

# Análisis coste-efectividad de tiotropio frente a ipratropio y salmeterol en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

H Martínez Sanz<sup>a</sup>, MT Pérez Maroto<sup>b</sup>

Especialistas en Farmacia Hospitalaria. <sup>a</sup>Farmacéutica de Atención Primaria. Gerencia de Atención Primaria Área 2. Madrid.

<sup>b</sup>Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid

## Resumen

**Objetivo:** El bromuro de tiotropio es un nuevo anticolinérgico de larga duración que ha demostrado una eficacia ligeramente superior a ipratropio y salmeterol en el tratamiento de pacientes con EPOC moderada-grave. El objetivo de este estudio es analizar el coste-efectividad de tiotropio en comparación con ipratropio y salmeterol en el tratamiento de la EPOC.

**Material y métodos:** Se realiza una evaluación coste-efectividad retrospectiva, mediante dos análisis de decisión: modelo 1 (tiotropio 18 µg/24 h frente a ipratropio 40 µg/6 h) y modelo 2 (tiotropio 18 µg/24 h frente a salmeterol 50 µg/12 h), con un horizonte temporal de 1 año. A partir de 4 ensayos clínicos se toman los datos de efectividad: número y duración de las exacerbaciones, número y duración de los ingresos, uso de salbutamol de rescate, efectos adversos y calidad de vida. En el análisis se incluyeron los costes directos sanitarios del tratamiento estable, del tratamiento de la exacerbación y de la utilización de recursos sanitarios. Como variables de eficiencia se calcularon los ratios medios y ratios incrementales coste-efectividad, definido como el coste por exacerbación evitada, y coste-utilidad, definido como coste por paciente con una mejora relevante en la calidad de vida medida con el St. George's Respiratory Questionary. Se comprobó la robustez de los resultados mediante análisis de decisión univariante y bivariante.

**Resultados:** La efectividad y utilidad de tiotropio resultaron superiores a las de los controles. Sin embargo, los costes anuales asociados al tratamiento de la EPOC fueron superiores con tiotropio, lo que originó un coste-efectividad favorable a ipratropio y salmeterol. El coste-efectividad incremental de tiotropio ascendió a 3.522,91 € por exacerbación adicional evitada frente a ipratropio y a 7.097,05 € frente a salmeterol. Tiotropio fue más coste-útil en comparación con ipratropio, pero no frente a salmeterol. En el análisis de sensibilidad, la reducción del coste de tiotropio podría invertir el sentido del análisis de coste-efectividad. Al introducir en el análisis las tasas de cumplimiento según la frecuencia de administración, tiotropio pasaría a ser más coste-efectivo que los controles.

**Conclusiones.** El bromuro de tiotropio es menos coste-efectivo que los fármacos de elección actualmente disponibles en el tratamiento de la EPOC. Sus ventajas en términos de función pulmonar y calidad de vida no justifican los costes asociados, a menos que se reduzca su coste de adquisición, o se demuestre una mayor adherencia terapéutica en estudios de cumplimiento.

**Palabras clave:** tiotropio, ipratropio, salmeterol, coste-efectividad, coste-utilidad, análisis de decisión.

## Summary

**Objective:** Tiotropium bromide is a new anticholinergic drug with a long duration of action that has been shown to be slightly better than ipratropium and salmeterol in the treatment of patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The objective of this study was to analyze the cost-effectiveness of tiotropium, comparing it with that of ipratropium and salmeterol in the treatment of COPD.

**Material and methods:** A retrospective cost-effectiveness evaluation was carried out using two decision analysis approaches: model 1, tiotropium (18 µg/24 hours) versus ipratropium (40 µg/6 hours), and model 2, tiotropium (18 µg/24 hours) versus salmeterol (50 µg/12 hours). The time horizon was one year. The effectiveness data, collected from four clinical trials, were: number and duration of exacerbations, number and duration of hospital stays, use of salbutamol as rescue therapy, adverse effects and quality of life. The analysis included the direct health care costs associated with the treatment of the stable patient, with the treatment of exacerbation and with the use of health care resources. As efficacy variables, we calculated the mean ratios, the incremental cost-effectiveness ratio, defined as the cost per exacerbation prevented, and the cost-utility ratio, defined as the cost per patient presenting relevant improvement in quality of life, measured according to the St. George's Respiratory Questionnaire. The robustness of the results was established by means of univariate and bivariate decision analysis.

**Results:** The effectiveness and utility of tiotropium were greater than those of the controls. However, the annual costs associated with administering tiotropium to treat COPD were higher, making the cost-effectiveness of ipratropium and salmeterol more favorable. The incremental cost-effectiveness of tiotropium was 3,522.91 € per additional exacerbation prevented versus ipratropium and 7,097.05 € versus salmeterol. Tiotropium presented a greater cost-utility than ipratropium, but not when compared with salmeterol. Sensitivity analysis showed that a reduction in the cost of tiotropium could reverse the results of the cost-effectiveness analysis. The introduction in the analysis of the rates of compliance according to the frequency of administration would make tiotropium more cost-effective than the controls.

**Conclusions:** Tiotropium bromide is less cost-effective than the currently available drugs of choice for the treatment of COPD. Its advantages in terms of lung function and quality of life do not justify the associated costs, unless its purchase price is reduced or compliance studies show a greater therapeutic adherence.

**Key words:** tiotropium, ipratropium, salmeterol, cost-effectiveness, cost-utility, decision analysis.

## Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados. Representa la cuarta causa de mortalidad, precedida sólo por el cáncer, la enfermedad cardiovascular y la cerebrovascular<sup>1</sup>. Se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo, causada principalmente por una reacción inflamatoria al humo del tabaco<sup>1</sup>. En España, la prevalencia es del 9,1% entre los 40 y 69 años<sup>2</sup>, y se estima que el número de personas afectadas asciende, aproximadamente, a 1,5 millones<sup>3</sup>. Su impacto socioeconómico es, por tanto, muy elevado, suponiendo un coste total anual de más de 800 millones de euros (equivalente al 2% del presupuesto sanitario y al 0,25% del PIB)<sup>3</sup>. La contribución del tratamiento farmacológico en fase estable al coste total de la EPOC asciende a un 24%<sup>4</sup>, por lo que el uso de fármacos más coste-efectivos podría reducir la carga económica de la enfermedad.

Las guías de práctica clínica actuales recomiendan el uso de broncodilatadores inhalados de corta duración en el tratamiento inicial de la EPOC<sup>1,5-7</sup>. En la enfermedad moderada-grave<sup>1,5</sup> o sintomática a pesar del uso de broncodilatadores de corta duración<sup>6,7</sup>, deben utilizarse broncodilatadores de acción prolongada. El bromuro de ipratropio, un anticolinérgico de corta duración, es el fármaco de primera línea en el tratamiento de la EPOC por su eficacia<sup>8-10</sup> y su eficiencia<sup>11-13</sup>, tanto solo como combinado con salbutamol. El salmeterol es el  $\beta_2$ -agonista de acción prolongada más utilizado en el segundo escalón por su mayor evidencia<sup>14-18</sup>, aunque se asocia a mayor coste que ipratropio<sup>11</sup>.

