both in hepatitis B e antigen (HBeAg)-positive and -negative patients. **METHODS:** A deterministic decision model was used, which considered the main health outcomes associated with hepatitis B virus from the perspective of social security system of the province of Misiones in a 10-year term. The study collected data about costs of drugs, clinical events and complications. Several one-way sensitivity analyses were performed to evaluate uncertainty. **RESULTS:** Treatment with Tenofovir monotherapy was associated with lower costs and higher efficacy. This was proved both in HBeAg-positive and -negative patients, since Tenofovir treatment was cost-saving, with a cost lower than one gross domestic product per capita per quality-adjusted life year, being the incremental cost-effectiveness rate strategy dominant in both scenarios. Sensitivity analyses confirmed the values of the baseline scenario and showed that the most influential parameter was Tenofovir cost. **CONCLUSIONS:** Tenofovir treatment proved to be relatively cost-saving. These models may be useful for the decision-making by public health authorities in the province of Misiones.

**PALABRAS CLAVE:** Virus de la hepatitis B - Costo-efectividad - Hepatitis B crónica - Carcinoma hepatocelular

**KEY WORDS:** Hepatitis B virus - Cost-effectiveness - Chronic hepatitis B - Hepatocellular carcinoma

<sup>1</sup> Departamento de Microbiología, Universidad Nacional de Misiones

**FUENTE DE FINANCIAMIENTO:** Beca "Carrillo-Oñativia", Comisión Nacional Salud Investiga, Ministerio de Salud de la Nación, Argentina.

**FECHA DE RECEPCIÓN:** 17 de octubre de 2013

**FECHA DE ACEPTACIÓN:** 18 de febrero de 2014

**CORRESPONDENCIA A:** Fernando Javier Barreyro  
Correo electrónico: ferbarreyro@hotmail.com

### INTRODUCCIÓN

La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) representa una gran carga para los sistemas de salud a nivel global.<sup>1,2</sup> Se estima que más de 350 millones de personas se encuentran infectadas en el mundo.<sup>3</sup> En Latinoamérica, incluida Argentina, el conocimiento de la epidemiología es incompleto.<sup>4</sup> Los datos existentes demuestran que el VHB se comporta como una enfermedad endémica, con un patrón de distribución poco uniforme y variaciones geográficas, sociales y culturales.<sup>5</sup> Se asume la existencia de más de 6 millones de portadores crónicos y 400.000 casos incidentes por año. Según las estimaciones, el 30% de las personas crónicamente infectadas desarrollará una enfermedad hepática progresiva y fatal, y un 25% de esos pacientes morirá a causa de una complicación de la hepatitis B crónica (HBC).<sup>6,7</sup> A pesar de la implementación de programas de

vacunación en varios países, la situación sigue siendo frecuente en el mundo. Sin eficientes medidas de detección, control y tratamiento, la HBC puede evolucionar a cirrosis o carcinoma hepatocelular (CHC) en hasta el 25% de las personas crónicamente infectadas.<sup>8</sup> En este contexto, los estudios realizados en Argentina muestran una seroprevalencia promedio baja (2,1%), con variaciones intrarregionales.<sup>9</sup> El riesgo de progresión de una infección viral crónica a cirrosis compensada (CC), cirrosis descompensada (CD) y CHC está fuertemente ligado a la carga viral en sangre, independientemente de la presencia o ausencia del antígeno e (HBeAg).<sup>10,11</sup> Por lo tanto, la supresión de la replicación del VHB es actualmente un objetivo terapéutico importante para prevenir la progresión de la enfermedad.<sup>9</sup> Los costos médicos asociados al tratamiento de sostén y a las complicaciones de la HBC generan una gran presión para el sistema de salud, lo que obliga a ofrecer un tratamiento efectivo para reducir la carga viral en sangre a niveles indetectables.<sup>10-12</sup> Las opciones terapéuticas disponibles en Argentina, EE.UU. y Europa incluyen el interferón  $\alpha$  convencional o pegilado y análogos de nucleósidos/nucleótidos (NUCS).<sup>9</sup> El interferón se administra por vía subcutánea, y su principal ventaja es la ausencia de resistencia. Sin embargo, su uso está limitado por efectos secundarios frecuentes y el hecho de que posee un efecto antiviral moderado sobre la hepatitis B. Los NUCS se caracterizan por una amplia variación en términos de eficacia e inducción de resistencia viral; en general, todos ellos presentan muy escasos eventos adversos. Los NUCS de primera generación, como lamivudina y adefovir, son agentes orales cuyo principal inconveniente es la elevada resistencia viral. La telbivudina es un potente inhibidor del VHB, pero también se encuentra asociada con una alta tasa de resistencia viral. Por el contrario, los NUCS de última generación, como entecavir y tenofovir, se caracterizan por ser potentes inhibidores del VHB con una baja o nula resistencia viral. El criterio de elección del tratamiento inicial debería ser individualizado y basarse en parámetros como probabilidad de respuesta, edad, presencia o no de cirrosis, comorbilidades asociadas, resistencia a las drogas y sus costos, entre otros.<sup>14,2,9</sup> Recientemente, las asociaciones de hepatología americana (AASLD, 2009),<sup>13</sup> europea (EASL, 2012)<sup>2</sup> y argentina (AAEEH, 2011)<sup>9</sup> han recomendado entecavir, tenofovir o interferón pegilado (Peg-IFN) como tratamiento de primera línea, tanto para los pacientes positivos como negativos al HBeAg. Sin embargo, estas recomendaciones no tienen en cuenta los costos del tratamiento y del seguimiento clínico.

