

¿Merece la pena el beneficio obtenido para varias dianas terapéuticas de hemoglobina con respecto a los costes incurridos en el tratamiento de la anemia de la enfermedad renal crónica con agentes estimulantes de la eritropoyesis?

Clement FM, Klarenbach S, Tonelli M, et al. An economic evaluation of erythropoiesis-stimulating agents in CKD. *Am J Kidney Dis* 2010;56(6):1050-61.s

Análisis crítico: **Fernando J. García López**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Dec.11278

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Análisis de coste-utilidad.

■ Objetivo

Determinar la relación coste-efectividad del tratamiento de la anemia de la enfermedad renal crónica con agentes estimulantes de la eritropoyesis en tres dianas terapéuticas de hemoglobina distintas: de 9 a 10,9 g/dl, de 11 a 12 g/dl y más de 12 g/dl, en comparación con el tratamiento de la anemia sin agentes estimulantes de la eritropoyesis.

■ Ámbito

- Sistema de salud con financiación pública.

■ Pacientes

- Pacientes anémicos con enfermedad renal crónica en su conjunto y divididos en pacientes en diálisis y pacientes sin diálisis. Se estableció una simulación con pacientes semejantes a los pacientes en diálisis incluidos entre 1996 y 2000 en el *Canadian Organ Replacement Registry*, que reúne sus características demográficas, el modo de diálisis, la tasa de trasplante y su mortalidad, con su coste económico; y con pacientes semejantes a los pacientes sin diálisis incluidos en el *Alberta Kidney Disease Network*, un registro poblacional de esa provincia canadiense que incluye a pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 4 o 5 con hemoglobina inferior a 11 g/dl, entre 2003 y 2006.

■ Intervenciones

- a) Modelos de la probabilidad de cambios en el tiempo: Se hizo un análisis de decisiones, mediante la construcción de modelos de Markov, que tienen en cuenta la probabilidad anual, en los pacientes que no necesitan diálisis, de permanecer sin diálisis al final del período, de ingreso hospitalario, de fallecer o de requerir diálisis, con sus costes económicos correspondientes, según el tipo de diana de hemoglobina fijado; igualmente, en los pacientes que necesitan diálisis, el modelo establece la probabilidad anual de permanecer en

diálisis, de ingreso hospitalario, de trasplante o de fallecer, con sus costes económicos, también según el tipo de diana de hemoglobina propuesto. El modelo supone la administración intravenosa de eritropoyetina a los pacientes en hemodiálisis y subcutánea a los pacientes en diálisis peritoneal y en los pacientes sin diálisis. Las dosis necesarias para alcanzar las dianas buscadas se obtuvieron de los distintos ensayos controlados y aleatorizados efectuados.

b) Fuente de datos para las probabilidades: La información proporcionada por los registros de pacientes en diálisis y sin diálisis constituyó la base para el cálculo de las probabilidades incluidas en los modelos de Markov para el grupo de diana intermedia (de 11 a 12 g/dl), que era la diana de las guías de práctica clínica en vigor (K/DOQI y la guía canadiense).

c) Fuente de datos para la estimación de los desenlaces clínicos y los costes económicos: Se empleó un metanálisis previo publicado por los mismos autores para la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* en 2008 y actualizado para el artículo actual con los datos del ensayo TREAT. Al no haber ningún ensayo controlado y aleatorizado que comparara los cuatro grupos del estudio simultáneamente, como método indirecto para comparar los grupos se recurrió a modelos de regresión logística con intersección aleatoria. Cuando no se disponía de información suficiente, se agruparon los grupos de diana baja e intermedia (para el riesgo de empezar diálisis en la población sin diálisis) o los grupos sin eritropoyetina, dianas baja e intermedia (para el riesgo de ingreso hospitalario).

d) Estimación de la utilidad de los grupos: A partir de un estudio observacional en pacientes con dianas de entre 11 y 12 g/dl donde se calculó la utilidad del tratamiento con diálisis mediante el EuroQol, se estimó la utilidad en ese grupo. Para la estimación de las utilidades del grupo de diana baja y del grupo sin eritropoyetina se emplearon los resultados del único ensayo que ha comparado la calidad de vida relacionada con la salud de estos grupos y el de diana intermedia: el *Canadian Erythropoietin Study Group (CanEPO) Study*. Este ensayo mostró que los agen-

tes estimulantes de la eritropoyesis mejoraban la calidad de vida con respecto al grupo sin tratamiento, pero que no había diferencias entre los grupos de diana baja e intermedia. Para el cálculo de la utilidad en el grupo de diana alta se emplearon los resultados de un metanálisis sobre la influencia de una diana alta con respecto a una diana baja en la calidad de vida relacionada con la salud.

e) Estimación de los costes: Se tuvo en cuenta el coste de la epoetina, de las transfusiones, de los ingresos hospitalarios y del manejo habitual de los pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis, con trasplante renal y sin diálisis.

■ Variables de resultado

El criterio de valoración primario fue el coste por año de vida ganado ajustado por calidad (AVAC, en inglés QALY). El análisis económico se efectuó desde la perspectiva del financiador del sistema sanitario.

■ Otros datos estadísticos

Se efectuaron análisis de sensibilidad para explorar diversos supuestos: en diálisis, una relación lineal de las puntuaciones de utilidad entre el grupo sin eritropo-

yetina y el grupo con diana intermedia para estimar la utilidad en el grupo con diana baja o la utilidad en el grupo con diana alta; o en prediálisis, una utilidad equivalente para todos los grupos tratados con eritropoyetina, según los resultados del ensayo TREAT; o se rehizo el análisis con el supuesto de que la proporción de sujetos en prediálisis fuera la de los ensayos CREATE, CHOIR o TREAT; se modificaron los costos para equiparlos a los de Estados Unidos, más altos; se redujo la tasa de trasplante observada ante el supuesto de un aumento en el número de transfusiones en el grupo sin eritropoyetina; o se contempló el supuesto de que el grupo de diana alta tuviera una mejoría notable en la calidad de vida relacionada con la salud con respecto a los grupos de dianas baja e intermedia.

