

Introducción a la Farmacoeconomía

Dra. Ana Ortega
Servicio de Farmacia
Clínica Universidad de Navarra

Indice

1. **Economía de la salud**
2. **Definiciones**
3. **Tipos** de evaluaciones económicas
4. **Metodología** de las evaluaciones económicas
5. **Aplicación en la selección**
6. **Impacto presupuestario**
7. **Evaluación crítica de evaluaciones económicas**
8. **Conclusiones**

1. Economía de la Salud

- Cada vez más **importante**
- Los **clínicos tienen un papel clave**
 - buen cuidado de los pacientes
 - correcto uso de los recursos
- Debemos actuar con **libertad responsable**
(compatibilizar beneficencia con justicia distributiva)
- **Error:** contención de costes = eficiencia económica

2. Farmacoeconomía

Definición

- Aplicación de los métodos y principios de la economía a la terapia con fármacos y a los servicios relacionados con la distribución de atención farmacéutica.

Economía: estudio de la producción, distribución y consumo de bienes y servicios.

- La descripción y análisis de los costes del tratamiento con fármacos a los sistemas de salud y a la sociedad.
- **Evaluación económica de medicamentos y servicios relacionados**
- La determinación de la eficiencia (relación entre costes y efectos) de un tratamiento farmacológico y su comparación con las otras opciones, con el fin de seleccionar aquella con una relación coste/efecto más favorable

2. Evaluación económica

Definición :

análisis comparativo de las **acciones alternativas** tanto en efectos sobre la **salud** como de efectos sobre los **recursos**

Objetivo:

Ayudar a hacer **elecciones racionales**

¿En que consiste?

Determinar los **efectos** que se derivarían de seguir cada una de las opciones posibles en una situación de elección y compararlas en términos de su eficiencia social (su contribución a la maximización del bienestar de la sociedad).

Como el bienestar no se puede medir directamente se identifican, miden y valoran los efectos que se supone tienen relación con el bienestar.

¿Se examinan costes y resultados sobre la salud?

¿ Se comparan dos o más alternativas?

		No		Sí
¿ Se comparan dos o más alternativas?	No	Sólo resultados	Sólo costes	
		Descripción de resultados	Descripción de costes	Descripción coste-resultado
	Sí	Evaluación de eficacia o efectividad	Análisis de costes	EVALUACIÓN ECONÓMICA COMPLETA

Evaluación económica aplicada al campo sanitario

¿Qué se puede evaluar?

Cualquier decisión que implique una elección entre dos o más opciones y que tenga una repercusión en la salud y en los recursos

Ejemplos:

- un tratamiento quirúrgico
- un tratamiento farmacológico
- un programa de prevención
- una estrategia terapéutica
- el lugar más apropiado para administrar un tratamiento
- el momento más adecuado para iniciar un tratamiento
- el implantar un servicio de atención farmacéutica
- una metodología de trabajo.....

Caso

Tratamiento	% Resp.	Supervivencia	Coste fco.
A pocos ef. adversos	60 %	Si responde 12 años Si no responde 4 años	7 veces B
B más ef. adversos	80 %	Si responde 9 años Si no responde 6 años	

3. Tipos de evaluación económica

	Costes	Ef. salud
• Análisis de minimización de costes	€	iguales
• Análisis de coste-efectividad	€	efectividad (AV)
• Análisis de coste-utilidad	€	efectividad corregida por calidad de vida (AVAC)
• Análisis de coste-beneficio	€	€

3.1. Análisis de minimización de costes

Evaluación económica completa

igual efectos sobre la salud

comparamos costes

elegiremos la opción más barata

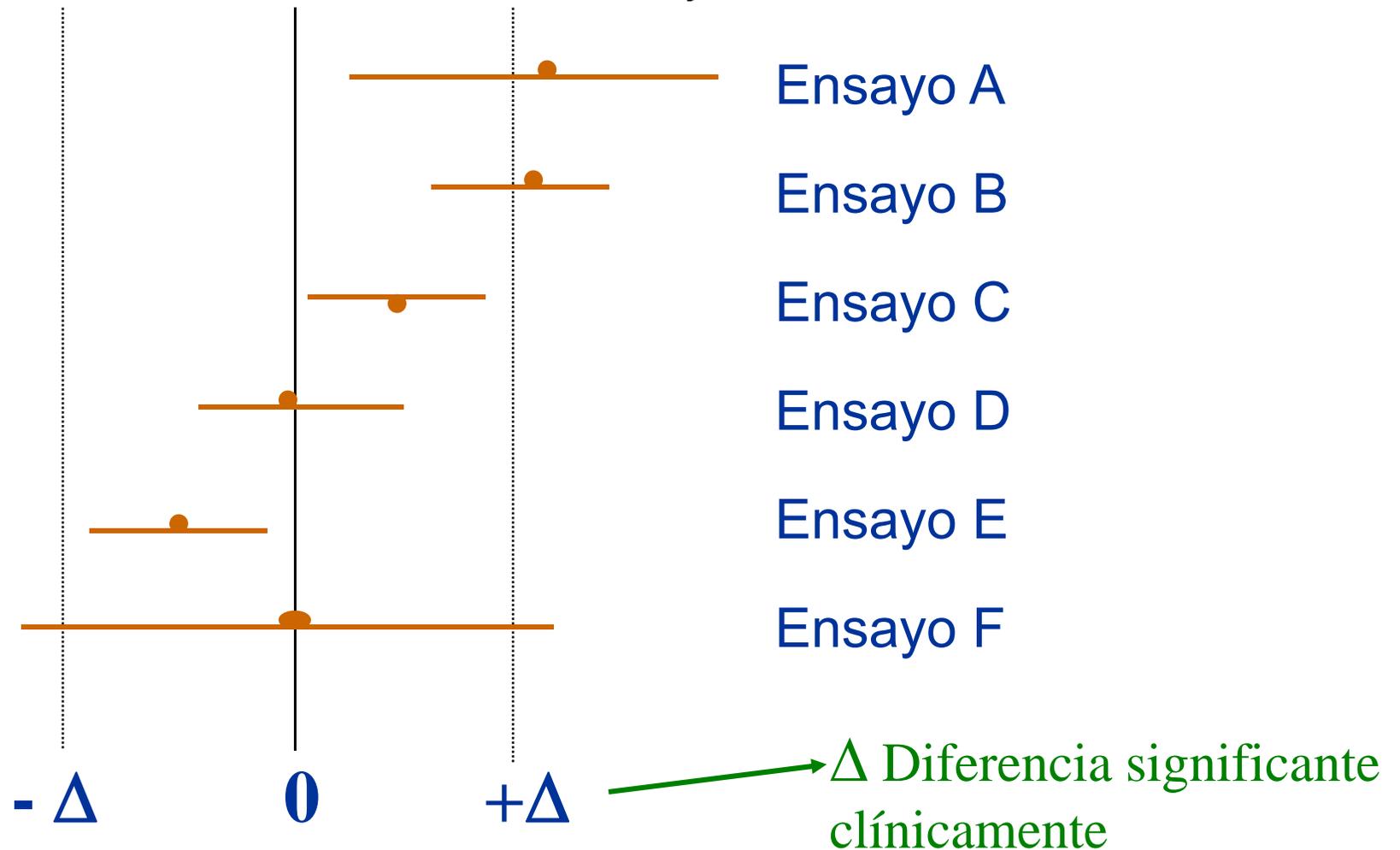
A priori no sabemos qué análisis vamos a hacer, minimización de costes o coste-efectividad porque no conocemos los datos

1º demostrar la igualdad en efectos sobre la salud

“La ausencia de evidencia no es la evidencia de ausencia”

3.2.1. Análisis de minimización de costes

Newby D. et al, J Clin Pharm Ther 2003



**Resultados de 6 ensayos clínicos hipotéticos:
diferencia de respuesta entre 2 tratamientos (IC 95%)**

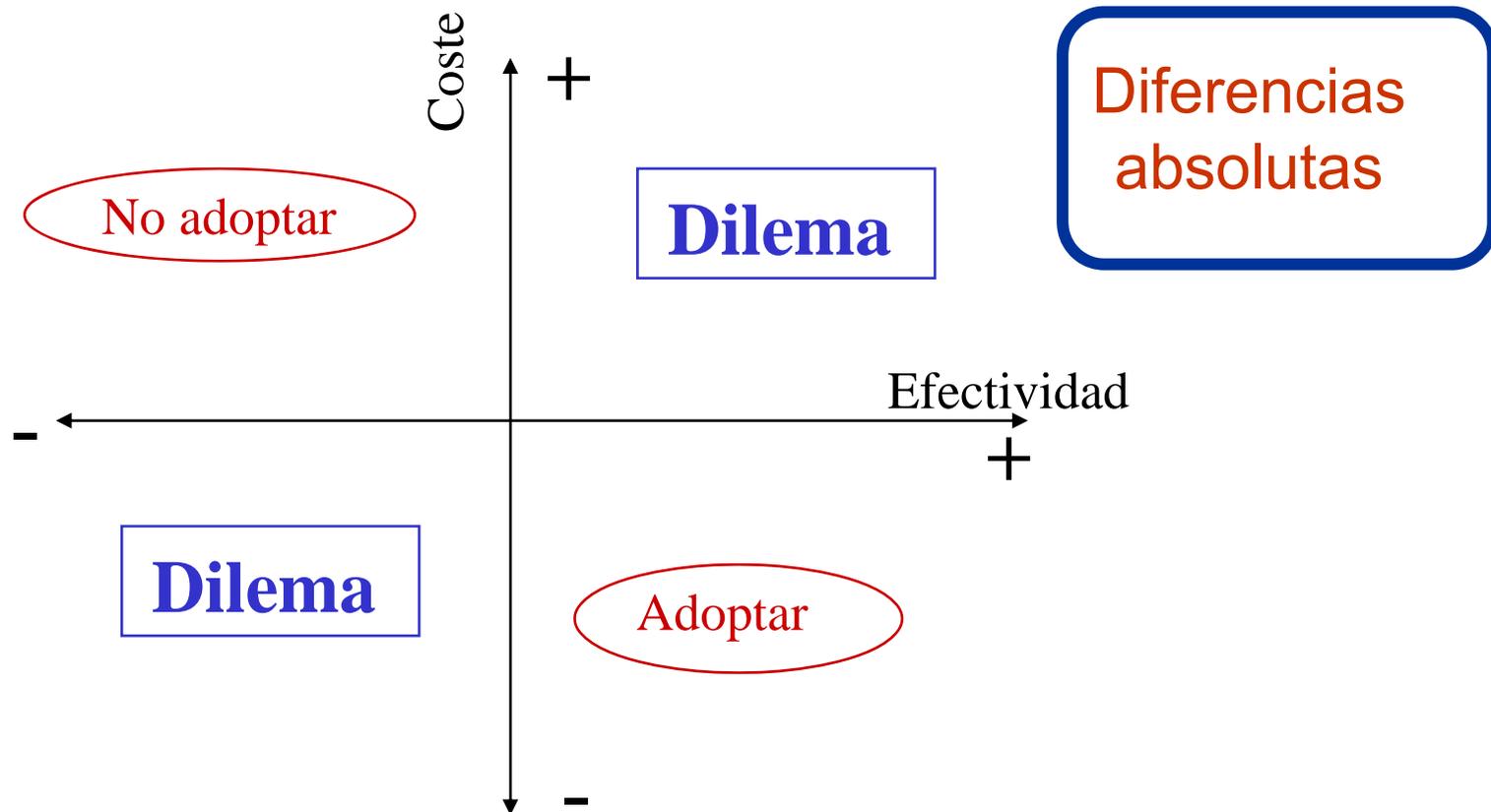
3.2. Análisis de coste-efectividad

- Comparamos efectos sobre la salud y sobre los recursos
- Los costes se valoran en unidad monetaria
- Los efectos sobre la salud se valoran en unidades de efectividad
- La misma unidad de efectividad para todas las alternativas

3.2. Análisis de coste-efectividad

Análisis incremental

$$\frac{CA - CB}{EA - EB}$$



3.2. Análisis de coste-efectividad

Costes

Costes diferenciales

Diferencia en €: CA - CB

Efectos sobre la salud

Diferencia en supervivencia: SA - SB

NNT = N° de pacientes que es necesario tratar

$$\text{NNT} = \frac{1}{\text{EA} - \text{EB}}$$

Variabilidad

Significación de la diferencia

3.2. Análisis de coste-efectividad

$$\frac{CA - CB}{SA - SB} = \frac{20.000 - 15.000}{6 - 4} = 2.500$$

$$\frac{CA - CB}{EA - EB} = (CA - CB) \times NNT$$

	Responden	Coste
A	60 %	100
B	40 %	80

$$NNT = 1 / (0,6 - 0,4) = 5$$

$$(CA - CB) / (EA - EB) = (100 - 80) / (0,6 - 0,4) = 100$$

$$(CA - CB) \times NNT = (100 - 80) \times 5 = 100$$

3.3. Análisis de coste-utilidad

- La efectividad se ajusta por calidad de vida
- **AVAC** Años de vida ajustados por calidad de vida

$$AVAC = \text{Años de vida} \times \text{factor}$$

↓
Calidad de vida

Utilidad:

