

ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD PROBABILÍSTICO DE ESCITALOPRAM EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

A PROBABILISTIC COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF ESCITALOPRAM VERSUS PAROXETINE AND VENLAFAXINE XR FOR THE TREATMENT OF GENERALISED ANXIETY DISORDER

Sanz Granda, Á.¹

¹Proyectos de Farmacoeconomía, Madrid



Resumen

Objetivo: Estimar el ratio coste-efectividad incremental (RCEI) de escitalopram (ESC) *versus* paroxetina (PAR) y venlafaxina XR (VEN) en el tratamiento a largo plazo del trastorno de ansiedad generalizada (TAG).

Métodos: Modelo de análisis de decisión probabilístico que analiza el tratamiento del TAG desde la perspectiva del sistema de salud en España y sobre un horizonte temporal de 32 semanas, incorporando los datos de efectividad a partir de todos los ensayos clínicos publicados. Se ha supuesto una cohorte de mil pacientes con diagnóstico exclusivo de TAG (según DSM-IV) a la que se trata con ESC, PAR o VEN, según las principales guías clínicas. En un análisis por intención de tratar, se calcula la tasa de remisión ($HAMA \leq 7$) y el coste global para cada tratamiento, así como el ratio coste efectividad incremental (RCEI)

Resultados: El caso base estima unos costes de 832 euros con ESC, 819 euros con PAR y 951 euros con VEN. La tasa de remisión estimada es de 0,2688 con ESC, 0,2402 con PAR y 0,2200 con VEN. El RCEI_{ESC/PAR} (478 euros/paciente adicional en remisión; IC₉₅: -125; +504) indica un nivel de isoeficiencia entre ambos; la curva de aceptabilidad confirma este dato. Las estimaciones del RCEI de ambos fármacos respecto de VEN indican que este último queda en un estado de dominación, explicado por un mayor coste y una menor tasa de efectividad.

Conclusiones: El tratamiento del TAG con ESC se asocia a una eficacia y eficiencia similar respecto de PAR, soportando, desde la perspectiva farmacoeconómica, las recomendaciones existentes de tratamiento de primera línea en el TAG con ESC o PAR, quedando VEN como segunda línea de tratamiento.

Palabras clave: Trastorno de ansiedad generalizada. Escitalopram. Paroxetina. Venlafaxina XR. Análisis coste-efectividad probabilístico.

Abstract

Objective: To estimate the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of escitalopram (ESC) versus paroxetine (PAR) and venlafaxine XR (VEN) for the long-term treatment of generalised anxiety disorder (GAD)

Methods: Probabilistic decision-analytic model evaluating the treatment of GAD from the perspective of the Spanish National Health System, and on a 32 weeks time horizon, with efficacy and safety parameters from clinical trials published, on a cohort of one hundred outpatients, who met DMS-IV criteria, treated with ESC, PAR or VEN, according to main guidelines. We estimate the remission rate ($HAMA \leq 7$) —by an ITT analysis—, the total cost, and the incremental cost-effectiveness rate (ICER).

Results: The estimated cost is €832, €819 and €951 and the remission rate is 0,2688, 0,2402, and 0,2200 for ESC, PAR and VEN respectively. The calculated ICER of ESC versus PAR is €478 by additional remission (IC₉₅: -125; 504), showing isoefficacy and isoefficiency -the acceptability curve proves this information. The RCEI_{ESC/VEN} and RCEI_{PAR/VEN} indicate dominance of ESC or PAR on VEN because of a bigger discontinuation rate of treatment associated with VEN (smaller effectiveness rate) and bigger cost.

Conclusions: The treatment of GAD with ESC is associated to a similar efficacy and efficiency with regard to PAR, supporting, from the efficiency perspective, the guidelines of GAD treatment of first line with ESC or PAR, remaining VEN as a second line of treatment.

Key words: Generalised anxiety disorder, escitalopram; paroxetine, venlafaxine XR, probabilistic cost-effectiveness analysis.

INTRODUCCIÓN

El trastorno de ansiedad generalizada (TAG) es un frecuente proceso mental de carácter crónico y grave, caracterizado por la persistencia durante seis o más meses de preocupación excesiva junto con tensión y otros síntomas somáticos de ansiedad^{1, 2}. En ausencia de tratamiento, sólo un pequeño porcentaje de pacientes obtiene una remisión completa de su sintomatología: la probabilidad de remisión es de 0,15 en un año y sólo de 0,25 después de 2 años³.

