



ORIGINAL

Análisis de coste-efectividad de dapagliflozina en comparación con los inhibidores de la DPP4 y otros antidiabéticos orales en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en España[☆]



Eduardo José Abad Paniagua^a, Pedro Casado Escribano^b,
José María Fernández Rodríguez^c, Francisco J. Morales Escobar^d,
Lourdes Betegón Nicolás^e, Joaquín Sánchez-Covisa^f y Max Brosa^{g,*}

^a Centro de Salud Las Águilas, Madrid, España

^b Hospital La Princesa, Madrid, España

^c Hospital Carmen y Severo Ochoa, Cangas de Narcea, Asturias, España

^d Centro de Salud de Arucas, Arucas, Gran Canaria, España

^e Departamento de Economía de la Salud Bristol-Myers Squibb, Madrid, España

^f Departamento de Economía de la Salud AstraZeneca, Madrid, España

^g Oblikue Consulting, Barcelona, España

Recibido el 23 de abril de 2014; aceptado el 4 de noviembre de 2014

Disponible en Internet el 30 de diciembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Diabetes;
Costes;
Dapagliflozina;
Inhibidores de DPP4;
Sulfonilureas;
Tiazolidindionas

Resumen

Objetivo: Evaluar la eficiencia de la terapia combinada de metformina y dapagliflozina, un nuevo antidiabético oral con un mecanismo de acción independiente de la insulina, en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en comparación con inhibidores de DPP4, sulfonilureas y tiazolidindionas, combinados también con metformina.

Diseño: Análisis de coste-efectividad utilizando un modelo de simulación de eventos discretos a partir de los resultados de los ensayos clínicos disponibles y considerando un horizonte temporal de toda la vida del paciente.

Emplazamiento: Perspectiva del Sistema Nacional de Salud.

Participantes: El modelo simuló la historia natural de 30.000 pacientes con DM2 para cada opción comparada.

Mediciones principales: Años de vida ajustados por calidad (AVAC) y consecuencias económicas del manejo de la enfermedad y sus complicaciones. Se consideraron los costes directos (actualizados a euros de 2013) y se aplicó un descuento del 3% tanto para costes como para resultados en salud.

[☆] Los resultados preliminares del actual estudio fueron presentados en el XVI congreso europeo de la International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) en Dublín, únicamente en la modalidad de abstract/póster.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: max.brosa@oblikue.com (M. Brosa).

KEYWORDS

Diabetes;
Costs;
Dapagliflozin;
DPP4 inhibitors;
Sulphonylureas;
Thiazolidinediones

Resultados: El análisis principal comparó dapagliflozina con los inhibidores de DPP4, resultando dapagliflozina como una opción de tratamiento que aportaría una ligera mayor efectividad (0,019 AVAC) con menores costes totales asociados (−42 €). En los análisis adicionales, dapagliflozina fue una opción coste-efectiva en comparación con sulfonilureas y tiazolidindiones con razones de coste por AVAC ganado de 3.560 € y 2.007 €, respectivamente. Los análisis de sensibilidad univariantes y probabilístico confirmaron la solidez de los resultados.

Conclusiones: Los resultados del análisis realizado sugieren que dapagliflozina, en combinación con metformina, sería una alternativa coste-efectiva en el contexto español para el tratamiento de la DM2.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cost-effectiveness analysis of dapagliflozin compared to DPP4 inhibitors and other oral antidiabetic drugs in the treatment of type-2 diabetes mellitus in Spain

Abstract

Objective: To assess the efficiency of the combined therapy with metformin and dapagliflozin, a new oral anti-diabetic drug with an insulin-independent mechanism of action, in the treatment of type-2 diabetes mellitus (T2DM) compared to DPP4 inhibitors, sulphonylureas and thiazolidinediones, also combined with metformin.

Design: Cost-effectiveness analysis using a discrete event simulation model based on the results of the available clinical trials and considering patient's entire life as time horizon.

Setting: National Health System perspective.

Participants: The model simulated the natural history of 30,000 patients with T2DM for each of the options compared.

Main measurements: Quality-adjusted life-years (QALY) and economic consequences of managing the disease and its complications. The analysis considered direct costs updated to 2013. A discount rate of 3% was applied to costs and health outcomes.

Results: In the main analysis comparing dapagliflozin with DPP4 inhibitors, dapagliflozin resulted in a treatment option that would provide a slightly higher effectiveness (0.019 QALY) and lower overall associated costs (−€42). In the additional analyses, dapagliflozin was a cost-effective option compared with sulphonylureas and thiazolidinediones resulting in a cost per QALY gained of €3,560 and €2,007, respectively. The univariate and probabilistic sensitivity analyses confirmed the robustness of the results.