- Representa **preferencias**

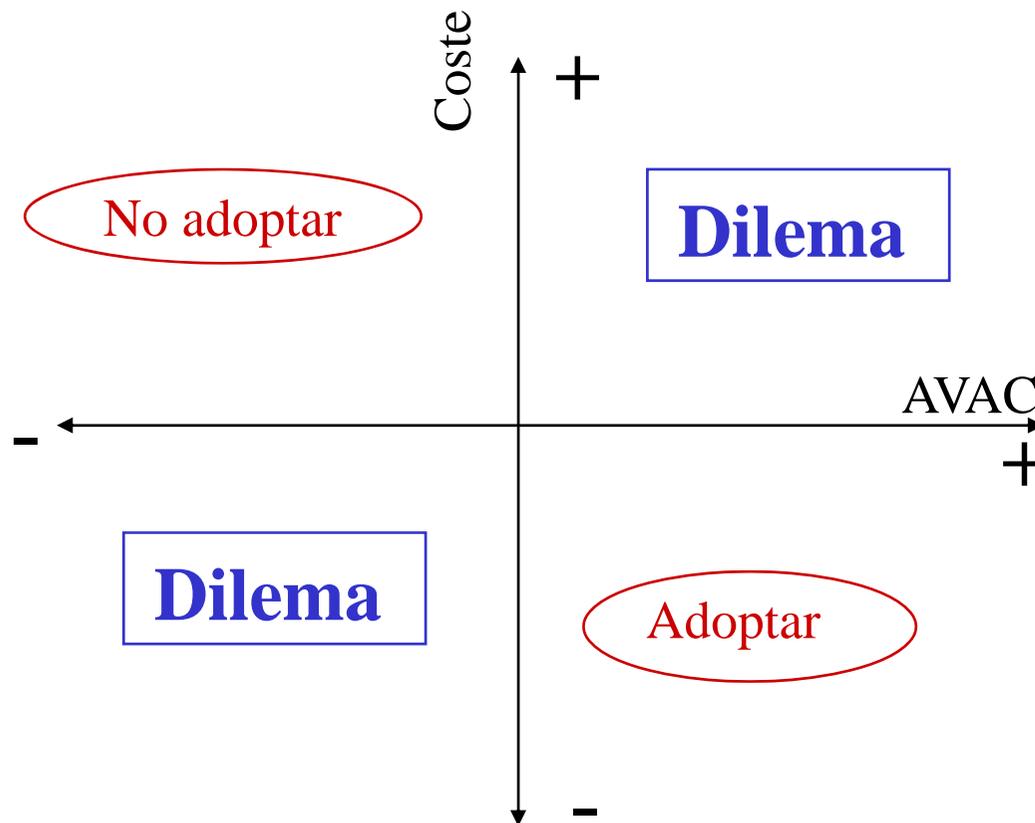
“utilidad es una medida de la preferencia relativa por un efecto o estado que proporciona un resumen de los aspectos positivos y negativos de la calidad de vida”

- valor de **0 a 1**

3.3. Análisis de coste-utilidad

Análisis incremental

$$\frac{CA - CB}{AVAC_A - AVAC_B}$$



3.4. Análisis de coste-beneficio

- Todos los efectos se valoran en **términos monetarios**
- Conclusión inequívoca $(CA-CB)-(EA-EB)$
- Problema principal: valoración monetaria de efectos intangibles

Enfoques:

- Capital humano
- **Disponibilidad a pagar**
- Juicios de profesionales

3.4. Análisis de coste-beneficio

Diferencia costes $>$ diferencia de beneficios **NO ADOPTAR**
CA - CB $>$ BA-BB No adopto A
DAP por mayor beneficio de A

Diferencia costes $<$ diferencia beneficios **ADOPTAR**
CA - CB $<$ BA-BB Adopto A
DAP por mayor beneficio de A

4. Metodología de la evaluación económica

Fases:

- 4.1. Formulación de la cuestión objeto de análisis (incluir perspectiva y población)
- 4.2. Selección y especificación de las opciones a evaluar
- 4.3. Medición y valoración de los efectos
 - 4.3.1. Efectos sobre la salud
 - 4.3.2. Costes
- 4.4. Ajustes temporales
- 4.5. Presentación de los resultados
 - 4.5.1. Resultados basales/medios
 - 4.5.2. Análisis de sensibilidad

RECOGIDA DE DATOS EXPERIMENTALES

- EC vs No EC
- EC randomizado tiene mucha validez interna, poca externa, el tamaño de muestra puede no ser adecuado para la evaluación económica, puede haber costes que no ocurren en la realidad y dejar de haber otros que si se dan en la realidad
- Análisis de datos: menos validez interna y mucha externa
- Hay que hacer lo mejor que se pueda con los datos disponibles
- Si se usan datos de un EC valorar cómo podrían afectar los cambios en la vida real
- Valorar en el EC si:
 - los pacientes corresponden con los que en la realidad usan el fármaco
 - la alternativa de comparación es la usada en la realidad
 - el ambiente es el mismo
 - ciego/no ciego
 - si el seguimiento a los pacientes es normal
 - si se miden varios resultados
- Identificar y minimizar las consecuencias de la investigación que no corresponden con la realidad

Modelos

→Análisis de decisión

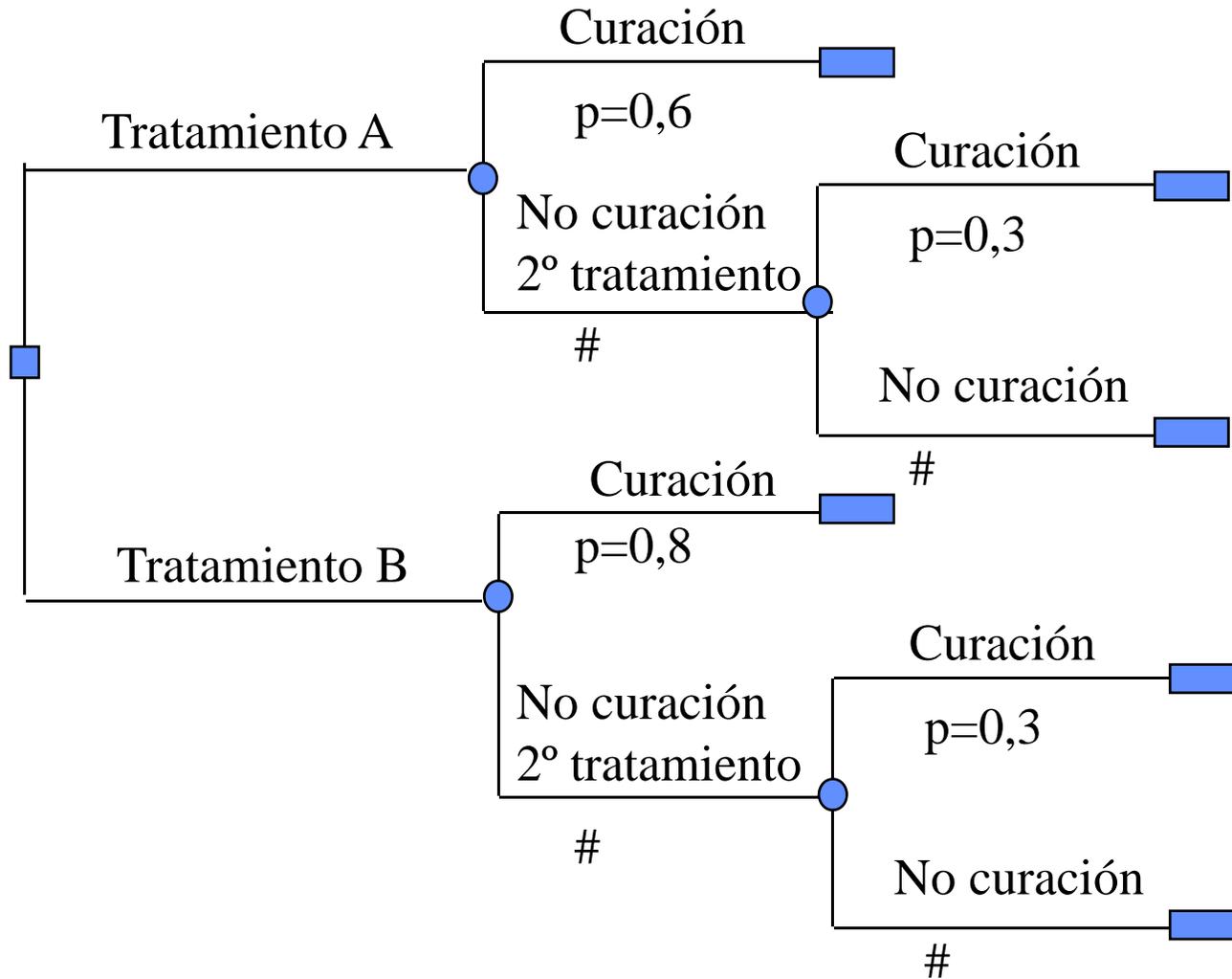
→Extrapolación

→Modelos epidemiológicos

→Markov

→Simulación de eventos discretos

Arboles de decisión



Modelos de Markov

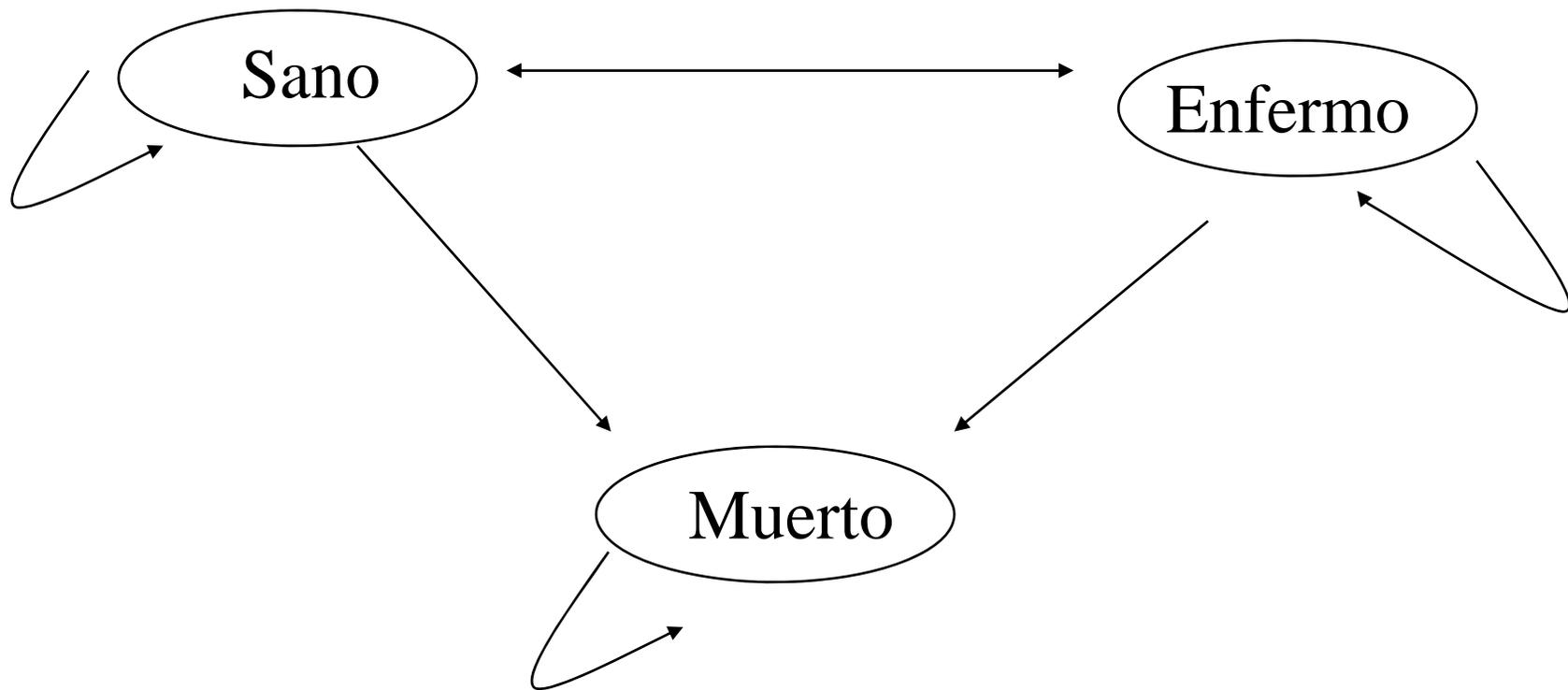


Table 2 • Markov Cohort Simulation

Cycle	WELL	DISABLED	DEAD
Start	10,000	0	0
1	6,000	2,000	2,000
2	3,600	2,400	4,000
■	■	■	-
■	■	■	-
23	0	1	9,999
24	0	0	10,000
Total	15,000	12,500	

EFFECTOS SOBRE LA SALUD

- si hay más de una medida de efectividad muy importante y no se pueden integrar, hacer análisis de costes y consecuencias
- se pueden usar objetivos intermedios si tienen un valor por sí mismos o si se pueden relacionar con el objetivo final
- fuente de obtención de los datos ej. Literatura. Importante buscar calidad y relevancia.
- Mejor efectividad y no solo de eficacia
- Utilizar principios metodológicos de revisiones sistemáticas: búsqueda, inclusión/exclusión, medida de efectos, características de pacientes, análisis estadístico.
- Si no hay buena evidencia asumir cosas, decir las, y analizar sus efectos, pueden evitar tener que hacer EC más costosos.
- Valorar diferencias estadística y clínicamente significativas
- Recoger datos de diferencias absolutas
- Estudiar la variabilidad de las variables
- Fármacos nuevos: pocos datos, a veces no comparativos, no publicados..

4.3.1. Medir efectos sobre la salud

Eficacia

Tabla 3. Resultados evaluados a 16 meses. (5)					
Ensayo clínico pivotal EPHEBUS: Pitt B et al. N Engl J Med 2003;348:1309 –21					
-Nº de pacientes :6.642 -Diseño: EC multicéntrico internacional aleatorizado doble ciego frente placebo. -Tratamiento: 3313 pacientes con placebo, 3319 eplerenona. Dosis 25 mg/día al inicio. Mantenimiento 50 mg/día -Criterios de inclusión: IAM 3-14 días previos + FEVI<40 % + síntomas clínicos de IC ó diabetes -Criterios de exclusión: uso de diuréticos ahorradores de potasio, creatinina sérica \geq 2,5 mg/dL, potasio sérico \geq 5,0 mmol/L antes de la aleatorización. -Pérdidas: Pérdida de 10 pacientes por enmascaramiento incorrecto. -Tipo de análisis: aleatorización bloques permutados -Estudio subvencionado por Pharmacia					
Resultados					
Variable evaluada en el estudio (a los 16 meses)	Grupo con eplerenona N =3319	Grupo Placebo N =3313	RAR o diferencia absoluta de riesgo (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
Resultados principales:					
-Muerte por cualquier causa	14,4%	16,7%	2,3% (0,6a4,1)	0,008	44 (25-167)
-Muerte por causas cardiovasculares u hospitaliz. por eventos cardiovasculares	26,7%	30,0%	3,3% (1,1a5,5)	0,002	31 (19-91)
Resultados secundarios de interés:					
-Muerte por cualquier causa u hospitalización	52,1%	55,2%	3,1%(0,7a–5,5)	0,02	33 (19-143)
-Muerte por causas cardiovasculares	12,3%	14,6%	2,3%(0,7a4,0)	0,005	44 (26-143)
-Hospitalización por eventos cardiovasculares	18,3%	19,6%	1,3% (-0,6a+3,2)	ns	No aplicable
Resultados por subgrupos (Resultados extraídos de informe CDER de FDA(4) y Rev Prescrire Dic 2005 (7))					
Mortalidad por todas la causas					
EDAD					
-Edad menor de 75 años (n=5306)	313/2703(11,6%)	367/2603(14,1%)	2,5% (0,7a4,3)	s	40 (24-143)
-Edad \geq de 75 años (n=1326)	165 /616(26,8%)	187/710 (26,3%)	-0,4% (-5,2a +4,3)	ns	No aplicable
OTROS					
-Pacientes no hipertensos	14%	14%	0 %	ns	No aplicable
-Pac. diabéticos sin IC (28 días)	16%	15%	-1%	ns?	No aplicable
-Paciente con I renal (ClCr <30)	42%	42%	0%	ns	No aplicable
s : Diferencias significativas p<0,05. ns. Diferencias no significativas p>0,05					

4.3.1. Medir efectos sobre la salud

Eficacia

Tabla 1. Diferencia en mortalidad a los 28 días entre placebo y proteína C activada (PCA) en todos los pacientes incluidos en el ensayo clínico y en diferentes subgrupos^{3, 4, 6, 10}.