El bromuro de tiotropio es un nuevo anticolinérgico de larga duración que ha demostrado una eficacia mayor que placebo<sup>19</sup> y ligeramente superior a ipratropio<sup>20</sup> y salmeterol<sup>21,22</sup> en el tratamiento de pacientes con EPOC moderada-grave estable. No obstante, un estudio farmacoeconómico reciente concluyó que la mejora de los resultados en salud de tiotropio respecto a ipratropio supone un incremento en los costes sanitarios<sup>23</sup>. Basándose en estos datos, los últimos consensos lo introducen como un broncodilatador de larga duración más en el tratamiento de la EPOC moderada-grave, aunque recomiendan la elección del fármaco en función de la respuesta, efectos adversos, preferencias del paciente y coste<sup>5-7</sup>.

Pese a su corta experiencia terapéutica, tiotropio se ha introducido rápidamente en el mercado, desplazando incluso a ipratropio y salmeterol. En la Comunidad de Madrid, el número de DDD/día ha aumentado un 18% desde enero de 2003 hasta julio de 2004, mientras que para ipratropio y salmeterol ha disminuido un 36% y un 46%, respectivamente<sup>24</sup>. Este efecto de sustitución se basa, principalmente, en que su administración una vez al día podría facilitar el cumplimiento terapéutico, que suele ser bajo en enfermedades respiratorias<sup>25-27</sup>. Sin embargo, hasta la fecha no se han publicado estu-

dios que justifiquen este aumento de consumo con una mayor eficiencia y adherencia al tratamiento.

El objetivo de este trabajo es realizar un análisis de coste-efectividad de tiotropio en comparación con ipratropio y con salmeterol para dilucidar si sus ventajas en resultados en salud y calidad de vida justifican los costes asociados y el efecto de sustitución que se está produciendo en el mercado.

## Material y métodos

### Diseño

Se trata de un análisis coste-efectividad retrospectivo, adoptando la perspectiva del proveedor de servicios sanitarios. Se realizan dos análisis de decisión en el tratamiento de pacientes con EPOC moderada-grave, con un horizonte temporal de 1 año:

–**Modelo 1:** tiotropio 18  $\mu\text{g}/24$  h vía inhalatoria mediante inhalador en polvo seco (DPI), frente a ipratropio 40  $\mu\text{g}/6$  h vía inhalatoria mediante inhalador presurizado (MDI).

–**Modelo 2:** tiotropio 18  $\mu\text{g}/24$  h vía inhalatoria mediante DPI, frente a salmeterol 50  $\mu\text{g}/12$  h vía inhalatoria mediante MDI.

No se analizan los tres fármacos en un solo árbol de decisión porque los datos de eficacia de tiotropio frente a ipratropio no son equiparables con los de tiotropio frente a salmeterol, posiblemente debido a que los estudios con ipratropio duraron 1 año y con salmeterol sólo 6 meses<sup>20,22</sup>.

### Datos de efectividad

Los datos de efectividad se tomaron de 4 ensayos clínicos: dos de ellos evaluaron la eficacia de tiotropio frente a ipratropio<sup>20</sup> y otros dos frente a salmeterol<sup>22</sup>.

En el artículo de Vincken<sup>20</sup> se publican los resultados conjuntos de dos estudios que comparaban la eficacia de tiotropio 18  $\mu\text{g}$  al día mediante HandiHaler (DPI) con ipratropio 40  $\mu\text{g}$  4 veces al día en MDI durante 1 año. Se incluyeron un total de 535 pacientes con EPOC moderada-grave ( $\text{FEV}_1 \leq 65\%$  previsto,  $\text{FVC} \leq 70\%$ ), mayores de 40 años y fumadores de 10 o más paquetes-años. Brusasco<sup>22</sup> analiza los resultados combinados de otros dos estudios que evaluaban la eficacia de tiotropio 18  $\mu\text{g}$  al día en DPI frente a salmeterol 50  $\mu\text{g}$  2 veces al día en MDI y placebo durante 6 meses. Se aleatorizaron 1.207 pacientes en total, con unos criterios de inclusión similares a los estudios frente a ipratropio. Todos los ensayos midieron como variable primaria la función pulmonar (parámetros espirométricos), y como variables secundarias la disnea (escala TDI), la calidad de vida mediante el St. George's Respiratory Questionary (SGRQ), el número de exacerbaciones, el de hospitalizaciones y el uso de salbutamol de rescate.

Comparado con ipratropio, tiotropio mejoró significativamente la función pulmonar, la disnea y la calidad de vida, redujo el número de exacerbaciones y el uso de salbutamol de rescate, pero no disminuyó el número

Tabla 1

## DATOS DE EFECTIVIDAD INTRODUCIDOS EN LOS MODELOS DE DECISIÓN

	Modelo 1		Modelo 2	
	Tiotropio	Ipratropio	Tiotropio	Salmeterol
Exacerbaciones (%)	35	46	32	35
Duración de la exacerbación (días)	14,8	18,4	16,1	19,6
Ingresos por exacerbación (%)	20,9	25,4	9,4	14,3
Duración del ingreso (días)	14,2	13,3	9,8	6,7
Uso de salbutamol de rescate (nº inhalaciones/año)	605	714	438	442
Efectos adversos (%)	12,1	6,1	8,2	1,7
Calidad de vida (% pacientes con mejora. 4 unid. SGRQ)	52	35	48	43

Datos adaptados de Vincken<sup>20</sup> y Brusasco<sup>22</sup>.

de hospitalizaciones<sup>20</sup>. Frente a salmeterol, se observaron tendencias a mejorar todas las variables con tiotropio, pero sólo hubo diferencias significativas en la función pulmonar<sup>22</sup>.

Los datos tomados de estos estudios para incluir en los modelos de decisión se muestran en la tabla 1. Se incluyeron los siguientes parámetros:

- **Exacerbaciones.** En los estudios se definieron como un complejo de síntomas respiratorios (aparición o aumento de la tos, el esputo o la disnea) durante al menos 3 días. Se tomó la proporción de pacientes con al menos una exacerbación<sup>20,22</sup>.

- **Duración de la exacerbación.** Dado que en los artículos no se informa de la duración media de las exacerbaciones, se calculó dividiendo el número de días de exacerbación por paciente y año entre el número de exacerbaciones por paciente y año<sup>20,22</sup>.

- **Ingresos por exacerbación.** A partir del porcentaje de pacientes con una o más hospitalizaciones por exacerbaciones de la EPOC, se calculó la proporción de pacientes con exacerbación que fueron hospitalizados<sup>20,22</sup>.

- **Duración del ingreso.** Se calculó del mismo modo que la duración de las exacerbaciones.

- **Uso de salbutamol de rescate.** Los estudios de Vincken y Brusasco no publicaron el número de inhalaciones por paciente y año. Para el modelo 1, los datos se tomaron de un estudio farmacoeconómico basado en los ensayos de Vincken<sup>23</sup>. Para el modelo 2 se utilizaron los datos de uno de los ensayos incluidos en el análisis de Brusasco publicado por Donohue<sup>21</sup>.

- **Efectos adversos.** En los modelos de decisión se incluye la frecuencia de aparición de sequedad de boca, que fue el único efecto adverso en el que hubo diferencias significativas en los ensayos clínicos<sup>20,22</sup>. En todos los casos la incidencia fue superior con tiotropio, y sólo dio lugar a la suspensión del tratamiento en 1 paciente<sup>22</sup>.