Su prevalencia es elevada, habiéndose estimado en Europa en el 4,3-5,9% a lo largo de la vida y en el 1,2-1,9% en 12 meses⁴. En la actualidad, esta enfermedad se contempla como un proceso crónico, siendo habitualmente tratada en atención primaria y representando aproximadamente un 10% de todos los trastornos mentales observados en este ámbito. Un aspecto relevante de estos pacientes es el mayor uso de recursos sanitarios respecto de quienes no presentan tal diagnóstico⁵.

El tratamiento a largo plazo del TAG se realiza con antidepresivos, especialmente los que alteran la neurotransmisión serotoninérgica, que han demostrado su eficacia y seguridad incluyéndose como el tratamiento de elección. Primero, el inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) venlafaxina XR (VEN), en forma farmacéutica de liberación retardada, posteriormente un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), paroxetina (PAR) y finalmente otro, escitalopram (ESC), son los únicos fármacos que presentan actualmente dicha indicación y si bien las tasas de remisión completa de los pacientes que completan el tratamiento con cualquiera de los tres fármacos indicados son similares, la mayor proporción de abandonos debidos a reacciones adversas con VEN hace que unas recomendaciones en nuestro país⁶ así como alguna guía clínica internacional^{7,8}, indiquen a PAR y ESC como alternativa de primera elección, dejando a VEN como segunda línea de tratamiento. Dado el importante coste de adquisi-

ción de estos medicamentos, la evaluación farmacoeconómica de los mismos permitiría añadir datos acerca de la eficiencia a los ya existentes de eficacia y seguridad, de modo que ofrecieran criterios racionales para el establecimiento de prioridades en la utilización de recursos sanitarios.

El objetivo del presente trabajo fue analizar toda la información disponible para estimar el ratio coste-efectividad incremental (RCEI) del último ISRS aparecido, ESC, *versus* los principios activos ya existentes, PAR y VEN, para el tratamiento a largo plazo de pacientes con trastorno de ansiedad generalizada, desde la perspectiva del sistema de salud español y sobre un horizonte temporal de 32 semanas. Para ello se utiliza un modelo de análisis de decisión probabilístico que permita incorporar la incertidumbre de segundo orden de los parámetros del modelo en el análisis.

MÉTODOS

Evaluación de la eficacia clínica

Con el fin de determinar la eficacia y la seguridad de ESC, PAR y VEN en el tratamiento a largo plazo del TAG en adultos, se realizó una búsqueda en la bibliografía, utilizando Medline y EMBASE para identificar todos los estudios publicados en cualquier idioma (hasta abril de 2007). Para su inclusión, un estudio debería corresponder a un ensayo clínico que evaluara entre sí algunos de los antidepresivos mencionados o respecto de placebo, en pacientes con diagnóstico de TAG (criterios DSM-IV) y que mostrara datos de eficacia y/o seguridad, adicionalmente se extrajeron datos de estudios que analizaban conjuntamente los ensayos clínicos realizados con los antidepresivos de referencia^{9,26}.

Análisis de decisión

A partir de la información obtenida se diseñó un árbol de decisión (*figura 1*) utilizando Microsoft Excel 2000 (Microsoft Corporation), en donde se incorporaron los resultados de salud junto con las probabilidades de ocurrencia, así como los recursos sanitarios utilizados en cada momento. La pers-

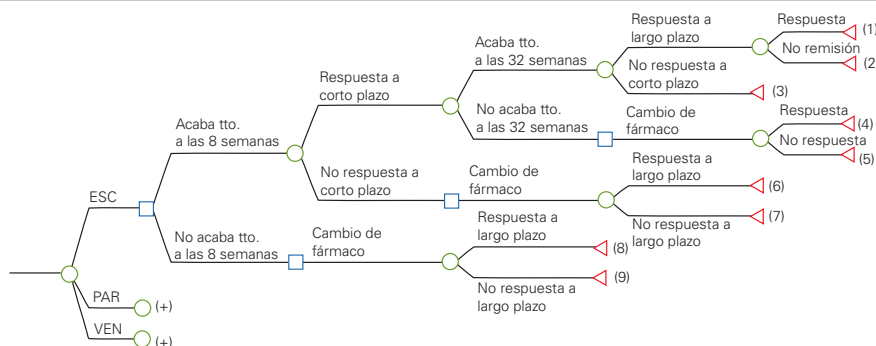
Correspondencia:

Ángel Sanz Granda
 Consultor científico
 Proyectos de Farmacoeconomía
 c/ Abel, 5
 28497-Navacerrada (Madrid)
 Tel.: 918560173
 Fax: 918560173
 E-mail: a.sanzgranda@terra.es

Otra información:

Los resultados preliminares han sido presentados en forma de póster en el XII Congreso de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (Sefap), Oviedo (España), 7-9 noviembre, 2007

Figura 1. ÁRBOL DE DECISIÓN DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TAG. (LOS CUADRADOS INDICAN NODOS DE DECISIÓN Y LOS CÍRCULOS, DE AZAR; LOS TRIÁNGULOS DISTALES INDICAN EL FIN DE CADA RAMA)



pectiva utilizada fue la del Sistema Nacional de Salud español. El modelo se inicia con una cohorte de 1.000 pacientes diagnosticados exclusivamente de TAG a los que se trata con ESC, PAR o VEN, y se desarrolla a lo largo de un horizonte temporal de 32 semanas, dado que éste fue el seguimiento habitual de los ensayos clínicos a largo plazo^{11,12,16,20,22}, por lo que no fue preciso aplicar ninguna tasa de descuento. Dicho modelo se elaboró en base a las recomendaciones españolas⁶ y del NICE⁷ para el manejo del TAG y diferencia los efectos en salud en dos periodos diferenciados de tiempo: 8 y 32 semanas.

La primera parte del modelo incorpora la probabilidad de completar el tratamiento y de obtener una respuesta adecuada a ocho semanas, en base a los resultados de los estudios a corto plazo^{9-10,13-15,17-19}, después de administrar una dosis de cada fármaco en el ámbito de atención primaria. En el caso de VEN, conforme a la recomendación del NICE, se asume que el tratamiento se inicia por un médico especialista, continuándose posteriormente en atención primaria; no obstante, como en España no existe ninguna restricción al respecto, se analiza detalladamente la eliminación de dicha asunción en el análisis de sensibilidad. En la segunda parte, el modelo analiza los efectos al concluir el horizonte temporal, situado en 32 semanas.

En caso de no observarse respuesta adecuada o producirse efectos adversos que impliquen la no continuación con el tratamiento, se asume un cambio a otro principio activo (PAR en el caso de ESC o VEN, y ESC en el de PAR). Al finalizar el tratamiento se diferencia la respuesta simple —CGI (Clinical Global Impressions Scale) entre 1 y 2— de la remisión ($\text{HAM-A} \leq 7$) a partir de los datos LOCF (*last observed carried out*) del análisis ITT (por intención de tratar).

El modelo se desarrolla en un marco probabilístico para caracterizar la incertidumbre del valor medio de cada parámetro y utilizando una simulación de segundo orden de Monte Carlo, mediante 3.000 iteraciones, de acuerdo a las distribuciones definidas para cada variable. Así, los valores de cada muestra así definida se incorporan al modelo generando un estimado de costes y beneficios esperados para cada una de las alternativas analizadas.

Probabilidades de los eventos clínicos

El resultado clínico de interés lo constituye la tasa de remisión del TAG a 32 semanas, el cual depende directamente de la respuesta a corto plazo así como del mantenimiento continuado del tratamiento, motivo por el cual el modelo se centró en la probabilidad de dichos eventos. El cese del tratamiento incluyó tanto el producido por los efectos adversos como el derivado de la no eficacia. No se puede efectuar una comparación directa de resultados entre todos los fármacos, puesto que no existen ensayos

clínicos que incorporen los tres principios activos analizados, por lo que se efectuó una comparación indirecta ajustada de resultados mediante el método descrito por *Bucher et al*⁸; ello es posible dada la homogeneidad de los pacientes en los diferentes estudios, respecto de diagnóstico (DSM-IV), edad (18-65 años), HAMA (≥ 20), HAMD (depresión, ≤ 17), sin diagnóstico de depresión mayor u otros trastornos nerviosos y sin administración previa de fármacos psicoactivos. Brevemente, la comparación indirecta de dos fármacos A y B se ajusta mediante los resultados de su comparación directa con un fármaco común C, de modo que, dados dos estimadores del efecto θ_{AC} y θ_{BC} para las comparaciones de A versus C y de B versus C respectivamente, el estimado del efecto de A versus B (θ_{AB}) se calcularía mediante:

$$\theta_{AB} = \theta_{AC} - \theta_{BC} \text{ (Ecuación 1)}$$

y la varianza correspondiente:

$$\text{Var}(\theta_{AB}) = \text{Var}(\theta_{AC}) + \text{Var}(\theta_{BC}) \text{ (Ecuación 2)}$$

en donde θ se corresponde con la escala en la que los resultados son analizados. De este modo, la probabilidad de respuesta a ocho semanas se estimó inicialmente con el cálculo de los RR, según la técnica de logit aleatorio²⁷, entre ESC vs PAR^{19,20} y VEN vs PAR¹³, estimándose a continuación el Ln ($\text{RR}_{\text{ESC/VEN}}$). La estimación de probabilidades a largo plazo se efectuó de un modo similar. La probabilidad de completar los tratamientos a corto y largo plazo se estimó mediante la sustracción del número de individuos que abandonan el tratamiento por efectos adversos relacionados y eficacia inadecuada. Finalmente se estimaron las distribuciones de cada variable así como los parámetros que las definen (*tabla 1*).

Costes de los recursos utilizados

El análisis de costes se ha efectuado desde la perspectiva del sistema de salud español, considerando entonces únicamente costes sanitarios directos (fármacos, consultas y procedimientos médicos). Los costes unitarios de los recursos utilizados se describen en euros ajustados a 2007 (*tabla 2*). Los correspondientes a los fármacos se han obtenido de la base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos²⁹; para el coste del caso base se ha equiparado la dosis a la media administrada en los ensayos clínicos: 14,4 mg/d de ESC²⁰, 29,9 mg/d de PAR²⁰ y 127,5 mg/d de VEN¹³, calculando posteriormente las proporciones correspondientes en cada uno a las diferentes unidades de dosificación y analizando dichos parámetros mediante sendas distribuciones beta. En el análisis de sensibilidad efectuado posteriormente se analiza con detalle la variación de dosis observada en la práctica clínica.

Los tratamientos se monitorizan a través de consultas médicas, siendo la primera más compleja, pues debe efectuarse el diagnóstico en la misma; en

Tabla 1. PROBABILIDADES UTILIZADAS EN EL MODELO

Probabilidad	ESC (IC ₉₅)	Ref.	PAR (IC ₉₅)	Ref.	VEN (IC ₉₅)	Ref.
No acabar tratamiento a 8 semanas (pNA8)	0,0948 (0,0799-0,1097)	17-19,22	0,1056 (0,0893-0,1220)	13-16,19	0,1980(0,1745-0,2214)	10,13,14
Respuesta a 8 semanas (pR8)	0,7453 (0,6261-0,8785)	17,19,20	0,6940 (0,6274-0,7606)	19,20	0,5732 (0,3877-0,8404)	13
No acabar tratamiento a 32 semanas (pNA32)	0,1593 (0,1335-0,1891)	20-22	0,1403 (0,1032-0,1774)	16,20	0,2237 (0,1985-0,2489)	11,12
Respuesta a 32 semanas (pR32)	0,7855 (0,4690-1,0)	20	0,6170 (0,4795-0,7545)	20	0,8893 (0,8601-0,9184)	23
Remisión a 32 semanas (pRm32)	0,5996 (0,5544-0,6447)	21	0,7303 (0,6744-0,7862)	16	0,6825 (0,6477-0,7174)	24

Tabla 2. COSTES UNITARIOS DE LOS RECURSOS UTILIZADOS EN EL ANÁLISIS DEL CASO BASE. LAS CONSULTAS Y PROCEDIMIENTOS SE ANALIZARON EN UN RANGO DEL VALOR MEDIO ± 25%