Pacientes	n	% de Mortalidad		P	RA	NNT
		Placebo	PCA			
Todos	1,690	30,8	24,7	0,054	6,10	16
Pre y post cambio en protocolo						
Pre	720	30	28	0.57	2	50
Post	970	31	22	0.001	9	11
APACHE II						
3-19	433	12,5	15,1	Ns	-2,60	38
20-24	440	25,7	22,7	Ns	3,00	33
25-29	366	35,8	23,5	S	12,30	8
30-53	451	44,9	33,5	S	11,40	9
Disfunciones orgánicas						
1	418	21,2	19,5	Ns	1,70	58
2	543	26	20,7	S	5,30	18
3	432	34,4	26,2	S	8,20	12
4	235	46,6	38,7	S	7,9	13
5	61	53,3	32,3	S	21	5
Riesgo mortalidad						
<10%	237	8,9	7,2		1,70	59
10-20%	383	14,3	12,1		2,20	45
20-30%	317	26,5	26,5		0,00	
30-40%	601	41,7	33,5		8,20	12
40-50%	193	40,9	32,4		8,5	12
50-60%	143	52,4	42,6		9,8	10
60-100%	152	77,8	53,5		24,30	4
Infección primaria						
pulmonar	906	33,6	25		8,60	12
abdominal	337	30,5	27,6		2,90	34
urinaria	171	20,9	21,2		-0,30	
Heparina						
Si	1271	28,1	24,9	0,20	3,2	31
No	419	39,4	24,1	0,0007	15,3	7

PCA = Proteína C activada, p = probabilidad, RA = Reducción absoluta del riesgo de muerte. NNT = número de pacientes que es necesario tratar con proteína C activada para evitar una muerte a los 28 días.

Ns = No existen diferencias significativas; S = Existen diferencias significativas

4.3.2. Costes

Medir o cuantificar

Conseguir la información:

- *Fuentes secundarias* (bases de datos, paneles, revisiones, etc)
- *Recopilación datos primarios*

Métodos según complejidad o precisión:

- *Micro-análisis o micro-coste*: análisis detallado de los cambios en el uso de recursos debido a una intervención.
- *Coste “bruto”* atribuye un presupuesto total a servicios específicos.

Muchos estudios **mezclan** ambos métodos.

Valorar

Usar **precios de mercado** salvo razón justificada

Si no hay precios en el mercado: tiempo del paciente/familiar, tiempo del voluntario, usar **salarios medios**

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento			
	Linezolido 600 mg	Vancomicina 1 g	Teicoplanina 500 mg
Precio unitario (PVL+IVA)	66,04 €	12,31 € *	47,23 €
Posología	600 mg c/12 h	1 g c/12 h	500 mg c/8h
Coste día	132,08 €	24,62 €	141,69 €
Coste tratamiento completo 14 días	1849,12 €	344,68 €	19,83,66 €
Costes asociados a **			
Viaflex	0	31,45 €	47,17 €
Monitorización	0	48 €	0
Hospitalización	1153,92 €	2307,84 €	4338,67 €
Coste global ***			
Sin considerar hospitalización	1849,12 €	424,13 €	2030,83 €
Considerando hospitalización	3003,04 €	2731,97 €	4338,67 €
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia			
Sin considerar hospitalización		-1425 €	181,71 €
Considerando hospitalización		- 271,07 €	1335,63 €
<p>* No considerado un 42% de descuento</p> <p>**Costes asociados: la monitorización incluye prueba de función renal, los datos de hospitalización se han tomado del estudio de Liz et al que solo encontraron diferencias en infecciones de pie y tejidos blandos 8 días con linezolid vs 16 con otros antibióticos p=0,0025, el coste de un día de hospitalización es 144,24 €.</p> <p>***Suma del coste del tratamiento completo + costes asociados.</p> <p>****Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado</p>			

4.4. Ajustes temporales

$$VA = \sum_{n=1}^n VF_n (1+r)^{-n} = \sum_{n=1}^n \frac{VF_n}{(1+r)^n}$$

VA = valor actual

VF_n = Valor futuro en el año n

r = tasa de descuento (0%, 3%, 5%)

n = tiempo expresado en años

$(1+r)^{-n}$ = factor de descuento

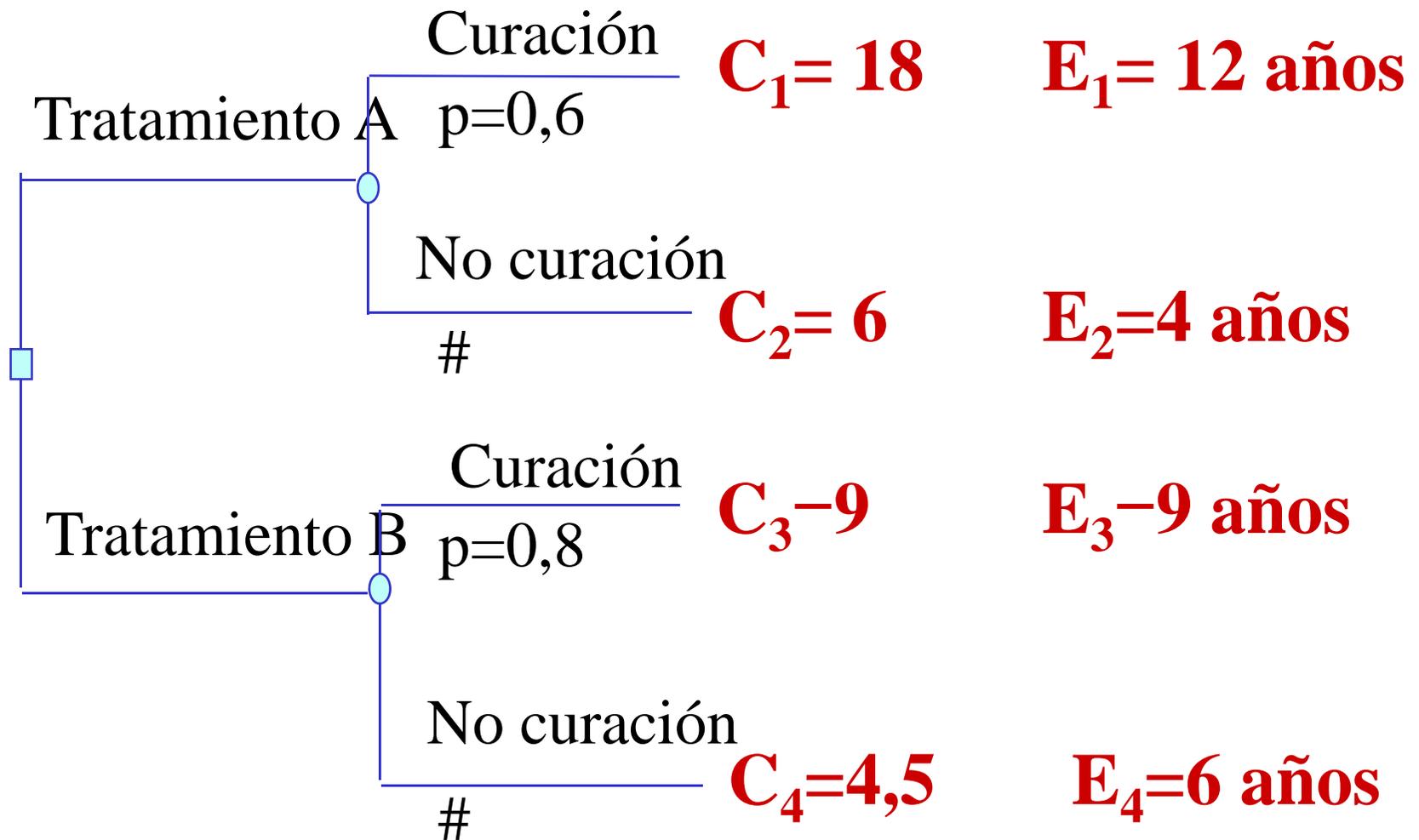
**Análisis de sensibilidad
Transparencia**

4.5.1. Resultados basales/medios

Caso

Tratamiento	% Resp.	Supervivencia	Coste fco.
A pocos ef. adversos	60 %	Si responde 12 años Si no responde 4 años	7 veces B
B más ef. adversos	80 %	Si responde 9 años Si no responde 6 años	

Coste en miles de €



$$C_A = 18 \times 0,6 + 6 \times 0,4 = 13,2$$

$$E_A = 12 \times 0,6 + 4 \times 0,4 = 8,8$$

$$C_B = 9 \times 0,8 + 4,5 \times 0,2 = 8,1$$

$$E_B = 9 \times 0,8 + 6 \times 0,2 = 8,4$$

Resultados del análisis de coste-efectividad

$$\frac{C_A - C_B}{8,1} = \frac{13,2 - 0}{8,1} = 12,75$$

$$E_A - E_B = 8,8 - 8,4$$

12.750 € por año de vida ganado

Preferencia o utilidades

Tto.	Resp.	Superv.	Utilidad	AVAC
A	Sí	12	0,83	10
	No	4	0,87	3,5
B	Sí	9	0,7	6,3
	No	6	0,65	4,1

Resultados del análisis de coste-utilidad

$$\frac{C_A - C_B}{8,1} = \frac{13,2 - 8,1}{8,1} = 3,31$$

$$AVAC_A - AVAC_B = 7,4 - 5,86$$

3.310 € por año de vida ajustado
por calidad de vida ganado

Subgrupos

Tabla 4.

		Coste en €
1 vial de 5 mg // 20 mg		247 // 985,5
Un tratamiento estándar (24 µg/Kg/h x 96 h) para 70 Kg 160 mg = 8 viales de 20 mg		7884
	NNT	Incremento de coste en € ^a
Todos los pacientes	16	126.144
APACHE		
3 – 19	38	299.592
20 – 24	33	260.172
25 – 29	8	63.072
30 – 53	9	70.956
Heparina		
Si	31	244.404
no	7	55.188

NNT = número de pacientes que es necesario trata con Protein C activada para salvar una vida más a los 28 días.

^a Incremento de coste para evitar una muerte a los 28 días calculado en base a una diferencia de costes debido únicamente al fármaco y diferencia de eficacia basada en los datos del ensayo clínico.

4.5.2. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

3 pasos:

- identificar parámetros con incertidumbre
- identificar posible rango de valores
- calcular los resultados con diferentes valores del parámetro

Valor umbral

Una variable vs multiples variables simultáneamente

Valores puntuales vs análisis probabilístico

diferentes escenarios: más probable, peor y mejor

Figura 1. Diagrama de dispersión para el caso base (costes incrementales frente a años de vida ajustados por calidad [AVAC] incrementales).