- **Calidad de vida.** La calidad de vida relacionada con la salud se midió mediante el instrumento SRGQ, un cuestionario específico de enfermedad que contiene tres subescalas (síntomas, actividad e impacto). En el análisis se incluyó el porcentaje de pacientes con una mejoría de al menos 4 unidades en la puntuación total del SGRQ, que es la mínima diferencia considerada de importancia clínica<sup>20,22,28</sup>.

#### Datos de costes

En los modelos de decisión se incluyeron los costes directos sanitarios del tratamiento estable, del tratamiento de la exacerbación y de la utilización de recursos sanitarios. No fue necesario hacer ningún ajuste temporal porque el análisis se realizó a 1 año.

Para el cálculo del coste del **tratamiento estable** se tuvieron en cuenta (tabla 2):

- Fármacos a estudio: coste anual del tratamiento con tiotropio, ipratropio o salmeterol a las dosis previamente descritas.

- Salbutamol de rescate: coste del número de inhalaciones anuales realizadas con cada fármaco según los ensayos clínicos (tabla 1).

- Corticoides inhalados: recomendados en pacientes con EPOC moderada-grave<sup>1,5-7</sup>, que son los incluidos en los estudios. Se calculó el coste anual de budesonida 400 µg/12 h en MDI.

- Aunque en el estudio de Vincken no se permitía el uso de β-agonistas distintos de salbutamol, se consideró importante incluir el salmeterol a dosis de 50 µg/12 h en el modelo 1 siguiendo las recomendaciones del tratamiento de la EPOC moderada-grave<sup>1,5-7</sup>.

- En el modelo 2 se incluyó el uso de ipratropio 40 µg/6 h, según recomiendan los consensos<sup>1,5-7</sup>.

- No se incluyó el coste de la oxigenoterapia crónica por ser un criterio de exclusión en los ensayos clínicos<sup>20,22</sup>.

Tabla II

## COSTE (€) DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ESTABLE Y EN LAS EXACERBACIONES

Medicamento	Modelo 1		Modelo 2	
	Tiotropio	Ipratropio	Tiotropio	Salmeterol
<b>Tratamiento estable<sup>1</sup></b>				
Fármaco a estudio (tiotropio, ipratropio o salmeterol)	698,85	110,67	698,85	469,27
Salbutamol de rescate	15,22	17,96	11,02	11,12
Ipratropio	—	—	110,67	110,67
Salmeterol	469,27	469,27	—	—
Budesonida	223,67	223,67	223,67	223,67
<b>Tratamiento exacerbación</b>				
Salbutamol <sup>2</sup>	8,39	7,40	6,48	7,89
Ipratropio <sup>2</sup>	—	5,58	4,88	5,94
Prednisona <sup>3</sup>	3,27	3,27	3,27	3,27
Amoxicilina/ác. clavulánico <sup>3</sup>	10,24	10,24	10,24	10,24

<sup>1</sup>Coste anual. <sup>2</sup>Coste de la duración de la exacerbación. <sup>3</sup>Coste de un ciclo de 10 días.

El coste del **tratamiento de las exacerbaciones** sólo se tuvo en cuenta cuando se manejaban de forma ambulatoria, pues dicho coste ya viene incluido en el coste del ingreso hospitalario. Según recomiendan los consensos para el tratamiento de las exacerbaciones en pacientes con EPOC moderada-grave<sup>1,5-7</sup> se incluyeron (tabla 2):

–Aumento de la dosis de broncodilatadores: se multiplicó el coste diario de salbutamol 0,4 mg/6 h e ipratropio 80 µg/6 h (ambos en MDI) por el número de días que duró la exacerbación en cada caso. En la rama de tiotropio del modelo 1, al no estar permitido el uso de ipratropio en el ensayo clínico, se calculó una dosis de salbutamol de 0,4 mg/4 h.

–Corticosteroides orales: prednisona 40 mg/día durante 10 días.

–Antibióticos: al desconocer el número de pacientes que cumplieron los criterios de antibioterapia (aumento del volumen y purulencia del esputo) en los ensayos clínicos, se añade un ciclo de amoxicilina/ácido clavulánico 500/125 mg/8 h vía oral durante 10 días a todos los pacientes con exacerbación.

–No se incluye el coste de la oxigenoterapia ni de los broncodilatadores en nebulización porque no se suelen utilizar en el tratamiento ambulatorio de las exacerbaciones y por desconocer su consumo en los ensayos clínicos.

Para el cálculo del coste de los fármacos se seleccionó la especialidad farmacéutica más consumida en la Comunidad de Madrid<sup>24</sup> a PVP de 2004<sup>29</sup>.

El coste de los **recursos sanitarios** se calculó a partir de varios estudios farmacoeconómicos sobre la EPOC realizados en nuestro país<sup>3,4,30,31</sup>. Los costes publicados en dichos estudios fueron actualizados al año 2004 mediante el índice de precios de consumo<sup>32</sup>, calculando después el coste medio (tabla 3). En este apartado se incluyeron:

–Ingreso hospitalario: el coste por estancia se multiplicó por el número de días de hospitalización en cada caso.

–Visitas programadas: según recomienda la SEPAR<sup>1</sup>, en la EPOC moderada-grave se debe realizar anualmente una visita al médico de familia y otra al neumólogo.

–Visitas no programadas: en caso de exacerbación sin ingreso, se asumió que la mitad de los pacientes acudían al médico de familia y la otra mitad al Servicio de Urgencias del hospital. También se consideró una visita no programada al médico de familia en caso de reacción adversa (sequedad de boca) en pacientes ambulatorios.

–Pruebas complementarias: sólo se tuvieron en cuenta en las exacerbaciones tratadas de forma ambulatoria, ya que el coste de aquéllas está incluido en el coste de la hospitalización. Según las recomendaciones<sup>5</sup>, en caso de exacerbación se debe realizar una espirometría, una gasometría arterial, una radiografía de tórax, un electrocardiograma y una analítica en sangre (hematología y bioquímica). También se añadió una espirometría anual sistemática, de acuerdo con las recomendaciones de la SEPAR<sup>1</sup>.

Tabla III

## COSTES UNITARIOS DE LOS RECURSOS SANITARIOS DIRECTOS

Recurso sanitario	Coste (€)
Estancia hospitalaria por reagudización de EPOC	355,85
Visita médico de familia	9,49
Visita neumólogo	52,59
Visita Urgencias hospitalarias	108,58
Espirometría	38,75
Gasometría arterial	20,40
Radiografía tórax	17,62
Electrocardiograma	21,48
Analítica en sangre	17,14

Costes tomados y actualizados de Izquierdo<sup>3</sup>, Masa<sup>4</sup>, Miravittles<sup>30</sup> y DAFNE<sup>31</sup>.