Según datos preliminares tomados del Banco de Sangre de la Provincia de Misiones, se ha detectado una elevada prevalencia de VHB en esa jurisdicción, y se estima que más de 10.000 personas padecen de HBC.

Las evaluaciones económicas sanitarias son herramientas muy utilizadas en el mundo desarrollado y se emplean cada vez más en esta región para la toma de decisiones.<sup>15,16</sup> Proporcionan un marco cuyo objetivo es orientar la asignación de recursos de manera eficiente. En la provincia de Misiones,

los análisis clínico-económicos de costo-efectividad en hepatitis B son necesarios para evaluar si existe beneficio en la elección del tratamiento, sin la necesidad de realizar estudios prospectivos altamente costosos y prolongados. Por lo tanto, en un contexto global de recursos limitados en salud, las consideraciones farmacoeconómicas son un factor fundamental para mejorar las políticas sanitarias y tomar decisiones más adecuadas sobre la asignación de recursos. Por ello se realizó un análisis económico dirigido a evaluar los tratamientos autorizados en Argentina para la HBC, siguiendo las recomendaciones de la AAEEH-2011<sup>9</sup> y teniendo en cuenta los costos sanitarios del Instituto de Previsión Social (IPS) de la Provincia de Misiones. El objetivo de este estudio fue analizar la costo-efectividad de los diferentes tratamientos antivirales orales en una cohorte de pacientes positivos y negativos al HBeAg, siguiendo las directrices de la AAEEH.

## MÉTODOS

Se recurrió a un modelo de decisión clínica utilizado previamente y diseñado por Yuan.<sup>14</sup> Dicho modelo o árbol de decisión presentó un horizonte temporal de 10 años en una cohorte de 1.000 pacientes y apuntó a evaluar la costo-efectividad del tratamiento en pacientes de 35 años de edad con HBC, comparado con otro grupo de pacientes en iguales condiciones pero sin tratamiento. Todos los pacientes del modelo padecían HBC sin coinfección concomitante con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el virus de la hepatitis C (VHC). Dado que las poblaciones de pacientes positivos y negativos al HBeAg presentan un curso clínico diferente, el pronóstico y la respuesta al tratamiento fueron asignados de forma particular a cada grupo, analizando cada escenario. En el modelo, el pronóstico posible del individuo se dividió en estados de salud distintos. A cada uno de ellos se asignaron los costos y beneficios, y los de los tratamientos comparativos se estimaron de acuerdo con el tiempo de permanencia en cada estado. La construcción del modelo de decisión con sus respectivos análisis se realizó mediante el *software* Treeage Pro 2009.

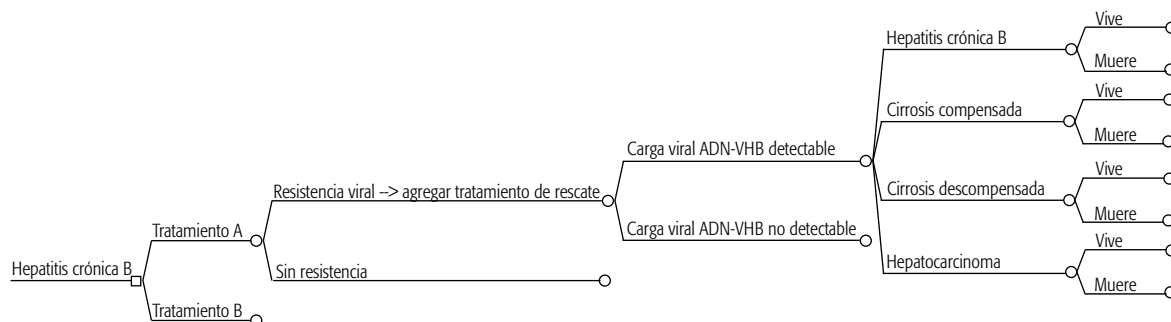
El modelo de decisión, representado en la Figura 1, se estructuró con los siguientes supuestos:

- Al entrar en el modelo, los sujetos con diagnóstico de HBC *naïve* de tratamiento reciben una de las siguientes opciones: 1) sin tratamiento, 2) monoterapia con tenofovir, 3) monoterapia con lamivudina, 4) monoterapia con adefovir, 5) monoterapia con entecavir, 6) monoterapia con telbivudina, y 7) monoterapia con Peg-IFN.