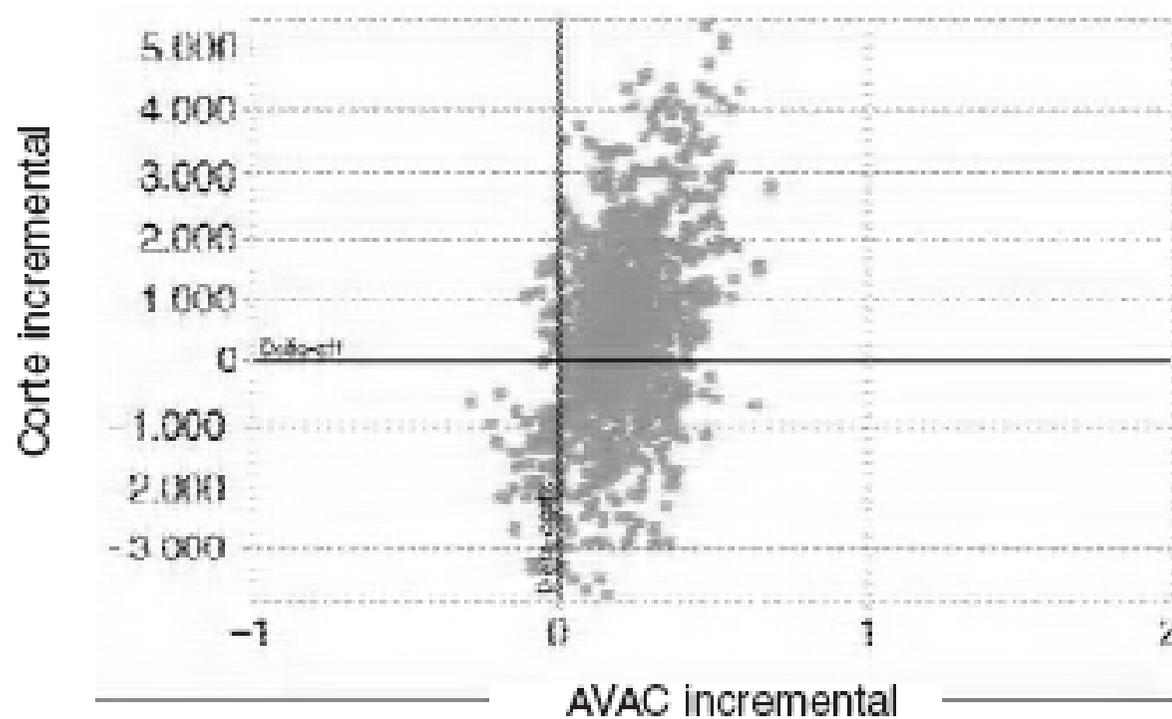
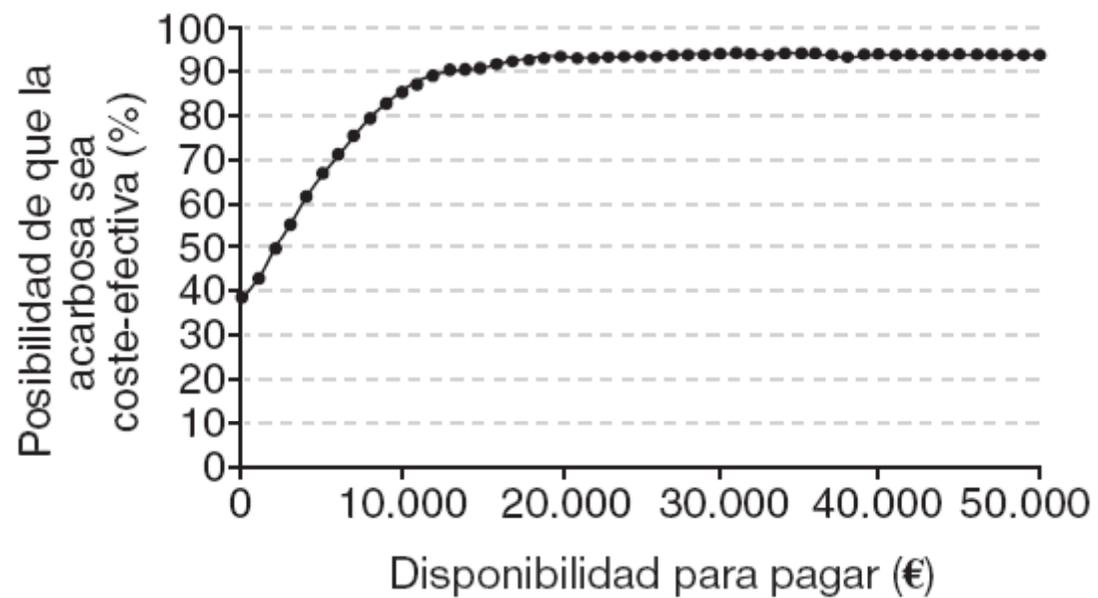


Figura 2. Curva de aceptabilidad para el caso base.



5. Aplicación en la Selección

SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS

- Proceso continuo, **multidisciplinario** y participativo,
- que debe desarrollarse basado en la **eficacia, seguridad, calidad y coste** de los medicamentos
- a fin de asegurar el **uso racional** de los mismos.

O.M.S.

5. Selección

Evaluación económica. Relación coste-efectividad

TABLA 3

Ejemplo de listas de eficiencia (league table)*

Intervención	CEM
Test de colesterol y tratamiento dietético (adultos de 40-69 años)	317
Intervención neuroquirúrgica de lesión cerebral	346
Recomendación del médico general de dejar de fumar	380
Intervención neuroquirúrgica de hemorragias subaracnoideas	706
Tratamiento antihipertensivo para prevenir apoplejías	1.354
Colocación de marcapasos	1.584
Prótesis de cadera	1.699
Recambio valvular por estenosis aórtica	1.642
Test de colesterol y tratamiento	2.131
Bypass coronario (angina grave)	3.010
Trasplante de hígado	6.782
Cribado de cáncer de mama	8.323
Trasplante de corazón	11.290
Test de colesterol y tratamiento en adultos de 25-39 años	20.376
Hemodiálisis domiciliaria	24.854
Hemodiálisis hospitalaria	27.115
Bypass coronario (angina menos grave, un vaso)	31.637
Tratamiento de la anemia con eritropoyetina en pacientes dializados	78.307
Intervención neuroquirúrgica de un tumor maligno intracraneal	155.203

CEM: coste-efectividad medio (euros por año de vida ajustado por calidad de vida; datos originales en libras de 1990).

*Tabla adaptada de López y Casasnovas G, Ortún Rubio V. *Economía de la salud, fundamentos y políticas*. Madrid: Ediciones Encuentro, 1998.

Prieto et al., 2004

5.1. Selección

Evaluación económica. Relación coste-efectividad

Coste efectividad incremental aceptable

B:

25.000-35.000 £/AVAC *

50.000 €/AVAC**

30.000 €/AVG***

40.000 \$/AVG****

Referencias

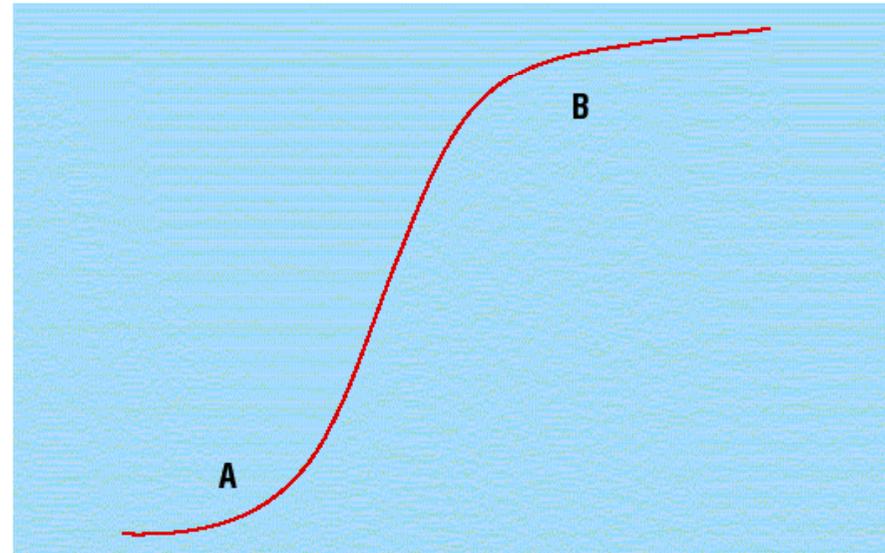
*Nice BMJ 2004

**Sacristán Med Clin 2004

***Sacristán Gac Sanit: 2002

**** Clemente : Med Clin 2003

Probability of rejection on grounds of cost ineffectiveness



Increasing cost/QALY (log scale)

Relation between likelihood of a technology being considered as cost ineffective plotted against the log of the incremental cost effectiveness ratio

5.1. Selección

Informe

1. Identificación del fármaco y autores del informe
2. Solicitud y datos del proceso de evaluación
3. Area descriptiva del medicamento
4. Area de acción farmacológica
5. Evaluación de la eficacia
6. Evaluación de la seguridad
7. Area económica
8. Area de conclusiones
9. Bibliografía



<u>En comparación con alternativas</u> Costes del medicamento Costes asociados Coste-efectividad incremental Impacto presupuestario

5.1. Selección

Criterios primarios:

seguridad
eficacia/efectividad

Relación beneficio-riesgo

Criterios secundarios:

costes

Relación coste-efectividad

Otros factores

Buscar

1. Qué hay hecho

Valorar su calidad

validez interna

validez externa

2. Datos del hospital

calcular lo imprescindible

estudiar la variabilidad

Respecto a

- eficacia

- efectividad

- seguridad

- económico

5.1. Selección

Se dispone de 2 estudios farmacoeconómicos publicados de los cuales las 2 comparan el fármaco evaluado con placebo, los dos realizan análisis de coste-utilidad.

Resultados de estudios publicados					
Referencia bib		Trat. Estudiado	Trat. Referencia	Coste por AVG	Coste por AVAC
Augus et al ⁵	A los 28 días Global	Proteína C Activa	Placebo	\$160.000*	
	Para toda la vida Global Si supervivencia < 4,6 años Si APACHE II > 25			\$33.300	\$48.800 > \$100.0000 \$27.400
Manns et al ¹¹	Global Apache < 25 Apache > 25	Proteína C Activa	Placebo	\$575.054	\$958.423
				\$19.723	\$ 32.872

* por vida salvada.

Revisión crítica y aplicabilidad de los estudios farmacoeconómicos publicados

Existen dos evaluaciones económicas publicadas. Una realizada por investigadores que participaron en el ensayo clínico PROWESS⁵ y otra realizada por otros investigadores que utilizaron datos de dicho estudio¹¹.

Angus et al.⁵ realizaron el análisis desde el punto de vista de la sociedad y estimaron los costes de los pacientes incluidos en el ensayo que fueron tratados en USA. Obteniendo como resultados los que figuran en la tabla 3. Estos investigadores no analizaron el efecto de la heparina. Para poder extrapolar los resultados de este estudio a nuestro hospital tenemos que valorar por un lado si los costes son similares, aunque según analizan un cambio en los costes diferentes del coste del fármaco no causarían diferencias en los resultados, y los costes de la proteína C que utilizaron son muy similares a los nuestros \$210 el vial de 5 mg y \$840 el de 20 mg. El mayor problema del estudio fue que como solo había datos hasta los 28 días hubo que estimar los datos a largo plazo y el resultado se podía ver afectado por cambios en éstos. Y que dado que el EC excluía a muchos pacientes no sabemos los resultados en éstos.

Manns et al¹¹, también extrapolaron los resultados a todo el tiempo de vida, pero la ventaja de la supervivencia de la PCA la limitaban a la encontrada en los 28 días. Para ellos el coste de adquisición de Proteína C fue \$6.800 por tratamiento y el de una hemorragia gastrointestinal en UCI \$8.306 y sangrado normal \$122. La estimación de supervivencia que obtuvieron según su modelo con PCA fue de 8,1 años. A la vista de los resultados sugieren que se de PCA a los pacientes que tienen mayor supervivencia si sobrepasan la sepsis.

5.1. Selección

- A. Calidad no siempre adecuada
 - comparador inadecuado
 - no efectividad
 - no datos adecuados de subgrupos
 - resultados intermedios
 - no resultados a largo plazo
 - comparador no evaluado
 - muchas asunciones
 - costes no desglosados
 - B. Sesgo de la industria
 - C. Realizados en otros centros/países
- No disponibles cuando se necesitan

5.1. Selección

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento			
	Medicamento A Presentación	Medicamento B Presentación	Medicamento C Presentación
Precio unitario (PVL+IVA) *			
Posología			
Coste día			
Coste tratamiento completo o tratamiento/año			
Costes asociados a **			
Coste global *** o coste global tratamiento/año			
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia			
<p>* Para informes de un hospital, valorar precio del medicamento según ofertas</p> <p>**Costes asociados: Son costes que podemos considerar además del coste del medicamento estudiado. Por ejemplo otros medicamentos adicionales requeridos, o costes asociados no farmacológicos. Se tendrán en cuenta cuando sean relevantes. Se pueden añadir más líneas en caso necesario</p> <p>***Suma del coste del tratamiento completo + costes asociados.</p> <p>****Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado</p>			

5.1. Selección

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Variables continuas						
	VARIABLE evaluada	Eficacia de A	Eficacia de B	Diferencia de eficacia (IC95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
Referencia	xxx	Ef A unidades	Ef B unidades	Ef A – Ef B = D (D inf-D sup)	A-B	(A-B) / D (A-B) / D inf (A-B) / D sup
Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y las de coste incremental o diferencial del apartado 7.1						

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%) *	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
Referencia x	Principal	xxxx	xxxx	N (Ninf-Nsup)	(A-B) €uros	(A-B) x N (A-B) x N inf (A-B) x N sup
	Subgrupo 1					
	Subgrupo 2					
Referencia y	Principal					
	Subgrupo 1					
	Subgrupo 2					
Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado en el apartado 4.2 y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1						

Análisis de sensibilidad

GENESIS

5.1. Selección

Palifermin

Indicación: disminución incidencia, duración y severidad de mucositis oral en neoplasias hematológicas con tratamiento mieloablatoivo asociado a incidencia alta de mucositis grave

Resultados eficacia			
	Palifermin (N =106)	Placebo (N =106)	p
Mucositis oral grado 3-4 según OMS:			
Incidencia: nº pacientes (%)	67 (63 %)	104 (98 %)	< 0,001
Duración en días: mediana (intervalo)	3 (0-22)	9 (0-27)	< 0,001
En todos los pacientes (<i>esta era la variable principal del estudio</i>)	6 (1-22)	9 (1-27)	<0,001
Sólo en los pacientes que sufrieron mucositis grado 3-4			
Incidencia de mucositis oral grado 4 según OMS	21 (20%)	66 (62%)	< 0,001
Duración en días de esta mucositis	2 (1-9)	6 (1-37)	0,004
* Escala OMS : grado 1 :eritema y dolor ; grado 2 : eritema, úlceras con posibilidad de tomar dieta sólida ; grado 3 : úlceras, eritema extenso e imposibilidad de tomar dieta sólida ; grado 4 : la mucositis está tan extendida que está imposibilitada la alimentación del paciente.			
Otros resultados relacionados con eficacia-seguridad			
	Palifermin (N =106)	Placebo (N =106)	p
Uso de Nutrición Parenteral total (% pacientes)	31%	55%	< 0,001
Días totales con Nutrición Parenteral Total	459	761	
Requerían NPT por mucositis	11%	43%	
Días totales con NPT en pacientes que requirieron NP por mucositis	158	569	
Uso de opioides en mg de morfina (mediana (rango))	212 (0-9418)	535 (0-9418)	< 0,001
Pacientes con neutropenia febril	75%	92%	< 0,001 (IC 95% de la diferencia 7-27)
Infecciones hematológicas	15%	25%	

5.1. Selección

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental

	Palifermina	No tratamiento de mucositis
Precio unitario (PVL+IVA) *	781,5 € / vial de 6,25 mg	0
Posología	60 mcg/kg/día x 6 dosis	0
Coste tratamiento completo	4689 €	0
Costes asociados aproximados		
Nutrición parenteral	4,33 días x 60 €/día = 259,8 €	7,18 días x 60€/día = 430,8€
Neutropenia febril (coste antibióticos) ^a	75% (0,75 x 350 €) = 262,5€	92% (0,92 x 350€) = 322 €
Infección hematológica (coste antibióticos) ^a	15% (0,15 x 350 €) = 52,5 €	25 % (0,25 x 350 €) = 87,5 €
Morfina	212 mg X 1€ = 212€	535 mg X 1 € = 535 €
TOTAL costes asociados	787€	1375 €
Coste global	5476€	1375€
Coste incremental (diferencial)	4100€	

^aCostes por paciente calculados multiplicando la probabilidad que tiene el paciente de sufrir el efecto por el coste de los antibióticos

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
	VARIABLE evaluada	paliferimna	placebo	Diferencia	Coste incremental	Coste-efectividad incremental
Ref 4	Duración mucositis grado 3-4 Mediana (rango) Variable principal	3 (0-22)	9 (0-27)	6 días	4100 €	683 € por evitar un día de mucositis grado 3-4.
Ref 4	Incidencia de mucositis grado 3-4	63%	98%	35% NNT = 2,9	4100 €	11890 € evitar que un paciente sufra mucositis grado 3-4

Limitaciones de esta estimación: Los costes asociados son aproximados, no se ha considerado disminución de estancia hospitalaria por no encontrar datos publicados al respecto, ni otros efectos beneficiosos como mejora de la calidad de vida.