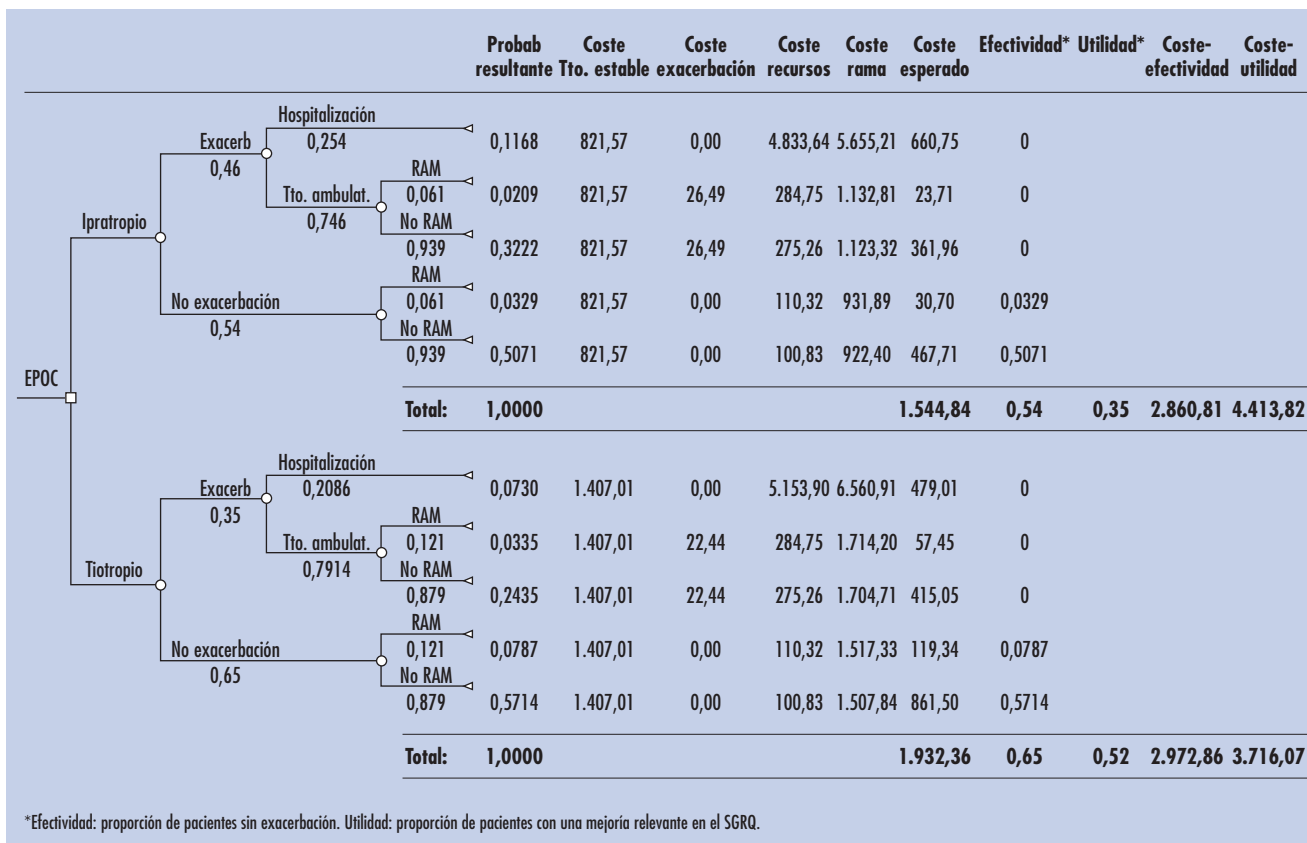


Figura 1. Árbol de decisión y costes de tiotropio frente a ipratropio (modelo 1)

**Ratios coste-efectividad y coste-utilidad**

Como variables de eficiencia, se calcularon los ratios medios y ratios incrementales siguientes:

–Coste-efectividad: coste por exacerbación evitada, dividiendo el coste esperado entre la proporción de pacientes sin exacerbación.

–Coste-utilidad: coste por paciente con una mejoría relevante en la calidad de vida medida con el SGRQ, dividiendo el coste esperado entre la proporción de pacientes con un incremento de al menos 4 unidades en el SGRQ.

**Análisis de sensibilidad**

Se realizó un análisis de sensibilidad univariante para comprobar la robustez de los resultados de los dos modelos, variando los parámetros: coste anual de tiotropio, coste anual de ipratropio en el modelo 1 y de salmeterol en el modelo 2, y coste de la estancia hospitalaria.

Sabiendo que el cumplimiento terapéutico suele ser bajo en enfermedades respiratorias, y que además depende de la frecuencia de administración<sup>25-27</sup>, se analizó cómo influiría la adherencia terapéutica en el sentido del análisis, utilizando los datos publicados en la bibliografía<sup>25</sup>: administración 1 vez al día (tiotropio), 79% (rango 35-97%); 2 veces al día (salmeterol), 69% (38-90%); y 4 veces al día (ipratropio), 51% (33-81%). Para ello se multiplicó la efectividad por la tasa de cumplimiento y se volvió a calcular el ratio coste-efectividad. Se realizó un

análisis de sensibilidad bivalente modificando el cumplimiento de los dos fármacos incluidos en cada modelo.

Por último, en el modelo 1 se estudió cómo influiría en el análisis la eliminación del coste de salmeterol, puesto que no se permitía su uso en el estudio de Vinken<sup>20</sup>.

**Resultados**

**Modelo 1**

En la figura 1 se muestran los resultados del análisis de decisión de tiotropio frente a ipratropio. Los costes anuales asociados al tratamiento de la EPOC con tiotropio fueron superiores a los del tratamiento con ipratropio (1.932,36 vs 1.544,84 €).

La efectividad, medida como proporción de pacientes sin exacerbación, fue mayor en la rama de tiotropio que en la de ipratropio (65 vs 54%, p=0,014)<sup>20</sup>. El coste-efectividad así obtenido fue favorable a ipratropio, resultando un coste-efectividad incremental de 3.522,91 € por exacerbación adicional evitada con tiotropio (tabla 4).

La calidad de vida según el porcentaje de pacientes con una mejoría relevante en el SGRQ fue superior con tiotropio (52 vs 35%, p=0,001)<sup>20</sup>. Esto dio lugar a un menor ratio coste-utilidad para tiotropio, con un coste-utilidad incremental de 2.279,53 € por paciente adicional con una mejoría significativa en el SGRQ tratado con tiotropio.

Tabla IV

RESULTADOS DE LOS ANÁLISIS DE COSTE-EFECTIVIDAD Y COSTE-UTILIDAD

	Modelo 1		Modelo 2	
	Tiotropio	lpratropio	Tiotropio	Salmeterol
Coste esperado (€)	1.932,36	1.544,84	1.308,47	1.095,56
Efectividad <sup>1</sup>	0,65	0,54	0,68	0,65
Utilidad <sup>2</sup>	0,52	0,35	0,489	0,432
Coste-efectividad (C/E)	2.972,86	2.860,81	1.924,23	1.685,48
Coste-utilidad (C/U)	3.716,07	4.413,82	2.675,81	2.536,02
C/E incremental	3.522,91		7.097,05	
C/U incremental	2.279,53		3.735,29	

<sup>1</sup>Proporción de pacientes sin exacerbación. <sup>2</sup>Proporción de pacientes con una mejoría significativa en el SGRQ (Saint George's Respiratory Questionary).