Se efectuaron simulaciones de Montecarlo, un sistema de simulaciones por ordenador que emplea muestreos aleatorios para evaluar los distintos supuestos del análisis de sensibilidad.

■ Promoción

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Descripción de la muestra

La población en diálisis era algo más joven que la población en prediálisis (media de edad 65,1 años frente a 73,6 años, respectivamente).

Análisis básico

En pacientes en diálisis, la estrategia de una diana de hemoglobina baja en comparación con una estrategia sin eritropoyetina se asoció a un coste por año de vida ganado ajustado a la calidad de vida de 96.270 dólares canadienses. La estrategia de una diana de hemoglobina intermedia es levemente menos costosa que la de la diana baja, pero resulta menos efectiva, dado que la comparación indirecta de los ensayos controlados y aleatorizados sugieren una supervivencia levemente superior en el grupo de la hemoglobina baja. Esta estrategia se descarta debido al llamado «predominio ampliado», es decir, porque los QALY se pueden adquirir con menos fondos con la estrategia de la hemoglobina baja. La estrategia de diana alta fue más costosa y menos eficaz, de modo que se descartó por «predominio simple». En pacientes en prediálisis los resultados fueron similares, con un coste por QALY ganado de 147.980 dólares canadienses. Incluso en el supuesto no observado en ensayos clínicos de un aumento en la calidad de vida asociado a una diana alta, la relación coste-utilidad de esta estrategia fue mayor que la de la diana baja.

Análisis de sensibilidad

En ninguno de los supuestos del análisis de sensibilidad se modifica el orden de preferencia en el análisis de coste-utilidad básico.

El análisis de Montecarlo, que explora la comparación entre varias estrategias en condiciones de incertidumbre, muestra un beneficio de la estrategia de diana baja frente a una diana alta, mientras que arroja resultados inciertos, tanto en diálisis como en prediálisis, en la comparación entre la estrategia de la diana intermedia y la de la diana baja.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El propósito de conseguir dianas de hemoglobina superiores a 12 g/dl con agentes estimulantes de la eritropoyesis se asocia con peores desenlaces clínicos y un coste económico adicional, en comparación con el propósito de conseguir dianas más

bajas. Ante la ausencia de estudios que comparen desenlaces clínicos, incluyendo la calidad de vida relacionada con la salud, entre dianas bajas (9-10,9 g/dl) y dianas intermedias (11-12 g/dl), no se puede determinar la diana con la mejor relación coste-efectividad, aunque la búsqueda de dianas intermedias conlleva un coste mayor.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se trata de un estudio económico de coste-utilidad en pacientes con enfermedad renal crónica y anemia que evalúa la evidencia disponible acerca de la relación entre el coste económico y los beneficios clínicos de diversas estrategias de búsqueda de varias dianas de hemoglobina con agentes estimulantes de la eritropoyesis, en comparación con una estrategia de manejo de la anemia sin esos agentes.

El estudio se efectúa desde la perspectiva del agente financiador del sistema público de salud, que debe encontrar, entre las distintas opciones disponibles, la estrategia con un coste menor por años de vida ajustados por calidad. Esta perspectiva no tiene por qué coincidir con la del nefrólogo clínico, aunque si hubiera discrepancia entre los distintos enfoques las razones para ello deberían hacerse explícitas.

Los resultados de este estudio concuerdan con los metanálisis de los ensayos controlados y aleatorizados en el sentido de que la búsqueda intencionada de una diana alta de hemoglobina no es recomendable, debido a sus perjuicios clínicos (aumento de la incidencia de ictus y de mortalidad por cáncer, ausencia de beneficio en la mortalidad y en la morbilidad cardiovascular); además, la búsqueda de una diana alta conlleva un coste económico añadido.

Sin embargo, el estudio analizado no puede determinar si una estrategia de una diana baja es mejor que una diana intermedia, porque en los 25 años de vigencia del tratamiento de las diversas formas de la eritropoyetina recombinante apenas ha habido estudios que hayan comparado las dianas bajas con las intermedias. Como señalan los autores, es improbable que la industria financie un estudio de este tipo, pero las autoridades financiadoras sí podrían hacerlo si esperan ahorrar mucho dinero en el caso de que una diana baja tenga una mejor relación coste-efectividad que una diana intermedia.

El problema de este estudio es que sus resultados dependen de la calidad de los datos que alimentan los análisis: algunos datos, como los provenientes de ensayos controlados y aleatorizados o de metanálisis de ensayos, son más válidos que otros, como los estudios observacionales, pero todos ellos están sometidos a cierta imprecisión. Cuando se efectúa un análisis de decisiones donde se barajan muchos datos imprecisos, en el resultado final se multiplica la imprecisión.

Otro problema es que los datos corresponden a una realidad geográfica particular, la de Canadá. Su extrapolación a otros ámbitos supone un cierto salto, pues las poblaciones en diálisis y prediálisis no son enteramente equivalentes.

Con todo, el estudio es un intento encomiable de combinar la información clínica y económica disponible sobre la materia.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Concordantes con las de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Enfermedad renal crónica.

Tema: Anemia.

Palabras clave: Agentes estimulantes de la eritropoyesis. Coste. Años de vida ganados ajustados a la calidad. Análisis coste-utilidad.

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte y débil, según la comparación.

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).