Conclusions: The results of the analyses performed suggested that dapagliflozin, in combination with metformin, would be a cost-effective alternative in the Spanish context for the treatment of T2DM.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica, con una alta prevalencia y cuyas complicaciones microvasculares y macrovasculares incrementan la morbilidad y la mortalidad relacionadas con la enfermedad, reducen la calidad de vida de los pacientes y generan un elevado gasto para el Sistema Nacional de Salud (SNS)¹. Los resultados del estudio SECCAID mostraron que el coste total directo generado por la DM en España es de 5.809 millones de euros¹. El coste total por paciente con DM2 a 2 años se sitúa en los 4.458 €, y se incrementa con la presencia de factores de riesgo².

El abordaje inicial de la DM2 se basa en medidas sobre el estilo de vida y tratamientos antidiabéticos individualizados³. La elección del tratamiento farmacológico depende principalmente de su potencia en el control glucémico y de los factores de riesgo cardiovascular, así como de las complicaciones y del riesgo de efectos adversos

(EA) que presente, siendo lo más habitual empezar con metformina (MET)³. Según la Agencia Europea del Medicamento, sigue existiendo la necesidad de nuevas opciones terapéuticas para la DM2 dada la prevalencia global en aumento de la enfermedad, su progresión (que eventualmente lleva a la necesidad de una combinación de terapias en la mayoría de los pacientes) y los EA indeseables de los tratamientos disponibles (como ganancia de peso o eventos de hipoglucemia)⁴.

Dapagliflozina es un antidiabético oral (ADO) inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (*sodium-glucose co-transporter 2* [SGLT-2]), un mecanismo de acción independiente de la insulina, que aporta un control sostenido de los parámetros glucémicos, reduce el peso y la presión arterial, produce menos episodios hipoglucémicos comparado con las sulfonilureas y no aumenta el riesgo de presentar episodios cardiovasculares⁵. La eficacia y la seguridad de dapagliflozina han sido demostradas en diversos ensayos

clínicos^{5,6}, evaluando un total de 6.144 pacientes con DM2, 4.164 de estos tratados con dapagliflozina.

La evaluación económica es hoy en día un instrumento necesario en la toma de decisiones sanitarias. El análisis de coste-efectividad (ACE) permite comparar los costes y los beneficios adicionales en salud que proporcionan las nuevas tecnologías sanitarias, estimando hasta qué punto su incorporación supone un uso eficiente de los recursos⁷.

El objetivo del presente trabajo fue analizar la eficiencia de dapagliflozina en el tratamiento de la DM2, siempre en combinación con MET, en comparación con los principales tipos de ADO disponibles en España: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4), sulfonilureas (SU) y tiazolidindionas (TZD), mediante un modelo de simulación de la historia natural de la DM2.

Métodos

Se realizó un ACE adaptando al entorno español un modelo estocástico de simulación de eventos discretos, desarrollado y validado previamente por McEwan et al.⁸. El modelo simuló la historia natural de la DM2 teniendo en cuenta la práctica clínica habitual española, la eficacia de los tratamientos, la ocurrencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares, los EA y los costes asociados. Se calcularon las consecuencias clínicas, medidas en años de vida ajustados por calidad (AVAC), y económicas (coste total del manejo del paciente) para cada opción de comparación.

Estructura del modelo y tipo de análisis

El modelo simuló una cohorte de 30.000 individuos tratados con cada uno de los tratamientos antidiabéticos comparados. Los pacientes recibían este tratamiento hasta que alcanzasen de nuevo el nivel de HbA_{1c} que tenían al iniciar el propio tratamiento, lo que se consideró como control inadecuado de la glucemia y conllevó el cambio a la siguiente línea de tratamiento (introducción de insulina). Durante la simulación se evaluaron los eventos microvasculares, macrovasculares, hipoglucemias, EA y mortalidad. Las simulaciones se prolongaron para todos los individuos hasta el final del horizonte temporal considerado (40 años) o hasta la muerte del paciente, acumulándose los costes y los AVAC de cada opción comparada y obteniéndose así la razón de coste-efectividad incremental (RCEI) de dapagliflozina y MET frente a cada opción de comparación.

Opciones de comparación

Análisis principal

- Dapagliflozina + MET vs. iDPP4 + MET

Los iDPP4 fueron el comparador elegido en el análisis principal porque, entre las opciones contempladas en doble terapia con MET en las guías españolas⁹, son en la actualidad tanto el tratamiento con mayor impacto en el gasto farmacéutico¹ como el más utilizado en la práctica clínica en términos absolutos¹⁰.

Análisis adicionales

- Dapagliflozina + MET vs. SU + MET

Las SU se utilizaron como uno de los comparadores adicionales del análisis por ser también uno de los tratamientos más utilizados en doble terapia con MET^{9,10}.

- Dapagliflozina + MET vs. TZD + MET

Finalmente, se consideró la opción de la adición de TZD al tratamiento con MET como análisis adicional, al ser otra alternativa de tratamiento de la DM2 en estos pacientes⁹.