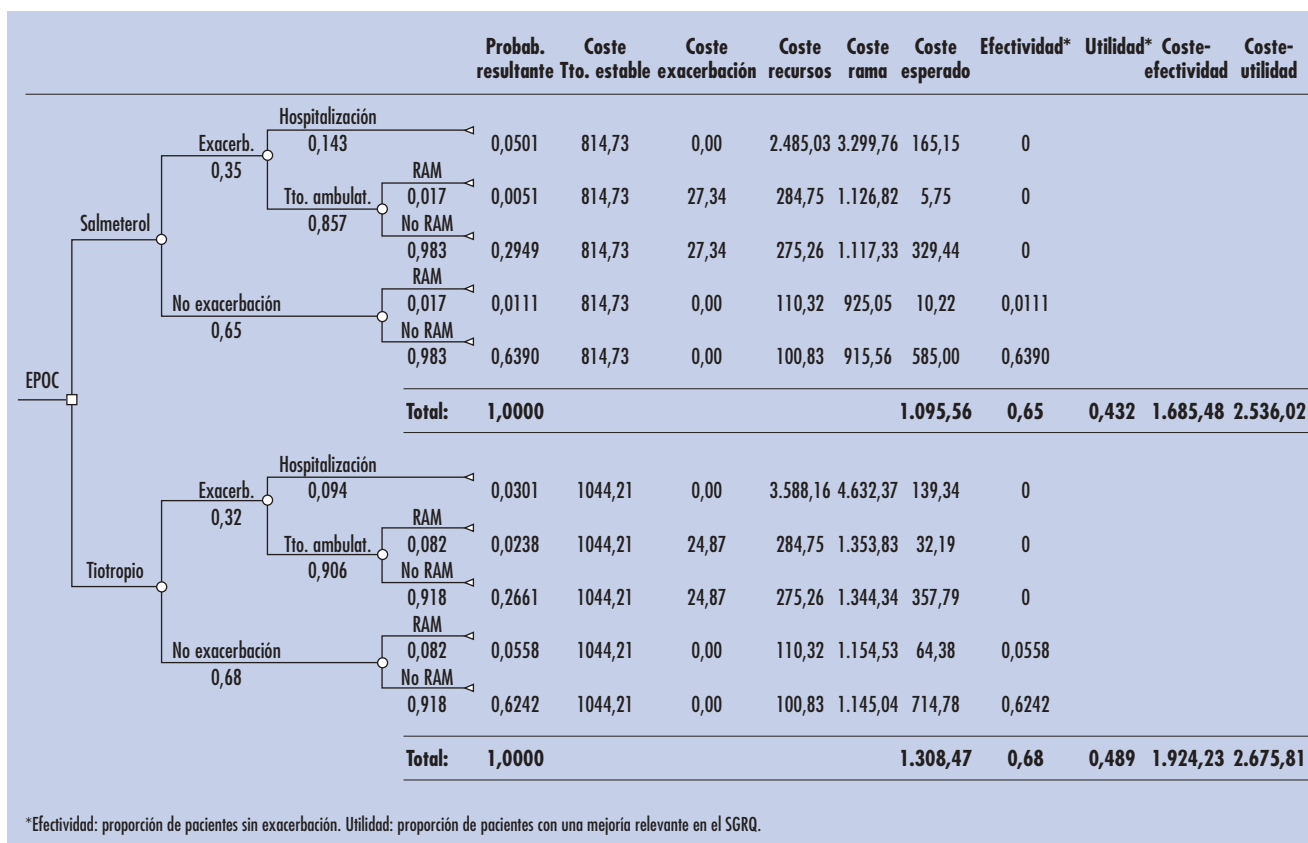


Figura 2. Árbol de decisión y costes de tiotropio frente a salmeterol (modelo 2)

Modelo 2

En la figura 2 se muestran los resultados del análisis de decisión de tiotropio frente a salmeterol. Al igual que en el modelo 1, los costes anuales asociados al tratamiento de la EPOC con tiotropio fueron superiores a los del tratamiento con salmeterol (1.308,47 vs 1.095,56 €).

La proporción de pacientes sin exacerbación fue mayor en la rama de tiotropio que en la de salmeterol

(68 vs 65%, p>0,05)<sup>22</sup>. Salmeterol fue más coste-efectivo que tiotropio, con un coste-efectividad incremental de 7.097,05 € por exacerbación adicional evitada (tabla 4).

La calidad de vida fue superior con tiotropio (48,9 vs 43,2%, p>0,05)<sup>22</sup>, pero salmeterol fue más coste-útil. El coste-utilidad incremental fue de 3.735,29 € por paciente adicional con una mejoría relevante en el SGRQ tratado con tiotropio.

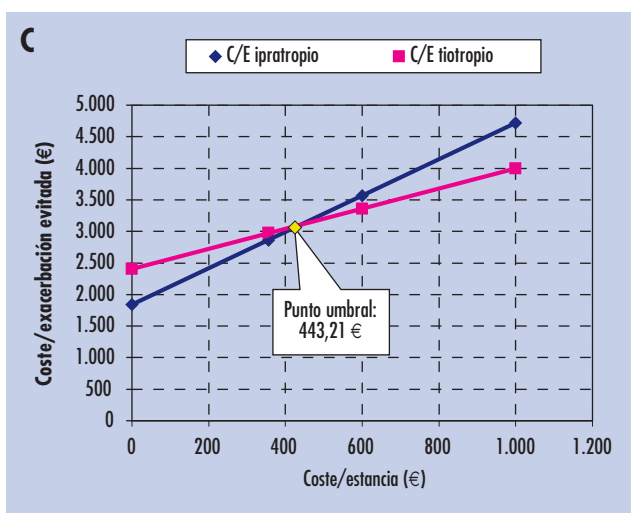
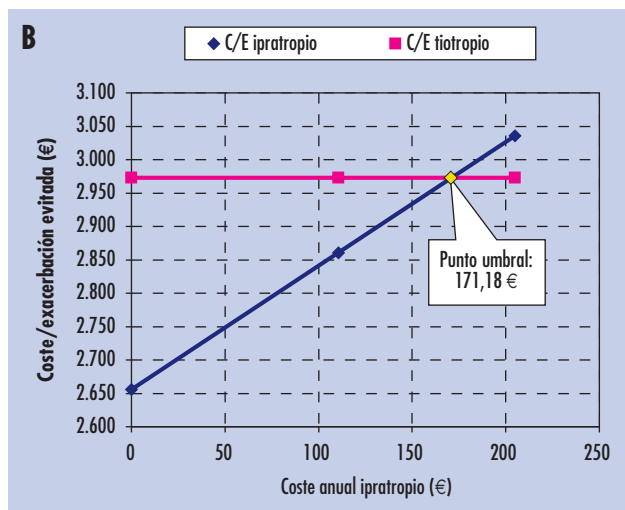
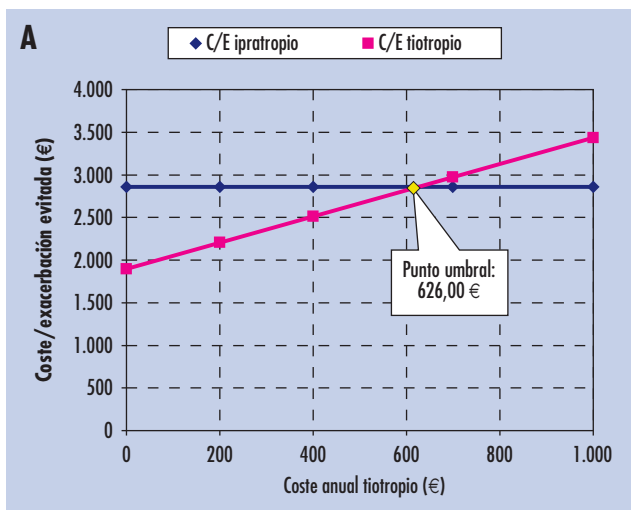


Figura 3. Análisis de sensibilidad univariante en el modelo 1. 3a. Coste anual de tiotropio. 3b. Coste anual de ipratropio. 3c. Coste por estancia hospitalaria. C/E= ratio coste-efectividad.