L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: The French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. Déchelotte P et al. Crit Care Med 2006; 34(3): 598-604.

-Nº de pacientes: 114

-**Diseño:** EECC doble ciego randomizado multicéntrico.

-**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** NPT con L-alanil-L-glutamina (0.5 g/Kg/d) vs NPT con Alanina+Prolina (0.7 g/Kg/d) entre 5-10 días. NPT isocalórica (37 Kcal/Kg/d) e isonitrogenada (0.35 g N/Kg/d). NPT: 1.5 g aa/Kg/d + 6 g HdC/Kg/d (AMINOMIX 1) + 1.5 g L/Kg/d (LIPOVENOS 20%); vitaminas y oligoelementos estándar y electrolitos según practica habitual de cada centro.

PSN EN ESTUDIO: DIPEPTIVEN (FRESENIUS KABI): L-alanil-L-glutamina.

-**Criterios de inclusión:** pacientes mayores de 18 años, admitidos en UCI, con necesidad de NPT durante al menos 5 días por contraindicación o fracaso de NE, y con TISS ≥ 16 y ISC ≥ 10 o SAPS II ≥ 22 .

-**Criterios de exclusión:** Malnutrición u obesidad severa (IMC < 18.5 o > 35), embarazo o lactancia, fallo hemodinámico persistente (sistólica < 80 mm Hg), insuficiencia renal (creatinina serica ≥ 250 micromol/L), fallo hepático (tiempo protrombina > 23.7 seg o encefalopatía hepática), sepsis severa o incontrolada, acidosis metabólica persistente, hipertrigliceridemia ($> 3N$), trauma craneal (Glasgow < 5), terapia con esteroides (> 0.3 mg/Kg/d), terapia con inmunosupresores o inmunodeficiencia constitutiva, infección por HIV, pertenencia a otro estudio, expectativa de vida < 7 días.

-**Pérdidas:** 10 abandonos por efectos adversos (todos menos de 4 días de NPT), mueren 4 pacientes antes de finalizar el estudio (2 en cada grupo).

-**Tipo de análisis:** Análisis hecho por intención de tratar (ITT) (114) y *per protocol* (APP) (104).

Variables cuantitativas analizadas por test t Student si cumplen distribución normal. Para variables no paramétricas se utiliza el test Mann-Whitney. Variables cualitativas se analizan por test chi cuadrado y corrección de Yates si es necesario. Se hace análisis de varianza ANOVA. Comparación entre grupos por test chi cuadrado y test Mann-Whitney. Datos no paramétricos analizados por test Wilcoxon.

Resultados de eficacia:					
<i>Variable evaluada en el estudio</i>	<i>NPT - GLUTAMINA N (56) para ITT</i>	<i>NPT + GLUTAMINA N (58) para ITT</i>	<i>RAR (IC 95%)</i>	<i>p</i>	<i>NNT (IC 95%)</i>
Variables principales: análisis ITT					
- Pacientes con Complicaciones clínicas:	34 (60.7%)	24 (41.4%)	-19.3% (-37.3% a -1.3%)	<0.05	-6 (-77 a -3)
* Pacientes con Infección nosocomial	32 (57.1%)	23 (39.7%)		NS	
* Pacientes con Infección de heridas	1 (1.8%)	1 (1.7%)		NS	
* Muerte	2 (3.6%)	2 (3.4%)		NS	
Variables secundarias: análisis ITT					
-Tiempo de estancia en UCI (días)	11.5 (3-121)	12.5 (1-430)		NS	
-Tiempo de estancia hospitalaria (días)	26 (4-407)	30 (1-560)		NS	
-Mortalidad a los 6 meses.	9 (16.1%)	16 (27.6%)		NS	
Efectos adversos: análisis ITT					
- Total de efectos adversos (n)	159	117		NS	
- Episodios de infección:	40 (25.2%)	26 (22.2%)		NS	
* episodios de Pneumonia	19 (11.9%)	10 (8.5%)		NS	
- Desordenes metabólicos y nutricionales:	56 (35.2%)	38 (32.5%)		NS	
* Hiperglicemia	30 (18.9%)	20 (17.1%)		NS	
- Efectos adversos por paciente	2.8	2		NS	
ANÁLISIS POST HOC: análisis ITT					
Pacientes con infección nosocomial:					
-Trauma: N 38	(17 de 21)81%	(8 de 17)47.1%	-33.9% (-63% a -4.8%)	<0.05	-3 (-21 a -2)
- Cirugía: N 65	-	-		NS	
- Pancreatitis: N 11	-	-		NS	

M. Cervera Peris

Déchelotte P et al. Crit Care Med 2006; 34(3): 598-604.

Resultados eficiencia: Coste incremental (CI) o coste diferencial

- **Coste por paciente de opción A: NPT + GLUTAMINA:** igual al coste de los aminoácidos utilizados. Para el resto de componentes de la NPT suponemos que no hay diferencias en el coste entre los grupos.

Posología: La pauta es de 1.5 g aa/Kg/d.

En este grupo se utiliza 1 g de aa/Kg/d en forma de AMINOMIX 1 + 0.5 g/Kg/d de L-glutamina como DIPEPTIVEN.

PVP c/i AMINOMIX 1 bolsa 1000 ml IV (50 g/L aa) = 25.99 e.

PVP c/i DIPEPTIVEN 1 vial 100 ml (20 g de N(2)-L-alanil-glutamina, equivalente a 8.2 g L-alanina y a 13.45 g de L-glutamina) = 31.89 e.

Precio unitario: Para un paciente de 70 Kg esto supone: 70 g AMINOMIX 1 + 35 g DIPEPTIVEN (L-glutamina) = 36.4 e + 83 e = 119.4 e

Coste día: 119.4 e

Coste tratamiento completo (5-10 días): 597 e – 1194 e

- **Coste por paciente de opción B: NPT – GLUTAMINA:** igual al coste de los aminoácidos utilizados. Para el resto de componentes de la NPT suponemos que no hay diferencias en el coste entre los grupos.

Posología: La pauta es de 1.5 g aa/Kg/d.

En este grupo se utiliza 1.5 g de aa/Kg/d en forma de AMINOMIX 1.

PVP c/i AMINOMIX 1 bolsa 1000 ml IV (50 g/L aa) = 25.99 e.

Precio unitario: Para un paciente de 70 Kg esto supone: 105 g AMINOMIX 1 = 54.6 e.

Coste día: 54.6 e.

Coste tratamiento completo (5-10 días): 273 e – 546 e.

COSTE INCREMENTAL (DIFERENCIA A RESPECTO A B) (5-10 días): 324 e – 648 e.

M. Cervera Peris

Resultados eficiencia: Coste eficacia incremental (CEI)					
<i>Tipo de resultado</i>	<i>Grupo A NPT + GLUTAMINA</i>	<i>Grupo B NPT - GLUTAMINA</i>	<i>NNT (IC95%)</i>	<i>Coste incremental (A-B)</i>	<i>CEI (IC95%)</i>
<i>Resultados principales: Complicaciones clínicas.</i>	34 (60.7%)	24 (41.4%)	-6 (-77 a -3)	648 e	3888 e (1944 e inf- 49896 e sup)
<i>Resultados por subgrupos: Infección nosocomial: -Trauma: N 38</i>	(17 de 21)81%	(8 de 17)47.1%	-3 (-21 a -2)	648 e	1944 e (1296 e inf- 13608 e sup)
Resultados eficiencia: Estimación del impacto económico y del beneficio en salud en el hospital.					
ACLARACIÓN: Los datos de este apartado no son datos reales de ningún hospital.					
<i>Nº anual de pacientes (A)</i>	<i>Coste incremental por paciente (B)</i>	<i>NNT (C)</i>	<i>Impacto económico anual (A x B)</i>	<i>Unidades de eficacia anuales (A/C)</i>	
UCI: 100	648 e	-6 (-77 a -3)	64800 e	16.6 (1.29 a 33.3)	
UCI Trauma: 33	648 e	-3 (-21 a -2)	21384 e	11 (1.57 a 16.5)	

N: Número de pacientes por grupo. NNT: Número necesario de pacientes a tratar para producir una unidad de eficacia adicional.
CEI: Coste eficacia incremental.

M. Cervera Peris

6. Impacto económico

En la institución

considerar potenciales pacientes...

En otros niveles

en algunos sitios

tienen Comisiones comunes,
hay miembros de atención primaria
se trabaja con protocolos comunes
se consensua el resultado

Para el hospital

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto economico anual	Unidades de eficacia anuales
A	B	C	A x B	A/C

Nota: Pueden añadirse más filas, para expresar los resultados pos subgrupos de pacientes o si se restringen las condiciones de uso. En este caso serán diferentes el n nº anual de patient4s, el NNT y por tanto el impacto económico anula y las unidades de eficacia anuales.

Interpretación. Se estima que durante un año serán tratados en nuestro hospital un total de xx pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de xxxx euros. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio durante el periodo de un año será de xx (definir la variable evaluada en el ensayo pivotal)

Coste anual adicional para el hospital:

Impacto estimado sobre el presupuesto de los servicios. Servicio de xxxx: Impacto global y sobre % del presupuesto: xxxx

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto economico anual	Unidades de eficacia anuales
A	B	D unidades	A x B	A x D

Nota: Pueden añadirse más filas, para expresar los resultados pos subgrupos de pacientes o si se restringen las condiciones de uso. En este caso serán diferentes el n nº anual de patient4s, la diferencia de eficacia y por tanto el impacto económico anula y las unidades de eficacia anuales.

Impacto en atención primaria

ESTIMACIÓN DEL IMPACTO EN EL ÁREA				
Medicamento	Pvp envase	Dosis dia (DDD)	Coste DDD	Diferencia coste DDD
A				d
B				
IMPACTO ECONOMICO DE SUSTITUIR A POR B				
Total de DDD B durante año: N . Diferencia de coste por DDD: d				
Impacto económico en 1 año de la sustitución total: N x d				
Impacto económico en 1 año de la inducción de un 5%: (Nxd) x 5 %				

GENESIS

Resultados eficiencia: Coste eficacia incremental (CEI)					
<i>Tipo de resultado</i>	<i>Grupo A NPT + GLUTAMINA</i>	<i>Grupo B NPT - GLUTAMINA</i>	<i>NNT (IC95%)</i>	<i>Coste incremental (A-B)</i>	<i>CEI (IC95%)</i>
<i>Resultados principales: Complicaciones clínicas.</i>	34 (60.7%)	24 (41.4%)	-6 (-77 a -3)	648 e	3888 e (1944 e inf- 49896 e sup)
<i>Resultados por subgrupos: Infección nosocomial: -Trauma: N 38</i>	(17 de 21)81%	(8 de 17)47.1%	-3 (-21 a -2)	648 e	1944 e (1296 e inf- 13608 e sup)
Resultados eficiencia: Estimación del impacto económico y del beneficio en salud en el hospital.					
ACLARACIÓN: Los datos de este apartado no son datos reales de ningún hospital.					
<i>Nº anual de pacientes (A)</i>	<i>Coste incremental por paciente (B)</i>	<i>NNT (C)</i>	<i>Impacto económico anual (A x B)</i>	<i>Unidades de eficacia anuales (A/C)</i>	
<i>UCI: 100</i>	648 e	-6 (-77 a -3)	64800 e	16.6 (1.29 a 33.3)	
<i>UCI Trauma: 33</i>	648 e	-3 (-21 a -2)	21384 e	11 (1.57 a 16.5)	

N: Número de pacientes por grupo. NNT: Número necesario de pacientes a tratar para producir una unidad de eficacia adicional.
CEI: Coste eficacia incremental.

M. Cervera Peris

7. Evaluación crítica de evaluaciones económicas

Puntos importantes

Drummond et al.

**Ser
críticos**

- Pregunta bien definida (costes y efectos, alternativas, punto de vista)
- Descripción de las alternativas (opciones importantes)
- Demostrada eficacia (EC, práctica habitual, sesgo)
- Costes importantes incluidos
- Costes y las consecuencias con precisión, unidades apropiadas, fuentes apropiadas, valores adecuados
- Ajustes temporales
- Análisis incremental
- Calculado margen de incertidumbre (análisis estadísticos, análisis de sensibilidad)
- Índice o razón global bien interpretado, compararon con otros

7. Evaluación crítica de evaluaciones económicas

Pasos para generalizar los resultados de una evaluación económica:

- Estudiar el análisis de sensibilidad

 - factores con mas impacto en resultados

- Valorar la similitud con nuestro entorno

 - pacientes (datos demográficos, epidemiológicos, cumplimiento)

 - intervención (alternativas, factible?)