- Los sujetos que no responden al tratamiento, o que desarrollan resistencia, reciben un tratamiento de rescate siguiendo las guías clínicas (AASLD, EASL, AAEEH), es decir, se agrega al tratamiento inicial un segundo fármaco. En el caso de Peg-IFN, el tratamiento se suspende al año; para quienes no responden, se inicia tenofovir o entecavir, de acuerdo con el esquema 1 (tratamiento inicial / tratamiento de rescate):

De acuerdo con las guías clínicas de EASL,<sup>2</sup> AAEEH<sup>9</sup> y

FIGURA 1. Modelo o árbol de decisión.



Fuente: elaboración propia

## ESQUEMA 1.

Tratamiento inicial		Tratamiento de rescate
Tenofovir	→	agregar Entecavir
Lamivudina	→	agregar Tenofovir
Adefovir	→	agregar Entecavir
Entecavir	→	agregar Tenofovir
Telbivudina	→	agregar Tenofovir
Peg-IFN	→	agregar a Entecavir o Tenofovir

Fuente: elaboración propia

AASLD<sup>13</sup>, la respuesta virológica se logra cuando el nivel de carga viral ADN-VHB se reduce por debajo del límite de detección, dando por resultado una remisión bioquímica, la mejoría histológica y la prevención de complicaciones. En este modelo se utilizaron los datos sobre probabilidad anual de padecer diversas complicaciones de la enfermedad (CC, CD, CHC y finalmente la muerte) en los pacientes con respuesta virológica (ADN-VHB <300 a 400 copias/ml o no detectable) o sin respuesta virológica (ADN del VHB >300-400 copias/ml). Esto implica que las probabilidades de complicación de los estados de salud dependen del nivel de ADN del VHB.<sup>10,11</sup> Los datos de efectividad y resistencia de los diferentes tratamientos se muestran en la Tabla 1. Los datos clínico-epidemiológicos aparecen en la Tabla 2.

A partir de los datos obtenidos de las guías clínicas de EASL,<sup>2</sup> AAEH,<sup>9</sup> AASLD<sup>13</sup> y del estudio REVEAL<sup>10,11</sup> (que evaluó la probabilidad de desarrollar CC, CD o CHC en pacientes con HBC sin tratamiento de acuerdo con su carga viral) y los datos de eficacia de las drogas (datos de guías clínicas basados en ensayos sobre carga viral luego de instaurado el tratamiento, (Tabla 1), el modelo permitió estimar el número de CC, CD y CHC en el transcurso del tiempo.

Dado que en Misiones se estima una cobertura del 50-60% en el sistema de salud provincial a través de la seguridad social, el análisis tuvo en cuenta la ponderación de costos siguiendo la perspectiva del IPS. Los costos y años de vida fueron descontados a una tasa anual del 3%.

Sólo los costos directos de atención (es decir, los costos de los servicios de salud) fueron considerados en el análisis, que se realizó a partir de la perspectiva del IPS de Misiones en el período correspondiente a 2012 (Tabla 3). Estos gastos se refirieron a los costos anuales por persona y las erogaciones relacionadas con el diagnóstico de la

enfermedad, las pruebas de laboratorio, los tratamientos, el seguimiento y las complicaciones (CC, CD, CHC y trasplante hepático). El costo promedio de las diferentes etapas de la enfermedad y los tratamientos se calculó sobre la base de los valores de 2012 (IPS), expresados en pesos argentinos. Los costos unitarios de los medicamentos se basaron en las dosis recomendadas en las guías clínicas (AAEEH, AASLD, EASL) y los precios obtenidos de las licitaciones realizadas por el IPS en 2011-2012; se determinó el valor anual de tratamiento para cada estrategia. Para estimar el uso de recursos, se incluyeron los diferentes eventos posibles para cada una de las complicaciones evaluadas: para la CD y el CHC se consideraron los costos del síndrome hepatorenal, 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, que se ponderaron por su frecuencia en cada estado (datos obtenidos de guías de práctica clínica y otras fuentes bibliográficas).<sup>13,2,9</sup> Se tuvieron en cuenta las principales categorías de costos directos utilizados, incluido el consumo de recursos en el control ambulatorio y en la internación. El estudio comprendió las consultas médicas, las determinaciones de laboratorio, las prácticas de diagnóstico por imágenes, las prácticas quirúrgicas, los períodos de internación 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 supervivencia de los pacientes trasplantados y se calculó el costo durante el primer año y los subsiguientes, incluida la medicación inmunosupresora. Con estos datos se estimó el costo ponderado del trasplante por individuo por año. En el caso del CHC se consideraron como alternativas terapéuticas los costos del tratamiento médico (quimioembolización, alcoholización, ablación por radiofrecuencia, etc.), la hepatectomía y el trasplante hepático.