### Análisis de sensibilidad

Los resultados de los análisis de sensibilidad univariantes realizados en el **modelo 1** se muestran en la figura 3:

–La reducción del coste de tiotropio modificó el sentido del análisis, de modo que un coste anual por debajo de 626 € haría que tiotropio fuese más coste-efectivo (figura 3a).

–El coste de ipratropio también influye en el resultado, con un punto umbral de 171,18 €, donde tiotropio resultaría más coste-efectivo (figura 3b).

–Un aumento del coste de la estancia hospitalaria también invierte el sentido del análisis, con un punto umbral de 443,21 € por encima del cual el coste-efectividad sería favorable a tiotropio (figura 3c).

En la figura 4 se detallan los análisis de sensibilidad del **modelo 2**:

–La reducción del coste anual de tiotropio por debajo de 536,52 € cambia el sentido del análisis a favor de tiotropio (figura 4a).

–El coste de salmeterol debería superar los 624,42 € anuales para que tiotropio fuese más coste-efectivo (figura 4b).

–El coste de la hospitalización no influye en la robustez de los resultados (figura 4c).

Los resultados del análisis de sensibilidad bivalente sobre el cumplimiento terapéutico se muestran en la figura 5. En el modelo 1, cuando el cumplimiento de tiotropio y salmeterol es máximo (100%), ipratropio es más coste-efectivo; para un cumplimiento medio según la bibliografía (tiotropio 79%, ipratropio 51%), se modifica el sentido del análisis a favor de tiotropio; y para un cumplimiento mínimo (tiotropio 35%, ipratropio 33%), ipratropio se mantiene como el más coste-efectivo (figura 5a). En el modelo 2, salmeterol es más coste-efectivo cuando el cumplimiento es máximo (100%) y mínimo (tiotropio 35%, salmeterol 38%), mientras que el sentido cambia para un cumplimiento medio (tiotropio 79%, salmeterol 69%) (figura 5b).

En el modelo 1, la eliminación del análisis del coste de salmeterol no modificó el sentido del análisis de coste-efectividad, ni de coste-utilidad.

### Discusión

En este trabajo se analiza el coste-efectividad de tiotropio mediante dos análisis de decisión: uno frente a ipratropio y otro frente a salmeterol. En ambos modelos tiotropio resultó más efectivo pero también más costoso que los fármacos de referencia, lo que da lugar a un menor coste-efectividad de este nuevo fármaco.

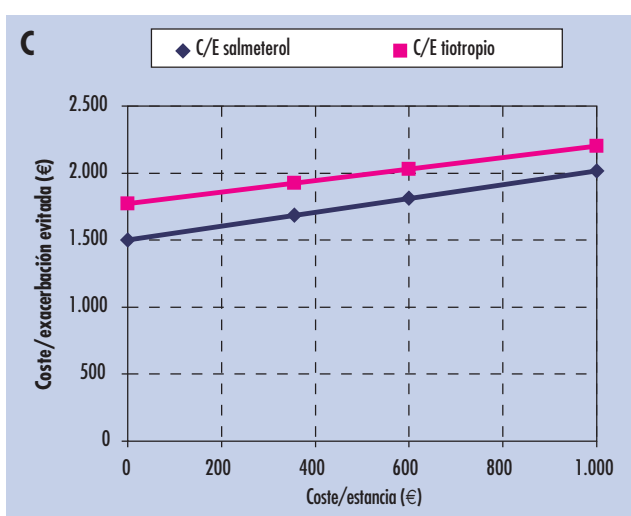
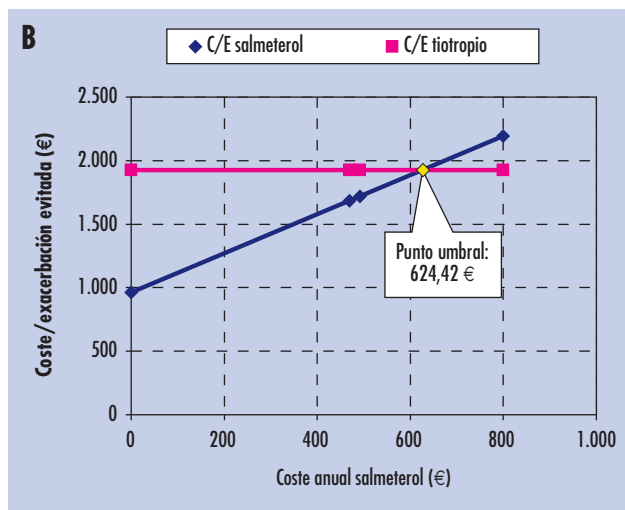
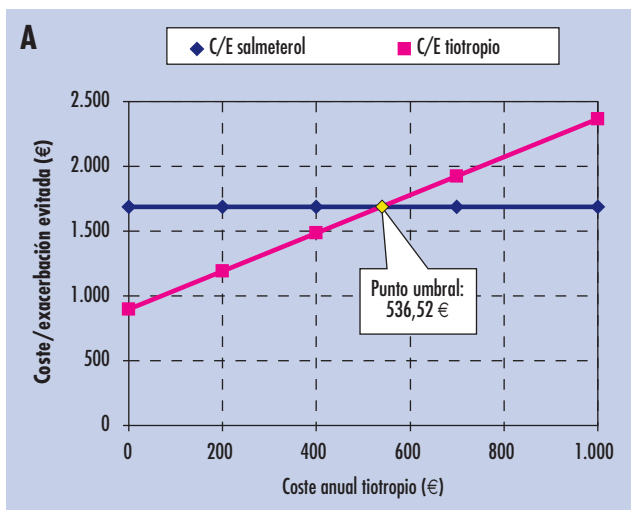


Figura 4. Análisis de sensibilidad univariante en el modelo 2. 4a. Coste anual de tiotropio. 4b. Coste anual de salmeterol. 4c. Coste por estancia hospitalaria. C/E= ratio coste-efectividad.