 - punto de vista

 - eficacia/efectividad

 - consumo de recursos por otras estrategias (efectos adversos, seguimiento, pruebas, hospitalización)

 - costes por unidad

 - preferencias de la población

 - tasa de descuento

 - asunciones

- Adaptar a nuestro entorno

 - modificar datos según nuestro entorno

 - sobre todo los de impacto en resultado

 - hacer cálculos y análisis de sensibilidad

7. Evaluación crítica de evaluaciones económicas

Para poder aplicar adaptar y aplicar evaluaciones económicas es necesario:

- ser críticos
- tener ciertos conocimientos
- conocer la realidad de nuestro entorno
- **transparencia** en los métodos y resultados del estudio

Costes:

- desglosado
- recursos consumidos
- precio unitario de cada recurso
- métodos de obtención de estimaciones
- moneda
- fecha de cálculo de costes
- ajustes temporales

EFFECTIVENESS AND COST-EFFECTIVENESS OF SUPPLEMENTAL GLUTAMINE DIPEPTIDE IN TOTAL PARENTERAL NUTRITION THERAPY FOR CRITICALLY ILL PATIENTS: A DISCRETE EVENT SIMULATION MODEL BASED ON ITALIAN DATA

Lorenzo Pradelli
Adres Health Economics
l.pradelli@adreshe.com

Sergio Iannazzo, Orietta Zaniolo
Adres Health Economics

Maurizio Muscaritoli
Università di Roma
Mario Eandi
Università di Torino

Introduction: The supplementation of alanyl-glutamine dipeptide in critically ill patients necessitating total parenteral nutrition (TPN) improves clinical outcomes, reducing mortality, infection rate, and shortening intensive care unit (ICU) hospital lengths of stay (LOSs), as compared to standard TPN regimens.

Methods: A Discrete Event Simulation model that incorporates outcomes rates from 200 Italian ICUs for over 60,000 patients, alanyl-glutamine dipeptide efficacy data synthesized by means of a Bayesian random effects meta-analysis, and national cost data has been developed to evaluate the alternatives from the cost perspective of the hospital. Simulated clinical outcomes are death and infection rates in ICU, death rate in general ward, and hospital LOSs. Sensitivity analyses are performed by varying all uncertain parameter values in a plausible range.

Results: The internal validation process confirmed the accuracy of the model in replicating observed clinical data. Alanyl-glutamine dipeptide on average results more effective and less costly than standard TPN: reduced mortality rate ($24.6\% \pm 1.6\%$ vs. $34.5\% \pm 2.1\%$), infection rate ($13.8\% \pm 2.9\%$ vs. $18.8\% \pm 3.9\%$), and hospital LOS (24.9 ± 0.3 vs. 26.0 ± 0.3 days) come at a lower total cost per patient ($23,409 \pm 3,345$ vs. $24,161 \pm 3,523$ Euro). Treatment cost is completely offset by savings on ICU and antibiotic costs. Sensitivity analyses confirmed the robustness of these results.

Conclusions: Alanyl-glutamine dipeptide is expected to improve clinical outcomes and to do so with a concurrent saving for the Italian hospital.

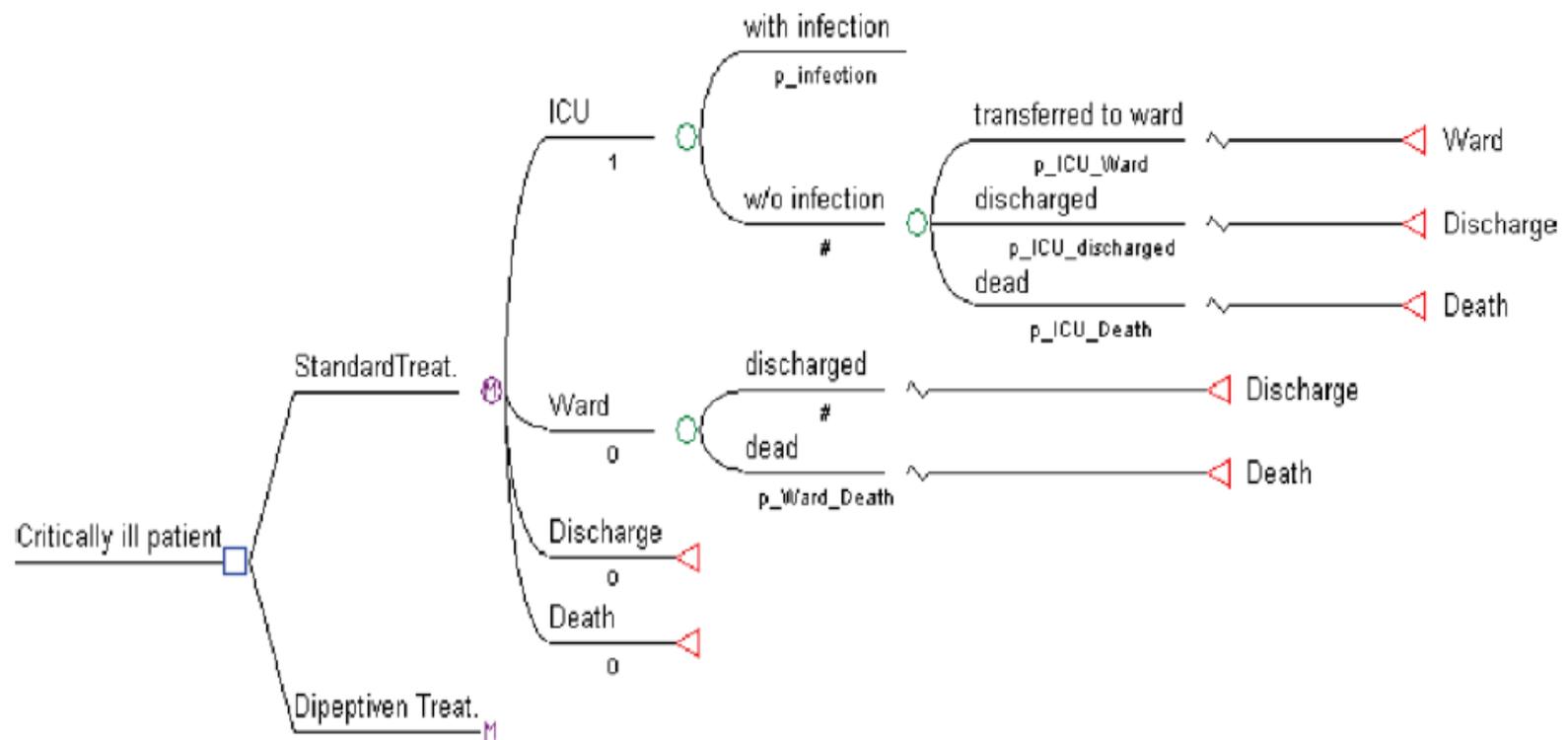


Figure 1. Simplified model structure.

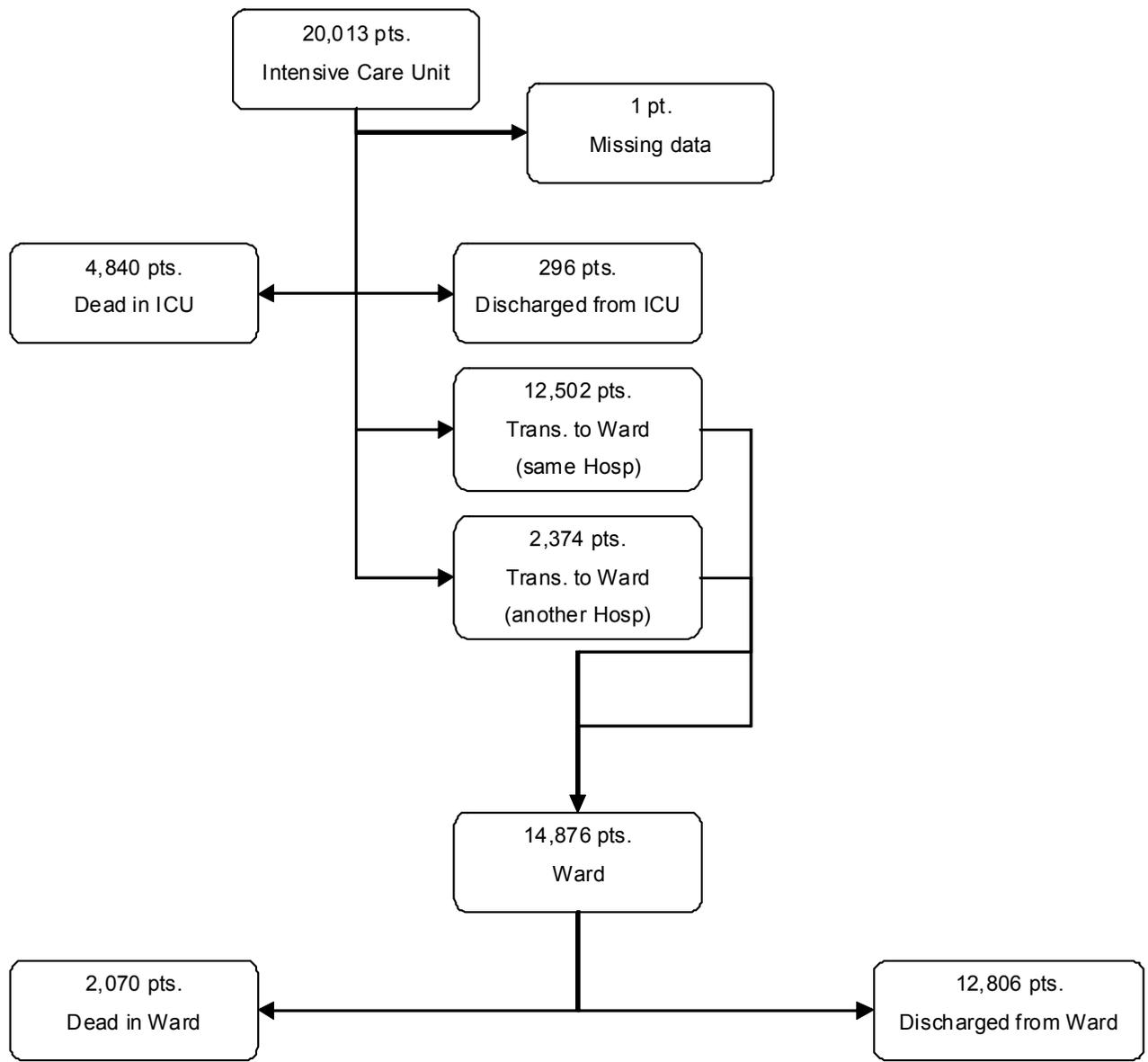


Table 1. Parameters and Distributions Used for the Simulation

Variable (unit)	Distribution type	Mean	SD
LOS ICU alive patients (days)	Weibull	10.1	12.7
LOS ICU dead patients (days)	Weibull	11.4	15.3
LOS post ICU alive pts (days)	Weibull	15.2	19.4
LOS post ICU dead pts (days)	Weibull	17	25.1
LOS pre ICU (days)	Weibull	4.1	11.4
Patient bodyweight (kg)	Normal	70.6	13.4
Duration of Parenteral Nutrition (days)	Weibull	13.2	8.5
RR LOS Hospital	BPPD	0.91	0.06
RR mortality Hospital	BPPD	0.70	0.13
RR infection	BPPD	0.73	0.12
cost/g of Ala-Gln (€)	gamma	2.11	0.42
Daily cost of ICU care (€)	gamma	1,249	250
Cost/infection (€)	gamma	1,035	207
Daily cost of care in ward (€)	gamma	708	142
Ala-Gln dose (g/kg/day)	beta	0.5	0.1
Death risk in ICU		0.24	
Probability of discharge to ward from ICU	Dirichlet	0.74	
Probability of discharge to home from ICU		0.02	
Infection risk	beta	0.19	0.038
Death risk in Ward	beta	0.13	0.026

Ala-Gln, alanyl-glutamine dipeptide; BPPD, Bayesian Posterior Probability Distribution (meta-analysis result); ICU, intensive care unit; LOS, length of stay; RR, relative risk.

Table 2. Studies on Parenteral Ala-Gln Supplementation in Critically Ill Patients: Main Outcomes

Study	In-hospital mortality ^a		Infections ^b		LOS (mean ± SD); days	
	TPN alone	TPN + Ala-Gln	TPN alone	TPN + Ala-Gln	TPN alone	TPN + Ala-Gln
Wishmeyer, 2001 [9]	4/14	1/12	9/14	7/12	40 ± 9	40 ± 10
Zhou, 2004 [10]	NR	NR	4/15	2/15	46 ± 6.6	42 ± 7
Estivariz, 2008 ^c [11]	0/17	0/15	9/17	10/15	31 ± 5	32 ± 4
Fuentes-Orozco, 2008 [12]	5/22	2/22	16/22	9/22	26.59 ± 13.3	30.18 ± 10.42
Xiang-Li, 2004 [13]	3/21	0/20	NR	NR	28.6 ± 6.9	25.3 ± 7.6
Sahin, 2007 [14]	6/20	2/20	3/20	0/20	16.4 ± 3.9	14.2 ± 4.4
Dechelotte, 2006 [15]	2/56	2/58	32/56	23/58	NR	NR
Estivariz, 2008 ^d [11]	5/12	1/15	10/12	7/15	30 ± 6	20 ± 2
Fuentes-Orozco, 2004 [16]	3/16	2/17	12/16	4/17	16.7 ± 7.0	16.5 ± 8.9
Goeters, 2002 [17]	11/35 ^e	7/33 ^e	NR	NR	39.4 ± 31.1	46 ± 49.1
Duska, 2008 [18]	0/20	2/20	NR	NR	NR	NR
Griffiths, 1997 [19]	25/42	18/42	26/42	28/42	NR	NR
Powell-Tuck, 1999 [20]	9/25	10/17	NR	NR	48.9 ± 38.4	43.4 ± 34.1
Cai, 2008 [21]	20/55	17/55	NR	NR	NR	NR
Luo, 2008 [22]	0/9	0/11	NR	NR	NR	NR
Perez-Barcena, 2008 [23]	0/15	2/15	13/15	11/15	42.9 ± 28.8	35.5 ± 33.6

Note. Deaths before hospital discharge/total enrolled patients.

^bPatients with ICU-emergent infection(s)/total enrolled patients.

^cPancreatic necrosis patients.

^dSurgical patients.