La expectativa de vida según edad y sexo fue estimada sobre la base de las estadísticas vitales publicadas para la población general argentina.<sup>15</sup> Para la CD y el CHC, se calculó a partir de una aproximación exponencial descendente de la expectativa de vida (DEALE).<sup>16</sup> La mortalidad

TABLA 1. Efectividad y resistencia de los diferentes tratamientos antivirales.

Estrategia	Respuesta virológica (%)	Referencias	Tasa de resistencia (%)	Referencias
Pacientes positivos al HBeAg				
Tenofovir	76	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009	Año 1: 0,0 Años >5: 0,0	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009
Lamivudina	39	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009	Año 1: 24,0 Años >5: 70,0	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009
Adefovir dipivoxil	21	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009	Año 1: 0,0 Años >5: 29,0	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009
Entecavir	67	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009	Año 1: 0,2 Años >5: 1,2	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009
Telbivudina	60	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009	Año 1: 4,0 Años >5: 22,0	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009
Tratamiento de rescate	60	Asumido	Año 1: 0,0 Años >5: 0,0	Asumido
Pacientes positivos al HBeAg				
Tenofovir	93	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009	Año 1: 0,0% Años >5: 0,0	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009
Lamivudina	72	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009	Año 1: 24,0 Años >5: 70,0	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009
Adefovir	51	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009	Año 1: 0,0 Años >5: 29,0	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009
Entecavir	90	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009	Año 1: 0,2 Años >5: 1,2	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009
Telbivudina	88	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009	Año 1: 4,0 Años >5: 22,0	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009
Tratamiento de rescate	60	Asumido	Año 1: 0,0 Años >5: 0,0	Asumido

Fuente: elaboración propia

anual fue asumida como 23,3% para el CHC y 14,4% para la CD.<sup>17,18</sup> A fin de evitar un doble conteo de los años de vida perdidos en aquellos pacientes con múltiples eventos, se supuso que:

- si los pacientes presentaban CHC y CC o CD y CC, sólo se les asignaría la expectativa de vida del CHC o la CD;
- nadie presentaría en forma simultánea CD y CHC.

Estas suposiciones se basaron en los datos sobre pro-

gresión de la enfermedad del estudio REVEAL.<sup>10,11</sup> 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 con HBC equivalía a 0,81 años de vida saludable, valor que variaba a medida que se desarrollaban las complicaciones secundarias a la infección crónica. Con el fin de ajustar la calidad de vida asociada a las diferentes etapas de la enfermedad, el valor relativo o utilidad de cada

TABLA 2. Datos clínico-epidemiológicos.

Estado clínico	Pronóstico de evolución anual (%)	Referencias
Positivos al HBeAg		
Resolución espontánea	6,9% (4%-8%)	22,25
Cirrosis compensada (CC)	3% (1%-5%)	22,25
Cirrosis descompensada (CD)	7,3% (6%-10%)	22,25
Hepatocarcinoma (HCC)	1,5% (1%-6%)	22,25
HCC luego de C	3,4% (2%-8%)	22,25
Muerte luego de CCC	4,9% (3%-8%)	22,25
Negativos al HBeAg		
Resolución espontánea	1,6% (0,5%-3%)	22,25
CC	4,6 % (2%-8%)	22,25
CD	7,3 % (6%-10%)	22,25
HCC	1,5 % (1%-6%)	22,25
HCC luego de CC	3,4% (2%-8%)	22,25
Muerte luego de CC	4,9% (3%-8%)	22,25
Hepatitis B crónica (HBC)		
CC con ADN-VHB no detectable	0,34 (0,1%-0,6% )	10
CD con ADN-VHB no detectable	0,02 (0%-0,05%)	10
HCC con ADN-VHB no detectable	0,11% (0,1%-0,12%)	11
Trasplante hepático en CD	0,21% (0,1%-0,25)	26
Muerte en HBC sin tratamiento	3,1% (3,1%-3,8%)	26
Muerte por CC en HBC sin tratamiento	4,9% (4%-6%)	22,25
Muerte por CD en HBC sin tratamiento	19% (15%-30%)	26
Muerte por HCC en HBC sin tratamiento	43,3% (35%-55%)	26
Muerte en trasplante hepático	6,9% (5%-9%)	29

Fuente: elaboración propia

TABLA 3. Costos directos anuales.