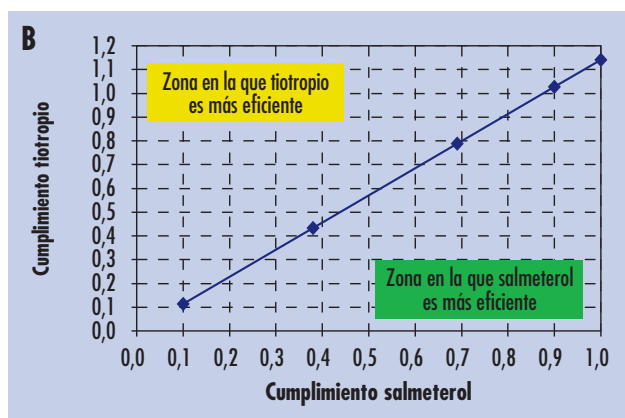
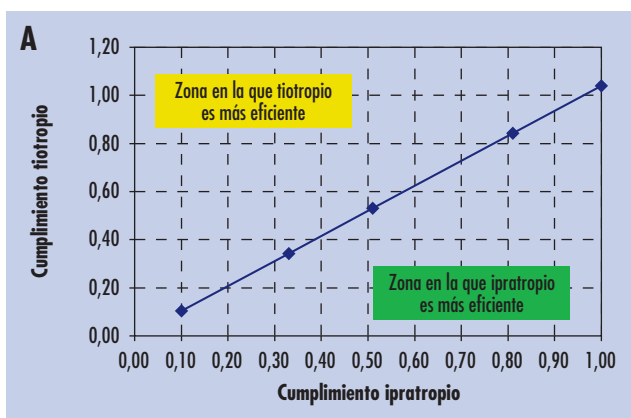


Figura 5. Análisis de sensibilidad bivariante, según el cumplimiento terapéutico. 5a. Modelo 1: tiotropio vs ipratropio. 5b. Modelo 2: tiotropio vs salmeterol.

El coste-efectividad incremental sería de 3.523 € por exacerbación adicional evitada con tiotropio frente a ipratropio, y de 7.097 € frente a salmeterol.

Tiotropio fue más útil que ipratropio y salmeterol en términos de calidad de vida relacionada con la salud medida a través de un cuestionario específico (SGRQ). En el análisis de coste-utilidad, tiotropio fue más coste-útil comparado con ipratropio, mientras que no fue así frente a salmeterol.

Se decidió no analizar los tres fármacos en un solo árbol de decisión porque los datos de tiotropio a introducir en el modelo (porcentaje y duración de las exacerbaciones, porcentaje y duración del ingreso, efectos adversos, calidad de vida...) eran diferentes en los ensayos frente a ipratropio que frente a salmeterol<sup>20,22</sup>. Estas diferencias podrían deberse a la distinta duración de los estudios (ipratropio 1 año, salmeterol 6 meses); de hecho, se observa un mayor número de exa-

cerbaciones, ingresos, efectos adversos, uso de salbutamol de rescate y pacientes con mejoría en la calidad de vida en el estudio de tiotropio, de mayor duración (tabla 1). No obstante, en el análisis de tiotropio frente a salmeterol se extrapolan los resultados y los costes a un horizonte temporal de un año para poder comparar los dos modelos.

En ambos modelos tiotropio resultó más costoso que los fármacos de referencia, lo que origina su menor coste-efectividad. Estas diferencias de coste se deben, principalmente, al mayor coste del fármaco en estudio y al coste de la hospitalización, dos factores de gran peso en el coste directo de la EPOC. De hecho, otros estudios farmacoeconómicos realizados en nuestro país han estimado que la hospitalización supone un 41-50% y el tratamiento farmacológico, un 24-41% de los costes directos de la EPOC<sup>4,30,31</sup>.

El análisis de sensibilidad demostró que la reducción del coste anual de tiotropio por debajo de 626 € para ipratropio y 536 € para salmeterol podría invertir el resultado a favor del nuevo fármaco. Esto se conseguiría con una disminución del coste por envase actual (57,44 €) a 51,45 € en el primer caso y a 44,10 € en el segundo. Estos precios podrían alcanzarse si el laboratorio fabricante comercializase una nueva presentación que incluyese sólo las cápsulas para inhalación (sin el dispositivo HandiHaler) para continuación del tratamiento una vez adquirido el sistema de inhalación.

Aunque tiotropio originó menor tasa de ingresos por exacerbación, éstos fueron de menor duración con ipratropio y salmeterol, lo que probablemente explica los menores costes de hospitalización de éstos. En el análisis de sensibilidad se observa que el aumento del coste por estancia provocaría que tiotropio fuese más coste-efectivo que ipratropio, pero no influye en el análisis frente a salmeterol.

Diversos estudios han demostrado que los dispositivos de inhalación en MDI son tan efectivos como los DPI, aunque estos últimos son más caros y más fáciles de manejar, por eso se recomienda reservarlos para pacientes con dificultades en el manejo de los MDI a pesar de un entrenamiento adecuado<sup>5-7,33</sup>. Cuando en el análisis de sensibilidad se estudió cómo influía en los resultados el coste de los fármacos comparadores se comprobó que, de utilizarse ipratropio en DPI (204,89 €/año), tiotropio pasaría a ser más coste-efectivo. Sin embargo, el coste de salmeterol en DPI (491,17 €/año) es sólo ligeramente superior al dispositivo en MDI, por lo que no varía el resultado del análisis.

El cumplimiento terapéutico en enfermedades respiratorias suele ser bastante bajo<sup>25-27</sup>. Además, tiende a ser mayor en los ensayos clínicos que en la práctica clínica habitual. Por este motivo se corrigieron los datos de eficacia de los ensayos clínicos con el grado de cumplimiento terapéutico procedente de la bibliografía. Los resultados del análisis de sensibilidad mostraron que, para un cumplimiento medio según la frecuencia de administración, tiotropio administrado

1 vez al día pasaba a ser más coste-efectivo que ipratropio 4 veces al día y que salmeterol 2 veces al día. No obstante, este cálculo sólo constituye una aproximación que deberá confirmarse en verdaderos estudios de cumplimiento.

Todavía son escasos los estudios farmacoeconómicos realizados con tiotropio hasta el momento. Sólo hemos localizado dos estudios, realizados en el seno de los ensayos clínicos frente a ipratropio y placebo<sup>23,34</sup>. En el primero<sup>23</sup> encontraron que tiotropio se asociaba a mejores resultados en salud que ipratropio con un incremento del coste sanitario, igual que en nuestro estudio. En el segundo<sup>34</sup>, los pacientes que recibieron tiotropio tuvieron menos costes directos que los que recibieron placebo, hecho atribuible a la reducción de los costes de hospitalización (el análisis no incluyó el coste del tiotropio).

Si comparamos el coste esperado por paciente y año de nuestro estudio (rango: 1.095-1.932 €) con los costes de la EPOC de otros estudios realizados en nuestro país, podemos comprobar que es del orden de los costes directos calculados para la EPOC moderada-grave<sup>3,30,31</sup>. Quizás en nuestro análisis los costes son algo inferiores puesto que no incluye la oxigenoterapia.

Una de las limitaciones del estudio es que se realizó desde la perspectiva del proveedor sanitario, incluyendo sólo los costes directos. No obstante, la no inclusión de los costes indirectos probablemente tiene un impacto mínimo en los resultados del análisis, pues los costes directos suponen más del 90% del coste total sanitario<sup>3</sup>. De hecho, el estudio de Oostenbrink, realizado desde la perspectiva social, llega a las mismas conclusiones que nuestro análisis<sup>23</sup>.