^eThe 30-day mortality data were considered, since no in-hospital mortality data were reported.

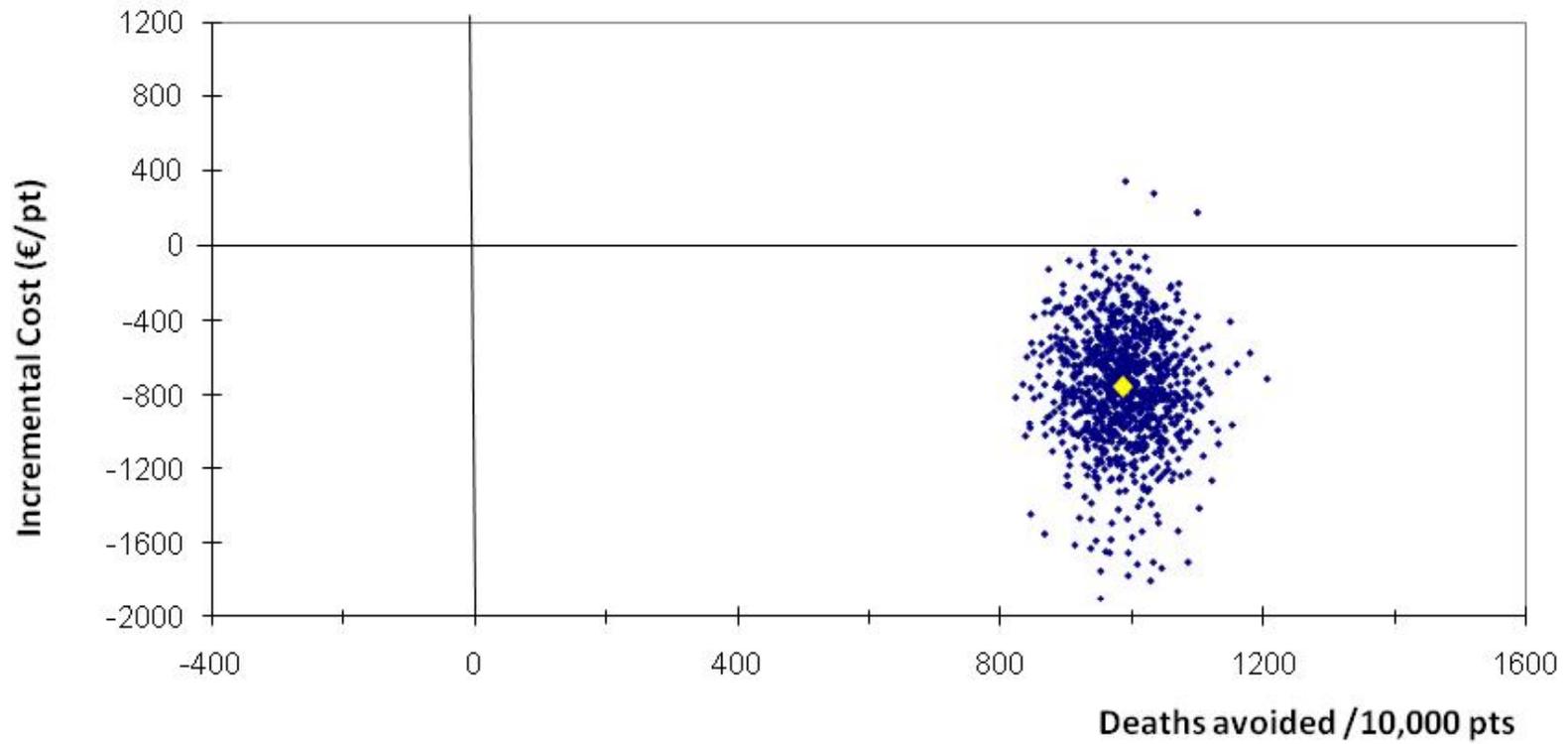
NR, not reported.

Table 3. Costs, Effectiveness, and Cost-Effectiveness Results for Ala-Gln + TPN Versus TPN Alone in Critically Ill ICU Patients Based on Model Simulation

Outcome	TPN alone		TPN + Ala-Gln		Difference	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
LOS (days/patient)	25.99	0.26	24.91	0.25	-1.08	0.10
Deaths/10,000 pts	3,446	208	2,460	159	-986.01	57.14
Infections/10,000 pts	1,878	391	1,377	287	501.41	106.71
Overall costs (€/patient)	24,161	3,523	23,409	3,345	-752.08	307.30
ICU	12,925.48	2,554.33	11,669.13	2,308.10	-1,256.35	255.08
Antibiotics	193.73	56.81	142.00	41.62	-51.72	15.36
Supplementation	0	0	602.95	175.79	602.95	175.79
Ward (pre-ICU)	2,905.55	612.67	2,905.55	612.67	0	0
Ward (post-ICU)	8,136.51	1,711.83	8,089.56	1,698.92	-46.95	65.05
Overall costs/survivor (€)	36,905	5,535	31,061	4,496	-5,844	1162

LOS, length of stay.

C/E scatterplot



Cost-effectiveness Analysis of Adjunct VSL#3 Therapy Versus Standard Medical Therapy in Pediatric Ulcerative Colitis

**K.T. Park, †Felipe Perez, †Raymond Tsai, ‡Anita Honkanen, *Dorsey Bass, and §Alan Garber*

ABSTRACT

Background: Inflammatory bowel diseases (IBDs) are costly chronic gastrointestinal diseases, with pediatric IBD representing increased costs per patient compared to adult disease. Health care expenditures for ulcerative colitis (UC) are >\$2 billion annually. It is not clear whether the addition of VSL#3 to standard medical therapy in UC induction and maintenance of remission is a cost-effective strategy.

Patients and Methods: We performed a systematic review of the literature and created a Markov model simulating a cohort of 10-year-old patients with severe UC, studying them until 100 years of age or death. We compared 2 strategies: standard medical therapy versus medical therapy + VSL#3. For both strategies, we assumed that patients progressed through escalating therapies—mesalamine, azathioprine, and infliximab—before receiving a colectomy + ileal pouch anal anastomosis (IPAA) if the 3 medical therapy options were exhausted. The primary outcome measure was the incremental cost-effectiveness ratio (ICER), defined as the difference of costs between strategies for each quality-adjusted life-year (QALY) gained. One-way sensitivity analyses were performed on variables to determine the key variables affecting cost-effectiveness.

Results: Standard medical care accrued a lifetime cost of \$203,317 per patient, compared to \$212,582 per patient for medical therapy + VSL#3. Lifetime QALYs gained was comparable for standard medical therapy and medical therapy + VSL#3 at 24.93 versus 25.05, respectively. Using the definition of ICER <50,000/QALY as a cost-effective intervention, medical

therapy + VSL#3 produced an ICER of \$79,910 per QALY gained, making this strategy cost-ineffective. Sensitivity analyses showed that 4 key parameters could affect the cost-effectiveness of the 2 strategies: cost of colectomy + IPAA, maintenance cost after surgery, probability of developing pouchitis after surgery, and the quality of life after a colectomy + IPAA. High surgical and postsurgical costs, a high probability of developing pouchitis, and a low quality of life after a colectomy + IPAA could make adjunct VSL#3 use a cost-effective strategy.

Conclusions: Given present data, adjunct VSL#3 use for pediatric UC induction and maintenance of remission is not cost-effective, although several key parameters could make this strategy cost-effective. The quality of life after an IPAA is the single most important variable predicting whether this procedure benefits patients over escalating standard medical therapy.

TABLE 1. Model assumptions

Variables	Base case	1-way sensitivity range	References
Transition probabilities			
Initial UC flare responding to mesalamine/ corticosteroid	0.344	0.25–0.75	(14)
Initial UC flare responding to mesalamine/ corticosteroid + VSL#3	0.928	0.25–0.95	(14)
UC flare responding to azathioprine	0.550	0.25–0.90	(15)
UC flare responding to infliximab	0.447	0.25–0.90	(16)
UC flare after remission on mesalamine	0.031	0.016–0.062	(14)
UC flare after remission on mesalamine + VSL#3	0.020	0.01–0.04	(14)
UC flare after remission on azathioprine	0.064	0.032–0.128	(15)
UC flare after remission on infliximab	0.064	0.032–0.128	(15)
Pouchitis after colectomy + IPAA	0.043	0.021–0.20	(17)
Stabilizing pouchitis after colectomy + IPAA	0.820	0.20–0.90	(17)
CRC/dysplasia on any medical therapy	0.0001	—	(18)
Perioperative death after colectomy + IPAA	0.01	—	
Costs			
UC severe UC flare with initial hospitalization (1 time)	\$4017	\$2009–\$8034	LPCH, OSHPD, CMS
Mesalamine after initial flare (per mo)	\$995	\$497–\$1991	Online pharmacies
Mesalamine + VSL#3 after initial flare (per mo)	\$1169	\$584–\$2337	Online pharmacies
Initial azathioprine (per mo)	\$599	\$299–\$1197	Online pharmacies
Maintenance azathioprine (per mo)	\$348	\$174–\$696	Online pharmacies
Initial infliximab (per mo)	\$28947	\$14,474–\$57,894	Online pharmacies
Maintenance infliximab (per mo)	\$4825	\$2412–\$9649	Online pharmacies
Colectomy + IPAA (1 time)	\$68500	\$34,250–\$137,000	LPCH, OSHPD, CMS
Stable health after colectomy + IPAA (per mo)	\$177	\$89–\$400	LPCH, OSHPD, CMS
Pouchitis (per mo)	\$1126	\$563–\$2252	LPCH, online pharmacies
Diagnosing CRC/dysplasia (1 time)	\$1189	\$595–\$2378	LPCH, OSHPD, CMS
Utilities			
UC flare	0.48	0.40–0.60	(19)
UC remission	0.91	0.80–0.95	(20)
Pouchitis	0.57	0.40–0.80	(19)
Initially after receiving colectomy + IPAA	0.80	0.40–0.90	(20)
Stable health after receiving colectomy + IPAA (6 mo postoperatively)	0.89	0.40–0.98	(19,20)
After diagnosis of CRC/dysplasia	0.74	0.60–0.80	(21)
Death	0.00	—	
Discount rate			
Annual discount rate	0.03	0.0–0.05	

CMS = Centers for Medicare and Medicaid Services; CRC = colorectal cancer; IPAA = ileal pouch anal anastomosis; LPCH = Lucile Packard Children’s Hospital; OSHPD = Office of Statewide Health Planning and Development; UC = ulcerative colitis.