Variable	Costo anual (AR\$)	Rango (AR\$)	Referencia
Carga viral ADN-VHB (2 por año)	1.800	1.200-2.400	IPS
Tenofovir	24.680	18.510-30.850	IPS
Entecavir	25.632	19.224-32.040	IPS
Lamivudina	4.601	3.450-6.751	IPS
Telbivudina	15.558	11.668-19.447	IPS
Adefovir	15.120	11.339-18.899	IPS
Peg-IFN	123.432	92.574-154.290	IPS
HBC seguimiento anual	10.925	7.050-14.050	IPS
Cirrosis, seguimiento anual	14.584	12.584-16.584	IPS
Cirrosis descompensada, seguimiento anual	30.118	25.017-35.117	IPS
Hepatocarcinoma	85.333	68.200-101.333	IPS
Trasplante hepático	168.000	118.000-218.000	IPS
Trasplante hepático, seguimiento anual	62.134	52.134-72.134	IPS

Fuente: elaboración propia

uno de los estados de salud fue estadificado y comparado con un año en perfecta salud. La ponderación de los estados de salud asociados a la HBC fue relevada en una muestra representativa de 100 individuos sanos a través del método de apuesta de referencia estándar (*standard gamble method*).<sup>19</sup> Así, las utilidades asignadas para CC, CD y CHC fueron de 0,82, 0,36 y 0,41, respectivamente.<sup>19</sup> Esto permitió expresar los resultados en años de vida ajustados por calidad (AVAC). En los análisis de sensibilidad se usaron las utilidades y la expectativa de vida con una variación de  $\pm 10\%$ .

El análisis comparativo de los resultados sanitarios y económicos obtenidos por las poblaciones de pacientes tratados con las diferentes estrategias permitió hacer estimaciones, midiendo la tasa de costo-efectividad incremental (TCEI) por AVAC ganado. Para calcular la costo-efectividad de las intervenciones, se emplearon los datos sobre producto bruto interno (PBI) argentino, publicados por el Banco Mundial para 2012. Se utilizó un umbral de costo-efectividad de 10.942 dólares estadounidenses por habitante, equivalentes a 53.834,64 pesos argentinos (AR\$), con una tasa de cambio de 4,92,<sup>20</sup> para definir a las intervenciones como "costo-ahorrativas" (menos de 1 PBI/AVAC), "muy costo-efectivas" (ente 1 a 2 PBI/AVAC), "costo-efectivas" (ente 2 a 3 PBI/AVAC) o "no costo-efectivas" (más de 3 PBI/AVAC).<sup>21</sup>

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 tuvo en cuenta lo siguiente: tasa de descuento (rango de 1-5%), precio de cada una de las opciones terapéuticas (entecavir, tenofovir, lamivudina, telbivudina, adefovir e Peg-IFN), costo del tratamiento y manejo de cada una de las complicaciones clínicas analizadas, utilidades y expectativa

de vida. El análisis de sensibilidad fue realizado tanto para pacientes positivos como negativos al HBeAg.

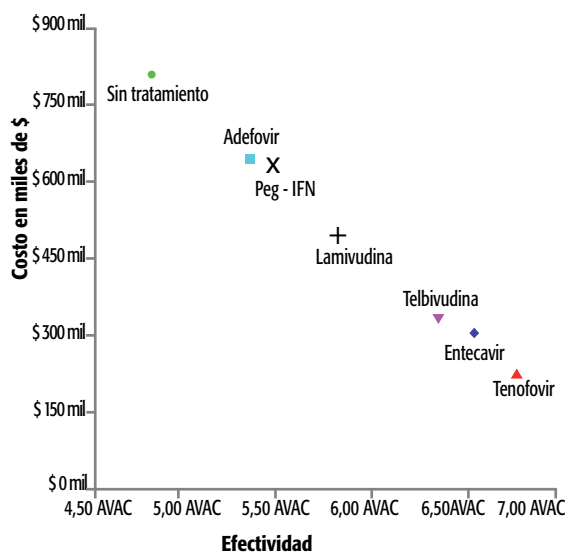
## RESULTADOS

Según el análisis del modelo de decisión evaluado, el costo medio anual por paciente con HBC y terapia antiviral fue de entre 4.600 y 123.432 AR\$ (Tabla 2). Comparadas frente a la opción de no tratar, todas las estrategias se encontraron en el rango de variantes costo-efectivas. Sin embargo, la monoterapia de tenofovir y entecavir estuvieron dentro del umbral favorable de AR\$ 53.834,64 por AVAC ganado, tanto en pacientes positivos como negativos al HBeAg (Figuras 2-3, Tablas 4-5). Cabe destacar, además, que el tratamiento con tenofovir fue la estrategia con TCEI dominante frente a las diferentes opciones terapéuticas y en todos los escenarios (Figuras 2-3, Tablas 4-5). En este modelo de decisión, los pacientes negativos al HBeAg presentaron TCEI más favorables que los pacientes positivos.