Para todas las opciones comparadas, y tras el fracaso de la asociación de dapagliflozina, iDPP4, SU o TZD con MET, se consideró la terapia combinada de MET e insulina basal. En última instancia, se consideró que todos los pacientes eran tratados exclusivamente con insulina en régimen intensivo.

Población, eficacia y seguridad

En el análisis principal del ACE dapagliflozina + MET vs. iDPP4 + MET y en el análisis dapagliflozina + MET vs. TZD + MET se utilizaron tanto los datos demográficos y clínicos basales como los de eficacia de una comparación indirecta^{11,12}, mientras que para el análisis dapagliflozina + MET vs. SU + MET se utilizaron los datos del ensayo clínico pivotal de Nauck et al.⁶ (tablas 1 y 2).

El parámetro principal de eficacia considerado en el modelo fue la reducción del nivel de HbA_{1c}. Asimismo, se consideró el efecto de los tratamientos en la modificación de los principales factores de riesgo asociados a la DM2 (peso corporal, colesterol total, colesterol HDL, presión arterial sistólica), y la tasa de EA (hipoglucemias, infecciones genitales y del tracto urinario) y de discontinuación de cada tratamiento (tabla 2). En el caso de TZD + MET, debido a cuestiones metodológicas, el metaanálisis no pudo proporcionar datos acerca de su efecto en el peso, por lo que se asumió el valor descrito en la ficha técnica de pioglitazona (incremento de 1,5 kg)¹³. Se consideró que el efecto de los tratamientos en la HbA_{1c} y en los factores de riesgo tiene lugar durante el primer año de tratamiento, que es el periodo de seguimiento en los estudios en los que se basan los datos de eficacia^{6,11,12}. Tras el primer año se asumió que estos valores evolucionan según los datos del estudio UKPDS 68¹⁴. De este estudio también se utilizaron las ecuaciones de riesgo de eventos para relacionar los cambios en los factores de riesgo con la ocurrencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares.

En segunda línea de tratamiento (insulina basal + MET) se utilizaron los datos del estudio de Monami et al.¹⁵, y para tercera línea de tratamiento (insulinización intensiva), los estudios de Waugh et al.¹⁶ y Fajardo et al.¹⁷.

Utilidades

A través de las utilidades se valoró el impacto de la DM2, de las complicaciones y del tratamiento sobre la calidad de vida de los pacientes¹⁸⁻²², expresándose en una escala numérica entre 0 (utilidad del estado «muerte») y 1 (utilidad del estado «salud perfecta») (tabla 3). Además, el modelo también tuvo en cuenta la reducción de utilidad, independiente

Tabla 1 Características demográficas y clínicas basales de los pacientes incluidos en el modelo

Parámetro	MET combinada con		
	iDPP4 ¹²	SU ⁶	TZD ¹²
<i>Características demográficas</i>			
Edad actual (años)	57,51	58,40	57,51
Proporción mujeres	0,47	0,45	0,47
Duración diabetes (años)	6,01	6,32	6,01
Altura (m)	1,69	1,67	1,69
Proporción fumadores	0,37	0,18	0,37
<i>Factores de riesgo modificables</i>			
HbA _{1c} (%)	8,05	7,72	8,05
Colesterol total (mg/dl)	199,57	182,54	199,57
Colesterol HDL (mg/dl)	44,09	45,87	44,09
Presión arterial sistólica (mmHg)	133,30	133,30	133,30
Peso (kg)	87,84	88,02	87,84

iDPP4: inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4; MET: metformina; SU: sulfonilureas; TZD: tiazolidindionas.

Tabla 2 Eficacia de los tratamientos antidiabéticos analizados (durante el primer año de tratamiento)

Variable	Análisis principal: MET+		Análisis adicionales: MET+			
	DAPA ¹²	iDPP4 ¹²	DAPA ⁶	SU ⁶	DAPA ¹²	TZD ¹²
HbA _{1c} (%)	-0,69	-0,61	-0,52	-0,52	-0,69	-0,67
Peso (kg)	-3,358	-0,608	-3,22	+1,44	-3,358	+1,50**
Colesterol total (mmol/l)	0*	0*	+0,071	-0,028	0*	0*
Colesterol HDL (mmol/l)	0*	0*	+0,069	-0,0019	0*	0*
PAS (mmHg)	0*	0*	-4,30	+0,80	0*	0*
% discontinuación	8,1	4,3	9,1	5,9	8,1	4,2
N.º hipo. sintomáticas	0,031	0,046	0,035	0,408	0,031	0,061
Prob. hipo. severa	0,0004	0,0005	0,000	0,0074	0,0004	0,0007
Prob. inf. tracto urinario	0,074	0,054	0,108	0,064	0,074	0*
Prob. inf. genitales	0,123	0*	0,123	0,027	0,123	0*

DAPA: dapagliflozina; hipo.: hipoglucemias; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4; inf.: infecciones; MET: metformina; PAS: presión arterial sistólica; prob.: probabilidad; SU: sulfonilureas; TZD: tiazolidindionas.