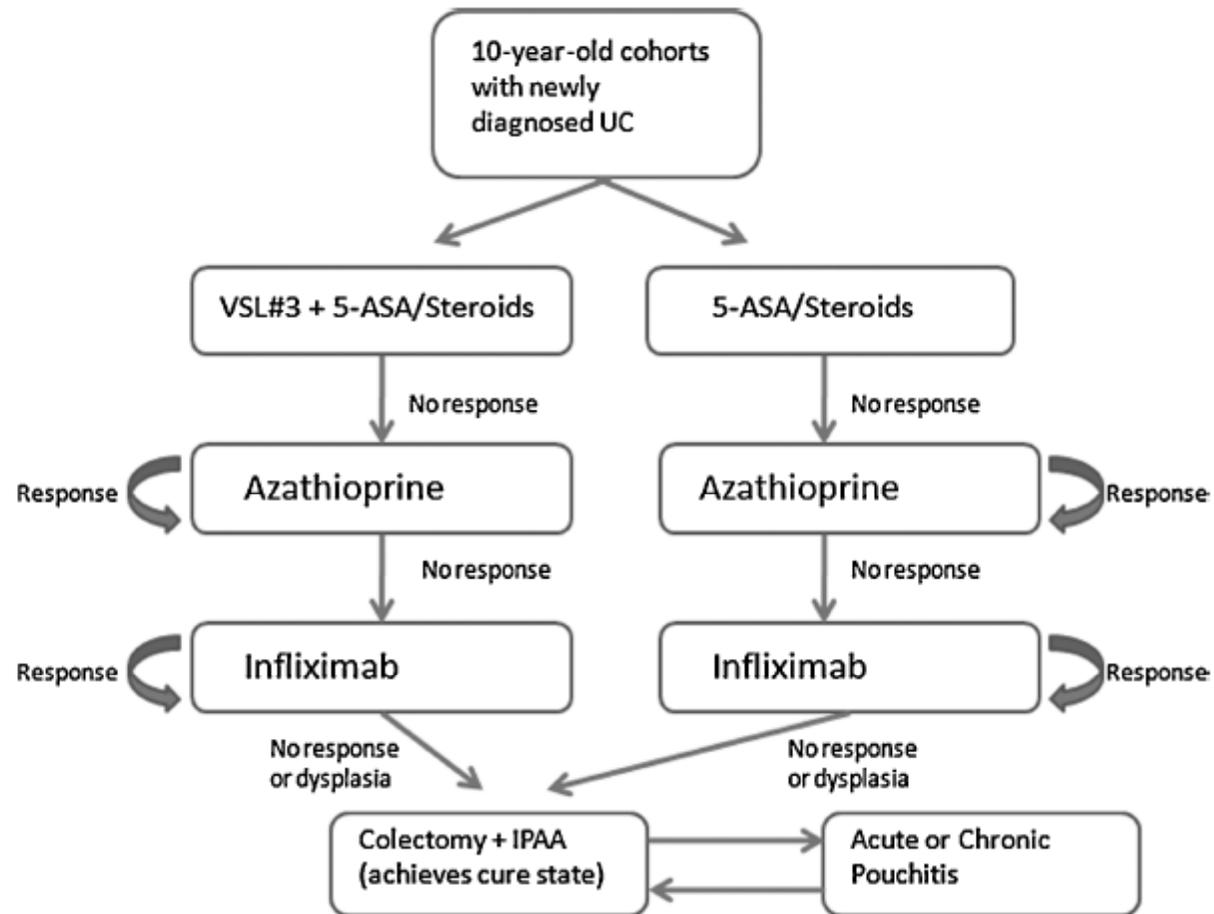
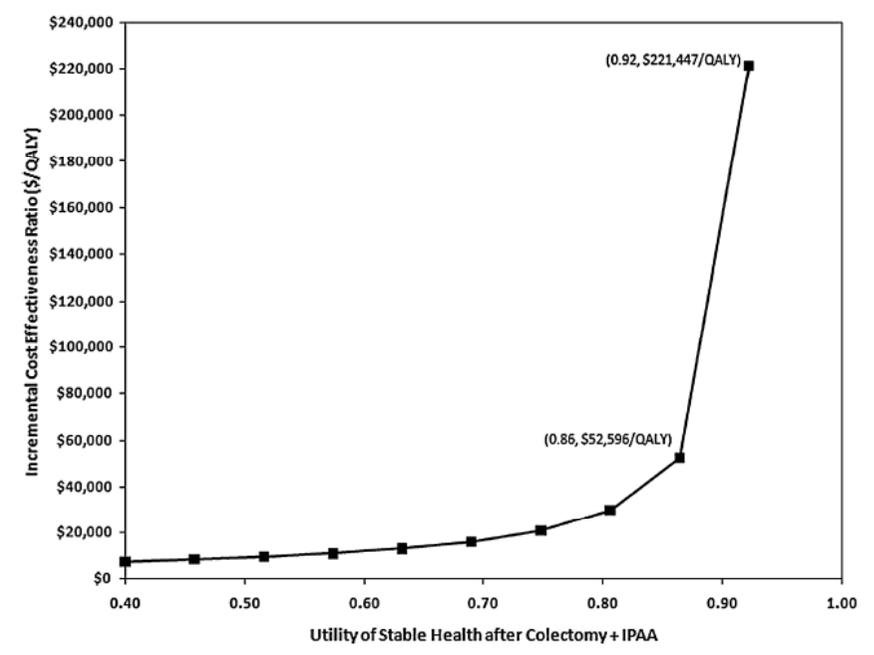
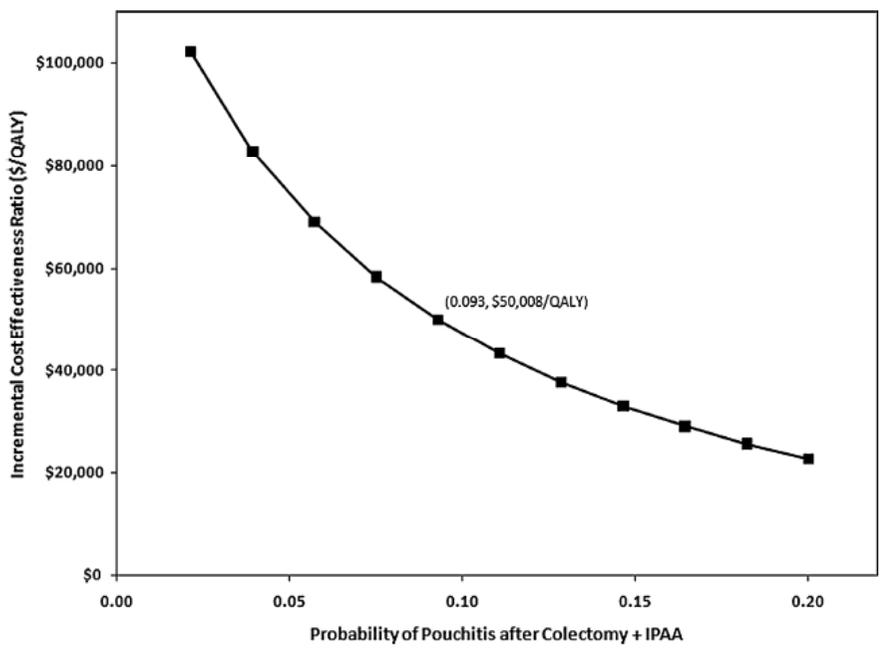
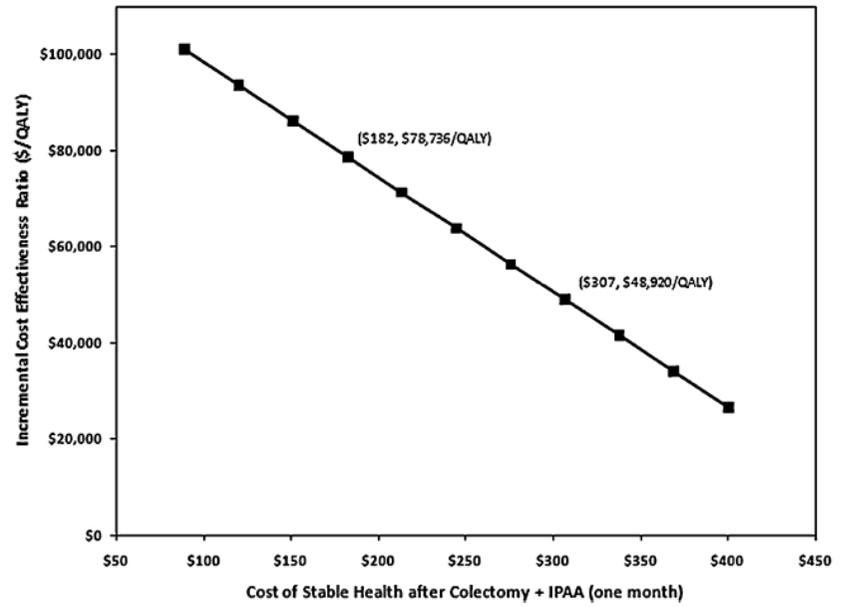
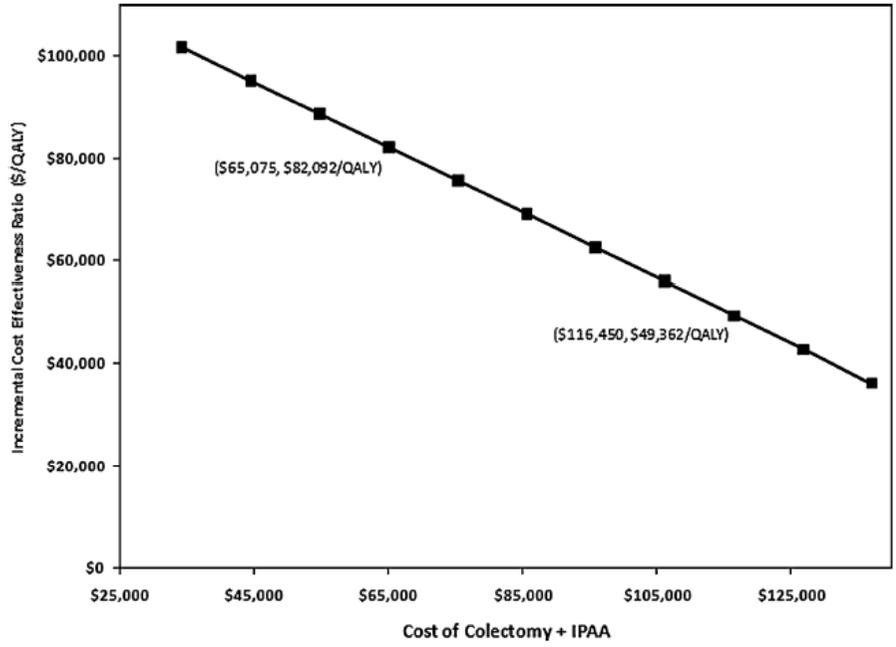


FIGURE 1. Simple model schematic. 5-ASA = 5-aminosalicylic acid; IPAA = ileal pouch anal anastomosis.

TABLE 2. Cost-effectiveness of standard medical therapy vs medical therapy with VSL#3

Strategy	Cost	QALY	Incremental cost	Incremental QALYs	ICER
Standard medical therapy	\$ 203,317 (\$146,716–\$354,662)	24.93 (13.26–27.48)	—	—	—
Medical therapy with VSL#3	\$212,582 (\$159,571–\$334,218)	25.05 (13.34–27.87)	\$9264 (\$–136,102–\$107,412)	0.12 (0–0.37)	\$79,910

Average lifetime discounted costs and quality-adjusted life-years (QALYs) and incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) of the 2 competing interventions (per patient) with empirically estimated 95% confidence intervals from 1000 microsimulations.



Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Adults

N Engl J Med 2011;365:506-17.

BACKGROUND

Controversy exists about the timing of the initiation of parenteral nutrition in critically ill adults in whom caloric targets cannot be met by enteral nutrition alone.

METHODS

In this randomized, multicenter trial, we compared early initiation of parenteral nutrition (European guidelines) with late initiation (American and Canadian guidelines) in adults in the intensive care unit (ICU) to supplement insufficient enteral nutrition. In 2312 patients, parenteral nutrition was initiated within 48 hours after ICU admission (early-initiation group), whereas in 2328 patients, parenteral nutrition was not initiated before day 8 (late-initiation group). A protocol for the early initiation of enteral nutrition was applied to both groups, and insulin was infused to achieve normoglycemia.

RESULTS

Patients in the late-initiation group had a relative increase of 6.3% in the likelihood of being discharged alive earlier from the ICU (hazard ratio, 1.06; 95% confidence interval [CI], 1.00 to 1.13; $P=0.04$) and from the hospital (hazard ratio, 1.06; 95% CI, 1.00 to 1.13; $P=0.04$), without evidence of decreased functional status at hospital discharge. Rates of death in the ICU and in the hospital and rates of survival at 90 days were similar in the two groups. Patients in the late-initiation group, as compared with the early-initiation group, had fewer ICU infections (22.8% vs. 26.2%, $P=0.008$) and a lower incidence of cholestasis ($P<0.001$). The late-initiation group had a relative reduction of 9.7% in the proportion of patients requiring more than 2 days of mechanical ventilation ($P=0.006$), a median reduction of 3 days in the duration of renal-replacement therapy ($P=0.008$), and a mean reduction in health care costs of €1,110 (about \$1,600) ($P=0.04$).

CONCLUSIONS

Late initiation of parenteral nutrition was associated with faster recovery and fewer complications, as compared with early initiation. (Funded by the Methusalem program of the Flemish government and others; EPaNIC ClinicalTrials.gov number, NCT00512122.)

Table 2. Outcomes.*

Variable	Late-Initiation Group (N= 2328)	Early-Initiation Group (N= 2312)	P Value
Safety outcome			
Vital status — no. (%)			
Discharged live from ICU within 8 days	1750 (75.2)	1658 (71.7)	0.007
Death			
In ICU	141 (6.1)	146 (6.3)	0.76
In hospital	242 (10.4)	251 (10.9)	0.63
Within 90 days after enrollment†	257 (11.2)	255 (11.2)	1.00
Nutrition-related complication — no. (%)			
Hypoglycemia during intervention — no. (%)‡	81 (3.5)	45 (1.9)	0.001
Primary outcome			
Duration of stay in ICU§			
Median (interquartile range) — days	3 (2–7)	4 (2–9)	0.02
Duration >3 days — no. (%)	1117 (48.0)	1185 (51.3)	0.02
Hazard ratio (95% CI) for time to discharge alive from ICU	1.06 (1.00–1.13)		0.04
Secondary outcome			
New infection — no. (%)			
Any	531 (22.8)	605 (26.2)	0.008
Airway or lung	381 (16.4)	447 (19.3)	0.009
Bloodstream	142 (6.1)	174 (7.5)	0.05
Wound	64 (2.7)	98 (4.2)	0.006
Urinary tract	60 (2.6)	72 (3.1)	0.28
Inflammation			
Median peak C-reactive protein level during ICU stay (interquartile range) — mg/liter	190.6 (100.8–263.2)	159.7 (84.3–243.5)	<0.001
Mechanical ventilation			
Median duration (interquartile range) — days	2 (1–5)	2 (1–5)	0.02
Duration >2 days — no. (%)	846 (36.3)	930 (40.2)	0.006
Hazard ratio (95% CI) for time to definitive weaning from ventilation	1.06 (0.99–1.12)		0.07
Tracheostomy — no. (%)	134 (5.8)	162 (7.0)	0.08

Table 2. (Continued.)

Variable	Late-Initiation Group (N = 2328)	Early-Initiation Group (N = 2312)	P Value
Kidney failure			
Modified RIFLE category — no. (%)¶	104 (4.6)	131 (5.8)	0.06
Renal-replacement therapy — no. (%)	201 (8.6)	205 (8.9)	0.77
Median duration of renal-replacement therapy (interquartile range) — days	7 (3–16)	10 (5–23)	0.008
Duration of hospital stay			
Median (interquartile range) — days	14 (9–27)	16 (9–29)	0.004
Duration >15 days — no. (%)	1060 (45.5)	1159 (50.1)	0.001
Hazard ratio (95% CI) for time to discharge alive from hospital	1.06 (1.00–1.13)		0.04
Functional status at hospital discharge			
Distance on 6-min walk test			
No. of patients evaluated	624	603	
Distance (interquartile range) — m	277 (210–345)	283 (205–336)	0.57
Activities of daily living			
No. of patients evaluated	1060	996	
Independent in all activities — no. (%)	779 (73.5)	752 (75.5)	0.31
Mean total incremental health care cost (interquartile range) — €	16,863 (8,793–17,774)	17,973 (8,749–18,677)	0.04

8. Conclusiones

1. Las evaluaciones económicas ayudan a realizar elecciones racionales entre alternativas que influyen en la salud y en los recursos
2. Las fases de una evaluación económica son:
 - Formulación de la cuestión objeto de análisis (incluir perspectiva y población)
 - Selección y especificación de la opciones a evaluar
 - Medición y valoración de los efectos sobre la salud y costes
 - Ajustes temporales
 - Resultados: basales/medios y análisis de sensibilidad
3. Aplicación en la práctica
 - evaluar críticamente lo publicado, adaptarlo si es posible, si no hacer comparador: No siempre EC frente al adecuado. Valorar comparación indirecta. Puede haber más de un comparador
 - Medidas de efectividad: Pocas veces finales (supervivencia, AVAC)
 $(CA-CB)/(EA-EB)$ = coste por año de vida ganado
Las medidas intermedias
 - sirven si relacionadas con medida final
 - más difícil comparar coste-efectividad incremental
 - si varias importantes valorarlas $NNT \times (CA-CB)$ = coste por unidad de beneficio adicional
 - Subgrupos o condiciones de uso: se pueden identificar
 - Análisis de sensibilidad: si no se puede hacer, explicar como afecta a la decisión.
 - Impacto presupuestario