Por lo tanto, al estimar el costo de las diferentes estrategias a 10 años, se ha observado que tenofovir en monoterapia –tanto en los pacientes positivos como negativos al HBeAg– ha contribuido a reducir los costos asociados a la enfermedad (Figuras 2-3, Tablas 4-5) y es una estrategia costo-ahorrativa, ya que se encuentra dentro del PBI per cápita de Argentina (AR\$53.834,64 según Banco Mundial, 2012).

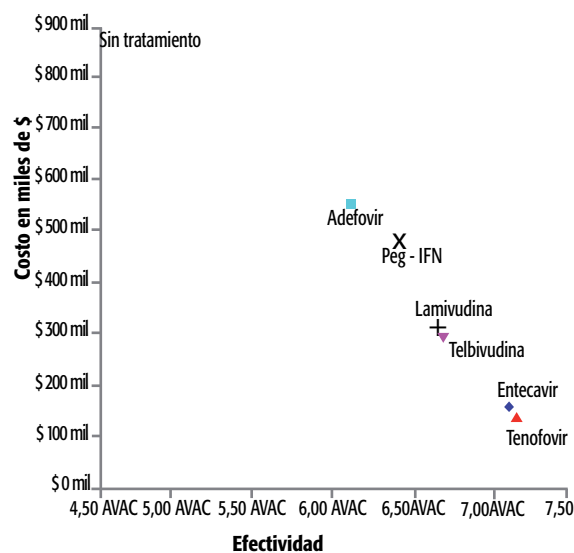
Para determinar la solidez de los resultados, se realizaron los análisis de sensibilidad de una vía utilizando los parámetros del costo de las estrategias terapéuticas y de cada transición de la enfermedad. Se observó que la reducción del costo del tenofovir mejoraba su costo-efectividad, por el contrario cuando supera los AR\$30.000 anuales en pacientes con HBC HBeAg negativo, esta estrategia dejaría

FIGURA 2. Costo-efectividad de las alternativas de tratamiento en pacientes positivos al HBeAg.



Fuente: elaboración propia

FIGURA 3. Costo-efectividad de las alternativas de tratamiento en pacientes negativos al HBeAg.



Fuente: elaboración propia

TABLA 4. Resultados de costos en pacientes positivos al HBeAg, AVAC e TCEI en base a un horizonte de 10 años.

Estrategia	Costos totales (en AR\$)	Costos incrementales (en AR\$)	AVAC	delta AVAC	C/E (en AR\$)	TCEI	Intervención
Tenofovir	225.000		6,75		33.347		Costo-ahorrativa
Entecavir	301.000	76.000	6,53	- 0,22	46.110	Dominada	Costo-ahorrativa
Telbivudina	329.000	104.000	6,35	- 0,40	51.809	Dominada	Muy costo-efectiva
Lamivudina	494.000	269.000	5,83	- 0,92	84.805	Dominada	Muy costo-efectiva
Peg-IFN	632.000	407.000	5,48	- 1,27	115.379	Dominada	Costo-efectiva
Adefovir	640.000	415.000	5,38	- 1,37	118.996	Dominada	Costo-efectiva
No tratamiento	801.000	576.000	4,86	- 1,90	165.003	Dominada	No costo-efectiva

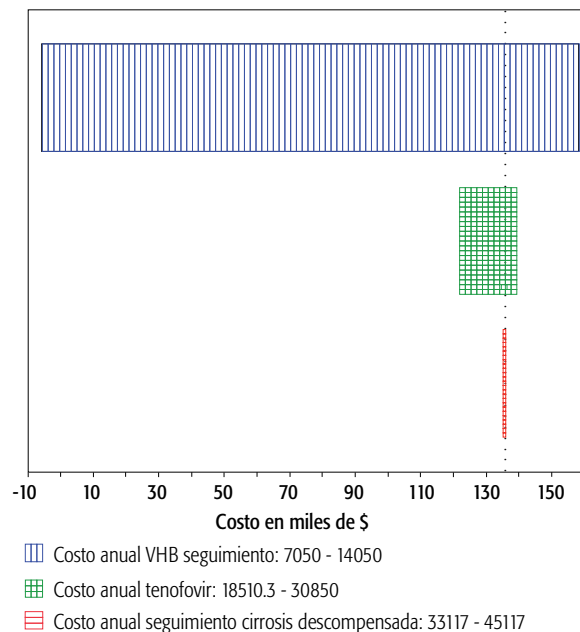
Fuente: elaboración propia

TABLA 5. Resultados de costos en pacientes negativos al HBeAg, AVAC e TCEI en base a un horizonte de 10 años.