Las probabilidades para las hipoglucemias fueron aplicadas durante toda la simulación.

* Sin valores disponibles, asumido valor 0.

** Sin valor disponible, asumido valor descrito en la ficha técnica de pioglitazona.

de la DM2, relacionada con el envejecimiento del paciente durante la simulación²³.

Costes

Coste de las complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2

Se consideraron los costes asociados a las complicaciones macrovasculares (cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, ictus) y microvasculares (amputación, ceguera y enfermedad renal terminal)²⁴⁻²⁸, tanto del año en que acontecen como para cada año subsiguiente (coste de mantenimiento) (tabla 4).

Coste de hipoglucemias y efectos adversos

Como EA se consideraron las infecciones de tracto urinario y genital, y los costes de las hipoglucemias graves²⁹, ya que se estimó que los episodios no graves no conllevan uso de recursos sanitarios.

Además, también se incluyeron el coste del inicio del tratamiento con dapagliflozina (monitorización de la función renal) y el coste de la discontinuación del tratamiento (tabla 4).

Costes farmacológicos

La dosis media utilizada de cada fármaco se estimó a partir de la dosis diaria definida³⁰. Para los costes farmacológicos se utilizó el PVP + IVA y aplicación del descuento según Real Decreto-Ley 8/2010³¹ (tabla 4).

Costes asociados a la ganancia de peso

El coste anual asociado al valor del índice de masa corporal (IMC) de cada individuo en función del sexo se calculó a partir de un estudio del Reino Unido donde se observó que el coste de la prescripción de los fármacos fue mayor a medida que aumentó el IMC³².

Tabla 3 Impacto de las complicaciones, hipoglucemias, infecciones y cambios de IMC en la calidad de vida

Complicaciones ^a , hipoglucemias, infecciones y cambios de IMC	Cambio de la utilidad	Referencia
Cardiopatía isquémica	−0,090	18
Infarto de miocardio	−0,055	18
Insuficiencia cardiaca congestiva	−0,108	18
Ictus	−0,164	18
Amputación	−0,280	18
Ceguera	−0,074	18
Enfermedad renal terminal	−0,263	19
Evento hipoglucémico grave	−0,047	20
Evento hipoglucémico sintomático	−0,0142	20
Infección del tracto urinario o genital	−0,00283	21
IMC: aumento de una unidad	−0,0472	22
IMC: descenso de una unidad	+0,0171	22

IMC: índice de masa corporal.

^a En el caso de las complicaciones microvasculares y macrovasculares, la reducción de utilidad se aplica en el momento que el evento ocurre y se mantiene sustraída durante el resto de la simulación.

Tabla 4 Principales costes asociados a la DM2 considerados en el modelo (2013 €)

Evento	Coste primer año		Coste mantenimiento	Referencia
	Evento fatal	Evento no fatal		
Cardiopatía isquémica	—	2.400 €	870 €	24,26
Infarto de miocardio	4.617 €	5.443 €	870 €	24,26
Insuficiencia cardiaca congestiva	4.617 €	3.544 €	3.594 €	24,26
Ictus	4.617 €	6.867 €	3.635 €	24,26,27
Amputación	3.213 €	3.685 €	216 €	28 a
Ceguera	—	1.896 €	814 €	28 a
Enfermedad renal terminal	—	30.865 €	30.865 €	25
Coste			Referencia	
<i>Episodio hipoglucemia</i>				
Hipoglucemia grave (atención primaria)		406 €		29
Hipoglucemia grave (atención hospitalaria)		1.520 €		29
<i>Acontecimientos adversos</i>				
Infección del tracto urinario ^b		46,70 €		Panel expertos; ²⁵
Infección del tracto genital ^b		46,70 €		Panel expertos; ²⁵
Monitorización de la función renal ^c		49,58 €		25
Discontinuación tratamiento ^d		44,64 €		25
Tratamiento farmacológico			Coste anual (PVPiva)	Referencia
Dapagliflozina			674,65 €	31
MET			33,32 €	31
SU (coste medio)			34,61 €	31
iDPP4 (sitagliptina)			674,65 €	31
TZD (pioglitazona)			392,11 €	31
INS (en combinación con ADO) (humulina NPH kwikpen)			0,01066 €/kg/día (2. ^a línea)	31
			0,01599 €/kg/día (3. ^a línea)	

ADO: antidiabético oral; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4; INS: insulina; MET: metformina; SU: sulfonilureas; TZD: tiazolidindionas.

^a El coste del evento en los años siguientes se calculó aplicando la proporción del coste adicional de los siguientes años respecto al primer año del estudio de Clarke et al.³⁶ sobre el coste del primer año de Schwarz et al.²⁸

^b Coste visita atención primaria (AP) + tratamiento amoxicilina.