La falta de datos en los ensayos clínicos de referencia nos ha hecho introducir en el análisis algunas aproximaciones que podrían limitar la validez del estudio. Por ejemplo, el estudio de Vincken<sup>20</sup> no permitía el uso de  $\beta_2$ -agonistas de larga duración, recomendados en el tratamiento de la EPOC moderada-grave<sup>1,5-7</sup>. Sin embargo, se decidió su inclusión en el análisis para que fuera más acorde a la práctica recomendada, y su eliminación en el análisis de sensibilidad no influyó en el sentido del análisis. Por otro lado, desconocemos el uso de otros tratamientos (ipratropio, salbutamol, budesonida) en el estudio de Brusasco<sup>22</sup>, pero también se incluyen en el análisis a dosis estándar de acuerdo con las recomendaciones. En lo que se refiere a la validez externa, algunas limitaciones podrían ser: la no inclusión de la oxigenoterapia, utilizada en la EPOC grave, y que fue un criterio de exclusión en los ensayos clínicos<sup>20,22</sup>; la utilización de antibioterapia en todas las exacerbaciones (recomendada sólo si aumenta el volumen y purulencia del esputo), por desconocer su uso en los ensayos; y el uso de dosis fijas de ipratropio 40  $\mu$ g/6 h, cuando en la EPOC grave se suele utilizar a dosis de 80  $\mu$ g/6-8 h. No obstante, es posible que todas estas estimaciones en el tratamiento farmacológico tengan escaso impacto en el coste total pues, como ya

hemos comentado anteriormente, es el coste de la hospitalización el que supone el mayor porcentaje de los costes directos de la EPOC<sup>3,4,30,31</sup>.

Dado que ninguno de los tratamientos es dominante, es decir, con mayor efectividad y menor coste que el comparador, la decisión de aceptar el nuevo fármaco dependerá de la disposición a pagar por la ganancia en salud. El financiador sanitario debería estar dispuesto a pagar 3.523 € por exacerbación adicional evitada con tiotropio frente a ipratropio, y 7.097 € frente a salmeterol. Por otro lado, debería aceptar un coste de 2.280 € por paciente adicional con una mejora relevante en el SGRQ frente a ipratropio, y de 3.735 € frente a salmeterol. Como no se ha consensuado un umbral de aceptabilidad para estos parámetros, la decisión de utilizar el nuevo medicamento se deberá valorar individualmente según la gravedad de la enfermedad, la edad del paciente, cuestiones éticas o de equidad, etc<sup>35</sup>.

En definitiva, podemos concluir de nuestro análisis que tiotropio es un nuevo anticolinérgico con una eficacia ligeramente superior a ipratropio y salmeterol, pero con un coste asociado bastante mayor, lo que hace que sea menos coste-efectivo. El análisis coste-utilidad resulta favorable al nuevo fármaco cuando se compara con ipratropio, pero no frente a salmeterol. Por tanto, las ventajas de tiotropio en términos de función pulmonar y calidad de vida posiblemente no justifican los costes asociados, a menos que se reduzca su elevado coste de adquisición, o se demuestre una mayor adherencia terapéutica en estudios de cumplimiento. Hasta entonces, el bromuro de ipratropio y el salmeterol deberían continuar siendo los fármacos de primera elección en el tratamiento de la EPOC. ■

## Bibliografía

1. Barberà JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 297-316.
2. Sobradillo Peña V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000; 118: 981-989.
3. Izquierdo JL. The burden of COPD in Spain: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med* 2003; 97(supl C): S61-S69.
4. Masa JF, Sobradillo V, Villasante C, Jiménez-Ruiz CA, Fernández-Fau L, Viejo JL, et al. Costs of chronic obstructive pulmonary disease in Spain: Estimation from a population-based study. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 72-79.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2003. Disponible en URL: <http://www.goldcopd.org> (consulta: 19/07/2004).
6. National Institute for Clinical Excellence. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004; 59 (supl 1): 1-232.
7. American Thoracic Society (ATS) and European Respiratory Society (ERS). Standards for the diagnosis and management of patients with COPD 2004. Disponible en URL: <http://www.thoracic.org/COPD/default.asp> (consulta: 17/08/2004).
8. Rennard SI, Serby CW, Ghafouri M, Johnson PA, Friedman M. Extended therapy with ipratropium is associated with improved lung function in patients with COPD. A retrospective analysis of data from seven clinical trials. *Chest* 1996; 110: 62-70.
9. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272: 1497-1505.
10. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994; 105: 1.411-1.419.
11. Friedman M, Hilleman DE. Economic burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 245-254.
12. Ruchlin HS, Dasbach EJ. An economic overview of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 623-642.
13. Hilleman DE, Dewan N, Malesker M, Friedman M. Pharmacoeconomic evaluation of COPD. *Chest* 2000; 118: 1.278-1.285.
14. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115: 957-965.
15. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1.283-1.289.
16. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Pelsis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1997; 10: 815-821.
17. Van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA, Hop WC, Akveld ML, Bommer AM. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000; 15: 878-885.
18. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, Broughton J, Bailey W, Friedman M, et al. Use of a long-acting inhaled beta2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1.087-1.092.
19. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 19: 217-224.
20. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19: 209-216.
21. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002; 122: 47-55.
22. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003; 58: 399-404.
23. Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MP, Al MJ, Van Noord JA, Vincken W. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 23: 241-249.
24. Farm@drid. Sistema de Información y Análisis de la Prescripción y Prescripción Farmacéutica V1.0.2 04/03/2004. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Comunidad de Madrid.
25. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1.296-1.310.
26. Tashkin DP. Multiple dose regimens. Impact on compliance. *Chest* 1995; 107(suppl): 176S-182S.
27. Rand CS, Nides M, Cowles MK, Wise RA, Connett J. Long-term metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 580-588.

28. Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur Respir J* 2002; 19: 398-404.

29. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2004.

30. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R, on behalf of the DAFNE Study Group. Costs of chronic bronchitis and COPD. A 1-year follow-up study. *Chest* 2003; 123: 784-791.

31. Grupo DAFNE. Costes directos de la bronquitis crónica en atención primaria. Análisis de un estudio prospectivo. *Aten Primaria* 2001; 27: 388-394.

32. Instituto Nacional de Estadística. Índice de Precios de Consumo. Disponible en URL: <http://www.ine.es/daco/ipc.htm> (consulta: 19/07/2004).

33. NHS Centre for Reviews and Dissemination. Inhaler devices for the management of asthma and COPD. *Effective Health Care* 2003; 8: 1-12. Disponible en URL: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/ehcb.htm> (consulta: 10/07/2004).

34. Friedman M, Menjoge SS, Anton SF, Kesten S. Healthcare Costs with Tiotropium Plus Usual Care versus Usual Care Alone

Following 1 Year of Treatment in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disorder (COPD). *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 741-749.

35. Soto Álvarez J. Nuevos medicamentos en España: ¿Cuándo deberían ser considerados alternativas coste-efectivas e inversiones rentables para el Sistema Nacional de Salud? *Farm Hosp* 2004; 28: 296-304.

---

*Correspondencia:*

Henar Martínez Sanz

Servicio de Farmacia

Gerencia de Atención Primaria Área 2

C/ O'Donnell, 55 - 5.ª pl.

28009 Madrid

[hmartinez.gapm02@salud.madrid.org](mailto:hmartinez.gapm02@salud.madrid.org); [hmartinezsanz@yahoo.es](mailto:hmartinezsanz@yahoo.es)

*Agradecimientos:*

Al Prof. Dr. Antonio Iñesta García, por su apoyo incondicional y ayuda en la revisión del trabajo, realizado como parte de la Diplomatura de Especialización en Farmacoeconomía y Análisis del Uso de Medicamentos, de la Escuela Nacional de Sanidad (Instituto de Salud Carlos III).