Estrategia	Costos totales (en AR\$)	Costos incrementales (en AR\$)	AVAC	delta AVAC	C/E (en AR\$)	TCEI	Intervención
Tenofovir	136.900		7,13		19.208		Costo-ahorrativa
Entecavir	157.500	20.600	7,10	- 0,03	22.180	Dominada	Costo-ahorrativa
Telbivudina	291.900	155.000	6,70	- 0,43	43.600	Dominada	Costo-ahorrativa
Lamivudina	313.200	176.300	6,65	- 0,48	47.137	Dominada	Costo-ahorrativa
Peg-IFN	479.200	342.300	6,42	- 0,71	74.662	Dominada	Muy costo-efectiva
Adefovir	547.400	410.500	6,11	- 1,02	89.528	Dominada	Costo-efectiva
No tratamiento	1.081.000	944.100	4,83	- 2,30	224.001	Dominada	No costo-efectiva

Fuente: elaboración propia

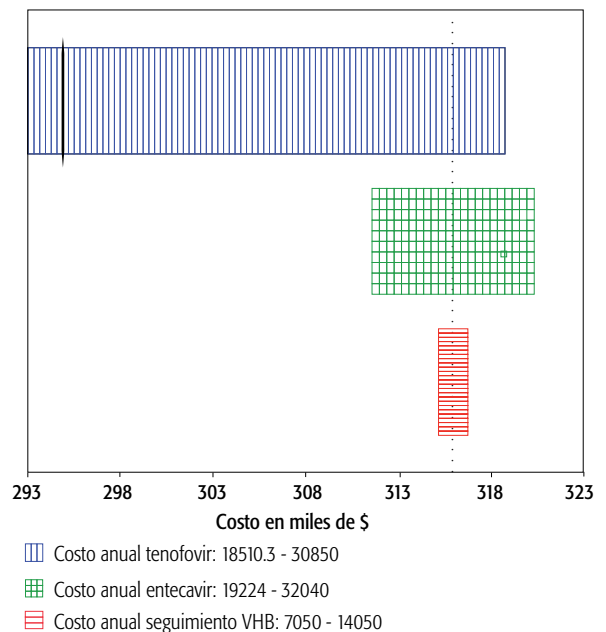
FIGURA 4. Gráfico de tornado en pacientes positivos al HBeAg.



Fuente: elaboración propia

de ser costo-efectiva siendo dominada por la estrategia entecavir. Para el resto de las perspectivas y variables, los análisis de sensibilidad demostraron que los hallazgos eran robustos y confirmaron el tratamiento con tenofovir como costo-ahorrativo (Figuras 4-5).

FIGURA 5. Gráfico de tornado en pacientes negativos al HBeAg.



Fuente: elaboración propia

## DISCUSIÓN

La infección crónica por el VHB es una enfermedad prevalente, cuyo abordaje terapéutico conlleva altos costos debido a las complicaciones propias de la enfermedad y las asociadas al tratamiento antiviral.<sup>22</sup> Las recomen-

daciones basadas en las guías clínicas actuales<sup>13,2,9</sup> han proporcionado a los médicos normativas claras sobre cómo seleccionar los tratamientos antivirales más eficaces para cada paciente. Sin embargo, estas indicaciones no han incluido consideraciones fármaco-económicas para hacer frente a la gran carga de costos que supone el manejo de la HBC y sus consecuencias para los limitados presupuestos de atención de salud. Para comprender mejor cómo repercute el aspecto fármaco-económico en el manejo de los pacientes con HBC en la provincia de Misiones, se desarrolló un análisis de costo-efectividad utilizando los seis tratamientos disponibles en la actualidad. Los resultados del presente estudio han demostrado que la estrategia de monoterapia con tenofovir es más costo-efectiva que el resto de los tratamientos antivirales para los pacientes positivos y negativos al HBeAg. Además, el tenofovir demostró poseer una TCEI por AVAC ganado por debajo del umbral de 1 PBI per cápita para Argentina en 2012. Estos resultados están en línea con otros análisis fármaco-económicos recientes, en particular con el estudio de Buti<sup>23</sup> y con el de costo-utilidad de Dakin.<sup>24</sup>

El estudio tiene algunas limitaciones. La más importante de ellas está vinculada a la calidad de los datos introducidos en el modelo. Parámetros tales como la eficacia, por ejemplo, se basan en estudios con un plazo de tiempo limitado y, por lo tanto, pueden ser inadecuados para abordar el tratamiento de una enfermedad crónica durante un período más largo. Otra restricción significativa está referida a la modificación temporal (inflación/deflación) de los costos, que fueron tomados como constantes con fines de simplificación. Pese a estos inconvenientes típicos de los modelos matemáticos en evaluaciones económicas, el presente estudio contribuye a confirmar la costo-efectividad del tenofovir. En este contexto, la estructuración en un árbol de decisión resultó ser una alternativa apropiada para evaluar la progresión de la enfermedad, debido a que

los datos existentes eran 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 los más relevantes para la provincia de Misiones. A pesar de ser un modelo determinístico y no probabilístico, los análisis de sensibilidad realizados mostraron resultados robustos en los distintos escenarios y rangos de parámetros.