^c Coste visita AP + determinación aclaramiento creatinina.

^d Coste visita AP.

Tabla 5 Resultados de coste-efectividad de dapagliflozina respecto a inhibidores DPP4 (análisis principal)

	Dapagliflozina + MET	iDPP4 + MET	Variación
Eficacia			
AVAC	12,599	12,579	0,019
Costes			
Farmacológico total ^a	8.388 €	8.416 €	-28 €
Asociado a la ganancia de peso (IMC)	4.000 €	4.095 €	-95 €
Complicaciones de la DM2, hipoglucemias y acontecimientos adversos ^{b,c}	10.070 €	9.990 €	81 €
Coste total	22.458 €	22.500 €	-42 €
	Variación coste	Variación AVAC	RCEI (€/AVAC)
Resultados coste-efectividad (caso base horizonte temporal: 40 años)	-42 €	0,019	Coste-efectiva
Análisis sensibilidad			
Nivel umbral cambio línea de tratamiento: HbA _{1c} 7,5%	-98 €	0,038	Coste-efectiva
Nivel umbral cambio línea de tratamiento: HbA _{1c} 8%	-54 €	0,020	Coste-efectiva
Reducción utilidades asociadas al IMC: 10%	-42 €	0,017	Coste-efectiva
Reducción utilidades IMC: 100% (cambios en IMC no afectan a la calidad de vida)	-42 €	0,000	Coste-efectiva
Reducción coste fármacos 10%	-40 €	0,019	Coste-efectiva
Exclusión costes asociados a cambio de IMC	52 €	0,019	2.719 €
Tasa descuento costes y efectos 5%	-45 €	0,020	Coste-efectiva
Horizonte temporal 10 años	-51 €	0,019	Coste-efectiva
Horizonte temporal 20 años	-61 €	0,016	Coste-efectiva
Horizonte temporal 30 años	-29 €	0,022	Coste-efectiva

AVAC: años de vida ajustados por calidad; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4; IMC: índice de masa corporal; MET: metformina; RCEI: razón coste-efectividad incremental.

^a Suma de los costes de fármacos de las 3 líneas de tratamiento de toda la vida del paciente.

^b Complicaciones micro y macrovasculares: cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, ictus, amputación, ceguera, enfermedad renal terminal.

^c Se han considerado los costes de infección del tracto urinario, tracto genital, monitorización renal y los costes derivados por la discontinuación de tratamiento.

Análisis de sensibilidad

Se realizaron diversos análisis de sensibilidad univariantes para valorar la robustez de los resultados (tabla 5). Los parámetros analizados fueron: nivel umbral de HbA_{1c} para cambio de línea de tratamiento, utilidades asociadas al IMC, costes farmacológicos, coste asociado a la ganancia de peso, tasa de descuento y el horizonte temporal del análisis.

Asimismo se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico, donde todos los parámetros estudiados del modelo se modificaron simultáneamente, imputando una distribución beta para las utilidades y probabilidades, una distribución gamma para los costes y distribuciones normales para el resto de parámetros del modelo.

Además, para la comparación frente a TZD + MET se realizó un escenario donde esta opción tuviese un impacto nulo en el peso, ya que el metaanálisis de referencia para esta comparación¹¹ no pudo proporcionar una estimación del mismo.

Perspectiva, horizonte temporal y descuento

El análisis se realizó desde la perspectiva del SNS considerando los costes sanitarios directos. Para evaluar la

eficiencia de dapagliflozina comparada con las restantes opciones de tratamiento analizadas dentro del contexto español, se consideró la RCEI resultante de los análisis realizados así como el umbral de disposición a pagar, aceptado comúnmente en España de 30.000 €/por AVAC ganado³³.

El horizonte temporal fue toda la vida del paciente (hasta un máximo de 40 años). Todos los costes se expresaron en euros del año 2013 y se utilizó una tasa de descuento del 3% tanto para los costes como para los resultados en salud⁷.

Resultados

Dapagliflozina vs. iDPP4 (análisis principal)

Dapagliflozina mostró mayor efectividad que iDPP4 (ambas asociadas con MET), aportando 0,019 AVAC adicionales, y reduciendo los costes totales en 42 € (tabla 5).