En conclusión, teniendo en cuenta los antivirales y las opciones disponibles, el uso del tenofovir –como parte de una estrategia temprana de tratamiento– resultó ser una alternativa económicamente atractiva y eficiente para el uso de los recursos sanitarios en pacientes con HBC sin coinfección concomitante (VIH y VHC).

### RELEVANCIA PARA POLÍTICAS E INTERVENCIONES SANITARIAS

Este trabajo buscó ser un aporte al momento de analizar los costos de tratamiento y su eficiencia para los pacientes con hepatitis B crónica de la provincia de Misiones. Este análisis económico-matemático demostró que se puede determinar la opción terapéutica en términos de costo-efectividad para alcanzar una carga viral indetectable y mejorar la expectativa de vida ajustada por calidad sin sobrecargar los gastos en salud. Para finalizar, hay que señalar que el modelo desarrollado es un instrumento dinámico que puede adaptarse a diversos entornos de atención sanitaria. Por lo tanto, representa una valiosa herramienta para los responsables políticos y profesionales de la salud, para que a corto y/o largo plazo determinen las proyecciones de costos y su impacto en los presupuestos disponibles.

### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. Esteban Gonzalez Ballerga por el constante apoyo recibido.

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES:** No hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

**Cómo citar este artículo:** Barreyro, FJ, Marucci RS. Evaluación económica del tratamiento de la hepatitis B crónica en la provincia de Misiones. Rev Argent Salud Pública. 2014; Mar;5(18):6-14

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 2008;359:1486-500.
- EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-85.
- Gish RG, Gadano AC. Chronic hepatitis B: current epidemiology in the Americas and implications for management. *J Viral Hepat* 2006;13:787-98.
- Tanaka J. Hepatitis B epidemiology in Latin America. *Vaccine* 2000;18 Suppl 1:S17-9.
- Fay OH. Hepatitis B in Latin America: epidemiological patterns and eradication strategy. The Latin American Regional Study Group. *Vaccine* 1990;8 Suppl:S100-6; discussion S134-9.
- Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003;362:2089-94.
- 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. The Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol* 1994;21:656-66.
- Parana R, Almeida D. HBV epidemiology in Latin America. *J Clin Virol* 2005;34 Suppl 1:S130-3.
- Gadano A, Daruich J, Cheinquer H, Faimboin H, Pessoa M, Tanno H, et al. [Latin American guideline for the management of chronic hepatitis B]. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2011;41:340-50.
- Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-86.
- Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus



DNA level. *Jama* 2006;295:65-73.

<sup>12</sup> Lee TA, Veenstra DL, Iloeje UH, Sullivan SD. Cost of chronic hepatitis B infection in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:S144-7.

<sup>13</sup> Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-2.

<sup>14</sup> Yuan Y, Iloeje U, Li H, 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:S11-22.

<sup>15</sup> WHO. Life Tables for WHO Member States. World Health Organization 2010.

<sup>16</sup> Beck JR, Pauker SG, Gottlieb JE, Klein K, Kassirer JP. A convenient approximation of life expectancy (the "DEALE"). II. Use in medical decision-making. *Am J Med* 1982;73:889-97.

<sup>17</sup> 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;48:251-9.

<sup>18</sup> Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E. 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;97:2886-95.

<sup>19</sup> Levy AR, Kowdley KV, Iloeje U, Tafesse E, Mukherjee J, Gish R, Bzowej N, Briggs AH. The impact of chronic hepatitis B on quality of life: a multinational study of utilities from infected and uninfected persons. *Value Health* 2008;11:527-38.

<sup>20</sup> WB. World Development Indicators Database. Total GDP. World Bank 2012.

<sup>21</sup> Sachs J. Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development. World Health Organization 2001.

<sup>22</sup> Idris BI, Brosa M, Richardus JH, Esteban R, Schalm SW, Buti M. Estimating the future health burden of chronic hepatitis B and the impact of therapy in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:320-6.

<sup>23</sup> Buti M, Brosa M, Casado MA, Rueda M, Esteban R. Modeling the cost-effectiveness of different oral antiviral therapies in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;51:640-6.

<sup>24</sup> Dakin H, Bentley A, Dusheiko G. Cost-utility analysis of tenofovir disoproxil fumarate in the treatment of chronic hepatitis B. *Value Health* 2010;13:922-33.