Análisis de sensibilidad

En la mayoría de los escenarios considerados en el análisis de sensibilidad univariante, dapagliflozina + MET fue una opción terapéutica coste-efectiva en comparación con iDPP4 + MET (tabla 5). Además, en los resultados del análisis probabilístico, dapagliflozina + MET obtuvo una

Tabla 6 Resultados de coste-efectividad de dapagliflozina respecto sulfonilureas y tiazolidindionas (análisis adicionales)

	Dapagliflozina + MET	SU + MET	Variación
Eficacia (AVAC)	12,472	12,042	0,430
Farmacológico total ^a	8.319 €	6.698 €	1.621 €
Asociado a la ganancia de peso (IMC)	4.245 €	4.357 €	-112 €
Complicaciones de la DM2, hipoglucemias y acontecimientos adversos ^{b,c}	9.832 €	9.810 €	22 €
<i>Coste total</i>	22.396 €	20.865 €	1.531 €
Resultados coste-efectividad (caso base horizonte temporal: 40 años)	Variación coste	Variación AVAC	RCEI (€/AVAC)
	1.531 €	0,430	3.560 €
	Dapagliflozina + MET	TZD + MET	Variación
Eficacia (AVAC)	12,599	12,188	0,411
Farmacológico total ^a	8.388 €	7.489 €	899 €
Asociado a la ganancia de peso (IMC)	4.000 €	4.173 €	-173 €
Complicaciones de la DM2, hipoglucemias y acontecimientos adversos ^{b,c}	10.070 €	9.972 €	98 €
<i>Coste total</i>	22.458 €	21 .633 €	825 €
Resultados coste-efectividad (caso base horizonte temporal: 40 años)	Variación coste	Variación AVAC	RCEI (€/AVAC)
	825 €	0,411	2.007 €

AVAC: años de vida ajustados por calidad; MET: metformina; RCEI: razón coste-efectividad incremental; SU: sulfonilureas; TZD: tiazolidindionas.

^a Suma de los costes de fármacos de las 3 líneas de tratamiento de toda la vida del paciente.

^b Complicaciones micro y macrovasculares: cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, ictus, amputación, ceguera, enfermedad renal terminal.

^c Se han considerado los costes de infección del tracto urinario, tracto genital, monitorización renal y los costes derivados por la discontinuación de tratamiento.

probabilidad del 76% de ser un tratamiento coste-efectivo, es decir, de presentar un coste por AVAC ganado inferior a 30.000 €.

Dapagliflozina vs. sulfonilureas o tiazolidindionas (análisis adicionales)

Dapagliflozina + MET incrementó los AVAC en 0,430 frente a SU y obtuvo un aumento de 1.531 € en los costes totales. Dapagliflozina + MET proporcionó un incremento de 0,411 AVAC en comparación con TZD, con un aumento en los costes de 825 €. Considerando el umbral de referencia español de 30.000 €/AVAC ganado, dapagliflozina + MET fue una opción coste-efectiva en las comparaciones frente a SU + MET y TZD + MET, con valores de RCEI de 3.560 € y 2.007 €/AVAC ganado, respectivamente (tabla 6). En el análisis frente a TZD + MET, en el escenario donde se consideró que este tratamiento no incrementaba el peso, la RCEI obtenida fue de 35.156 € por AVAC ganado.

Discusión

El presente trabajo sugiere que dapagliflozina + MET es una opción que aporta un ligero aumento de efectividad y disminución de costes en el manejo de la DM2 frente a

iDPP4 + MET (aumento de 0,019 AVAC y reducción de 42 € en los costes totales). Estos resultados se explican fundamentalmente por el efecto beneficioso de dapagliflozina en la reducción de peso. En el análisis adicional frente a SU + MET, dapagliflozina + MET parece ser una opción de tratamiento coste-efectiva considerando el contexto español (RCEI ≤ 30.000 € por AVAC ganado³³) al obtener una RCEI de 3.560 €/AVAC ganado. Los resultados de esta comparación vienen determinados principalmente por el mayor coste farmacológico de dapagliflozina + MET frente a SU + MET, compensado con la mayor ganancia en AVAC que proporciona dapagliflozina. Finalmente, en el análisis adicional que ha comparado dapagliflozina + MET frente a TZD + MET, la RCEI resultante es de 2.007 €/AVAC ganado, por lo que de nuevo parece ser una tecnología eficiente en el contexto español. Los análisis de sensibilidad univariantes y probabilístico efectuados confirmaron la robustez de estos resultados.

En el metaanálisis de Goring et al.¹¹, dapagliflozina proporcionó un control similar de la HbA_{1c} a los iDPP4, las SU o las TZD, pero con el beneficio adicional de una pérdida significativa de peso, lo que originó que en el presente estudio dapagliflozina se asociase a una mejora de la calidad de vida y a un descenso de los costes totales.

Dapagliflozina ha sido destacada desde la literatura científica por su buen perfil de eficacia y seguridad, señalando

su utilidad en pacientes con DM2 de larga duración en los que otros fármacos como las SU son menos efectivos dada la pérdida, con el tiempo, de la capacidad de las células beta de producir insulina³⁴.

El presente trabajo representa un avance en la evaluación económica de dapagliflozina por tratarse de una de las primeras publicaciones de un ACE de este nuevo hipoglucemiante oral, y la primera en el contexto español. Hasta la fecha solo se ha publicado un ACE comparando el tratamiento con insulina frente a insulina más dapagliflozina en Holanda³⁵. La opción con dapagliflozina mostró menos complicaciones micro y macrovasculares y fue coste-efectiva con una RCEI de 5.502 €/AVAC ganado³⁵.

Una de las limitaciones de este estudio es la utilización de un metaanálisis para la comparación con iDPP4 y TZD¹². No obstante, en ausencia de ensayos clínicos comparativos, esta es la mejor aproximación disponible para estimar la eficacia relativa. Asimismo, este metaanálisis no proporcionó una estimación sobre el cambio que produce en el peso la opción TZD+MET, pero para superar esta limitación se recurrió al dato descrito en la ficha técnica de este tratamiento y, además, se ha aportado el resultado obtenido si no se considerase efecto alguno de TZD en el peso.

Otra limitación es el uso de datos del Reino Unido para las utilidades relacionadas con la edad y el IMC, y para costes asociados al IMC^{18,23,32,36}, pero es una limitación común en las evaluaciones económicas españolas, debido a la falta de datos nacionales. En el caso particular referente a las utilidades asociadas al IMC, la falta de consenso en la cuantificación de la relación entre las variaciones de IMC y la calidad de vida representa una limitación adicional. Sin embargo, el análisis de sensibilidad muestra que dapagliflozina es también coste-efectivo en el escenario en el que no se considera que cambios en el IMC tengan impacto en la calidad de vida del paciente.

El ACE representa una extrapolación de la realidad mediante un modelo de simulación estocástico, y como tal, sus resultados deben ser considerados con cautela para la toma de decisiones. No obstante, en el presente trabajo se consideraron las características representativas de la DM2 y de los pacientes que afecta para paliar esta limitación. Una de las fortalezas de este estudio es el uso de un modelo validado y previamente publicado⁸. Asimismo, el modelo que se utilizó en el actual análisis fue aceptado por el NICE³⁷ en la evaluación de dapagliflozina, que culminó con la recomendación positiva para su uso en tratamiento combinado con MET.

En resumen, los resultados de este análisis sugieren que dapagliflozina, en combinación con MET, representa una alternativa eficiente para el tratamiento de la DM2 en el contexto español, tanto en comparación con iDPP4 como con el resto de los principales ADO.

Financiación

Estudio realizado con la colaboración económica de Bristol Myers-Squibb y AstraZeneca. Oblikue Consulting ha realizado el análisis de forma independiente, y el Dr. Abad Paniagua, Dr. Casado Escribano, Dr. Fernández Rodríguez y Dr. Morales Escolar han participado también como asesores independientes.

Lo conocido sobre el tema

- La elevada prevalencia de DM2 y sus complicaciones relacionadas tienen un importante impacto económico en el Sistema Nacional de Salud.
- Son necesarios nuevos tratamientos en el manejo de la DM2 debido a la elevada prevalencia de la enfermedad, su progresión y los efectos adversos indeseables de los tratamientos existentes.
- Dapagliflozina representa una nueva opción de tratamiento en el manejo de la DM2, pero todavía no se han publicado trabajos sobre su eficiencia en el contexto español.

Qué aporta este estudio

- Este estudio compara la eficiencia entre dapagliflozina y otros tratamientos disponibles para la DM2.
- La comparación ha tenido en cuenta para cada tratamiento la eficacia del mismo y las principales partidas de costes que genera.
- Dapagliflozina, en combinación con metformina resulta una opción eficiente para el SNS en el tratamiento de la DM2.

Conflicto de intereses

L. Betegón trabaja en el Departamento de Economía de la Salud de Bristol Myers Squibb; J. Sánchez-Covisa trabaja en el Departamento de Economía de la Salud de AstraZeneca. M. Brosa trabaja en la consultora Oblikue Consulting, que recibió financiación para la realización del estudio por parte de las empresas promotoras. Los demás autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores quieren mostrar su agradecimiento a Marina Roudaut de Bristol-Myers Squibb; a Mata Charokopou y Bram Verheggen de Pharmerit International; a Phil McEwan de Health Economics and Outcomes Research Ltd, y a Swansea University Centre for Health Economics y Klas Bergenheim de AstraZeneca, por su contribución al desarrollo del modelo y apoyo inestimable en el estudio.

Bibliografía

1. Crespo C, Brosa M, Soria-Juan A, López-Alba A, López-Martínez N, Soria B. Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España. Estudio SECCAID. *Av Diabetol*. 2013;29:182-9.
2. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Ibáñez-Nolla J. Características clínicas y económicas asociadas a la diabetes tipo 2. *Rev Clin Esp*. 2014;214:121-30.
3. Menéndez E, Lafita FJ, Artola S, Millán J, Alonso A, Puig M, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Aten Primaria*. 2011;43:202, e1-9.

4. Assessment report Forxiga® (dapagliflozina). Agencia Europea del Medicamento [consultado 1 Dic 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf
5. Ficha técnica dapagliflozina (Forxiga®). Agencia Europea del Medicamento [consultado 1 Dic 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf
6. Nauck MA, del Prato S, Meier JJ, Durán-García S, Rohwedder K, Elze M, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care*. 2011;34:2015–22.
7. López-Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. 2010;24:154–70.
8. McEwan P, Evans M, Bergenheim K. A population model evaluating the costs and benefits associated with different oral treatment strategies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:623–30.
9. RedGDPS. Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la redGDPS. 2010 [consultado 1 Dic 2013]. Disponible en: http://www.redgtps.org/gestor/upload/file/guias/guia_gedaps.practica-cinica-2010.pdf
10. Divins MJ. Hipoglucemiantes no insulínicos. Un segmento atomizado. *Farmacia Profesional*. 2012;26:25–31.
11. Goring SM, Hawkins N, Wygant G, Roudaut M, Townsend R, Wood I, et al. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:433–42.
12. Oxford Outcomes, Network Meta-Analysis of Anti-Diabetic Agents in Type 2 Diabetes Mellitus. Metformin add-on therapy (report and data on file). November 2011.
13. Ficha técnica pioglitazona (Actos®). Agencia Europea del Medicamento [consultado 1 Dic 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000285/WC500021386.pdf
14. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ, et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia*. 2004;47:1747–59.
15. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 2 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;81:184–9.
16. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: Systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010;14:1–248.
17. Fajardo C, Hernández C, Rivas M. Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight type 2 diabetes patients: The PREDICTIVE BMI clinical trial. *Diabet Med*. 2008;25:916–23.
18. Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating Utility Values for Health States of Type 2 Diabetic Patients Using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making*. 2002;22:340–9.
19. Currie CJ, McEwan P, Peters JR, Patel TC, Dixon S. The routine collation of health outcomes data from hospital treated subjects in the Health Outcomes Data Repository (HODaR): Descriptive analysis from the first 20,000 subjects. *Value Health*. 2005;8:581–90.
20. Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:1523–34.
21. Barry H, Ebell M, Hickner J. Evaluation of suspected urinary tract infection in ambulatory women: A cost-utility analysis of office-based strategies. *J Fam Pract*. 1997;44:49–60.
22. Lane S, Levy AR, Mukherjee J, Sambrook J, Tildesley H. The impact on utilities of differences in bodyweight among Canadian patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:1267–73.
23. Health Survey for England 2003 [consultado 1 Jul 2013]. Disponible en: http://www.dh.gov.uk/PublicationsAndStatistics/PublishedSurvey/HealthSurveyForEngland/HealthSurveyResults/HealthSurveyResultsArticle/fs/en?CONTENT_ID=4098913&chk=4DPdlh
24. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Exploración del CMBD [consultado 1 Jul 2013]. Disponible en: <http://pestatistico.inteligenciadegestion.mssi.es/>
25. Gisbert R, Brosa M. Base de Datos de Costes Sanitarios eSalud. Barcelona, 2013 [consultado 1 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.oblikue.com>
26. Moreno S, Pastor A, Betegón L, Pérez F. Análisis de coste efectividad del uso de dronedarona a largo plazo en el tratamiento de la fibrilación auricular en España. *Rev Esp Econ Salud*. 2011;10:3–13.
27. Hervás-Angulo A, Cabañes-Hita JM, Forcén-Alonso T. Costes del ictus desde la perspectiva social. Enfoque de incidencia retrospectivo con seguimiento a 3 años. *Rev Neurol*. 2006;43:518–25.
28. Schwarz B, Gouveia M, Chen J, Nocea G, Jameson K, Cook J, et al. Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10 Suppl 1:43–55.
29. Hammer M, Lammert M, Mejías SM, Kern W, Frier BM. Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries. *J Med Econ*. 2009;12:281–90.
30. World Health Organization. ATC/DDD Index WHO Collaborating Centre of Drug Statistics Methodology. 2013 [consultado 1 Jul 2013]. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
31. Consejo General del Colegio Oficial de Farmacéuticos [consultado 1 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com>
32. Counterweight Project Team. Influence of body mass index on prescribing costs and potential cost savings of a weight management programme in primary care. *J Health Serv Res Policy*. 2008;13:158–66.
33. Sacristán JA, Oliva J, del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit*. 2002;16:334–43.
34. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2012;2:e001007.
35. Van Haalen HG, Pompen M, Bergenheim K, McEwan P, Townsend R, Roudaut M. Cost effectiveness of adding dapagliflozin to insulin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the Netherlands. *Clin Drug Investig*. 2014;34:135–46.
36. Clarke P, Gray A, Legood R, Briggs A, Holman R. The impact of diabetes-related complications on healthcare costs: Results from the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS Study No. 65). *Diabet Med*. 2003;20:442–50.
37. National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal determination — dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. Issue date: May 2013 [consultado 1 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13722/63966/63966.pdf>