Recurso	Coste medio (€) (Rango)	Referencia
1ª consulta médica de AP (cm1)	52,28 (65,35 - 39,21)	31
Consultas posteriores de AP (cm)	39,48 (49,35 - 29,61)	31
1ª consulta psiquiatra (cp1)	80,02 (100,03 - 60,02)	31
Consultas post. de psiquiatra (cp)	48,02 (60,03 - 36,02)	31
Consulta de enfermería (ce)	12,8 (16,00 - 9,60)	31
ECG	21,28 (26,00 - 15,96)	32,33
ESC 10 mg	0,85	29
ESC 20 mg	1,71	29
% de uso ESC 20 mg vs 10 mg	0,44% (0,3154 - 0,5646)	
PAR 20 mg	0,72	29
% de uso PAR 40 mg vs 20 mg	0,4949 % (0,3705 - 0,6194)	
VEN 150 mg retard	2,06	29
% de uso VEN 150 mg vs 75 mg	0,70 % (0,5085 - 0,8915)	
VEN 75 mg retard	1,27	29

el caso de VEN, se realizará además un electrocardiograma inicial y un control mensual de la presión arterial en una consulta de enfermería⁹. Los costes de consultas y de los procedimientos se han tomado de los precios públicos para la prestación de servicios sanitarios, así como de datos publicados^{31,33}. En este caso se ha asumido, en concordancia con las recomendaciones publicadas^{8,30}, que cada paciente efectúa una consulta médica inicial en atención primaria, cada dos semanas durante el primer mes y mensualmente hasta el fin del seguimiento. En el caso de VEN, acorde con las recomendaciones NICE, la prescripción inicial sería efectuada por el especialista, continuándose después su tratamiento en el ámbito de la atención primaria; sin embargo, al no existir ninguna restricción en nuestro país sobre la prescripción de este medicamento, se analiza posteriormente con detalle el resultado de su prescripción únicamente en atención primaria.

Análisis coste-efectividad probabilístico

Se ha efectuado un análisis probabilístico de coste-efectividad, especificando una distribución para cada parámetro del modelo, pudiendo así incorporar la incertidumbre que conlleva dicha variable. La variación de dosis utilizadas de cada principio activo, y en consecuencia la de los costes de los fármacos evaluados, se analizó modificando aquellos mediante la asignación de una distribución

beta a la probabilidad de proporciones de las diferentes posologías empleadas. Las probabilidades de los eventos clínicos se distribuyeron mediante una distribución beta, mientras que la utilización de recursos sanitarios, dado el sesgo positivo que se presenta habitualmente, se asignaron a una de tipo log normal. Posteriormente se procedió a efectuar una simulación de Monte Carlo mediante 3.000 iteraciones³⁴, asignando un valor de la función de distribución en cada iteración a cada uno de los parámetros del modelo, y expresándose el resultado como el ratio coste-efectividad incremental para cada una de las iteraciones (RCEI*) de ESC respecto de PAR y VEN, de modo que:

$$RCEI^*_{A/B} = (C^*_A - C^*_B) / (E^*_A - E^*_B) \quad (\text{Ecuación 3})$$

en donde C* y E* son los estimados de coste y efectividad para cada iteración de la simulación y RCEI* es igualmente el ratio coste-efectividad incremental de cada una, el cual expresa el coste adicional que sería necesario para obtener un paciente extra con remisión al administrar un tratamiento con ESC respecto de PAR y VEN. Posteriormente, con los estimados de RCEI* se diseña el plano coste-efectividad incremental y se construyen las curvas de aceptabilidad de coste-efectividad (correspondientes para los valores que cumplen la condición: $\text{Prob}\{RCEI^*_{A/B} \leq \lambda\}$ para un rango de valores de disposición a pagar (λ)).

Dado el horizonte temporal del modelo (32 semanas), no es preciso utilizar ninguna tasa de descuento en costes ni en resultados.

Análisis de sensibilidad

La evaluación de la estabilidad del modelo diseñada se ha realizado mediante diversos análisis de sensibilidad univariantes, que estimaron el impacto de la variabilidad de los parámetros más relevantes que presentan incertidumbre. Para ello se consideraron diversos escenarios variando (en el rango de valores de su IC_{95}):

- Probabilidades de incidencia de eventos de ESC.
- Valores de los recursos sanitarios utilizados: consultas médicas y de enfermería.
- Equiparando el manejo en atención especializada con el de atención primaria, puesto que no existe restricción alguna en nuestro país de manejo de VEN en atención primaria.
- Variando la proporción de las posologías administrada de los antidepresivos, adecuándose a una realidad heterogénea.

RESULTADOS

Caso base

El desarrollo del modelo de decisión, a partir de una cohorte teórica de mil pacientes que comienzan un tratamiento de TAG con los fármacos analizados, ofrece una tasa media de remisión para ESC de 0,2688, para PAR de 0,2402 y para VEN de 0,2200 y un coste medio por paciente de 832,40 euros para ESC, 818,70 euros para PAR y de 950,57 euros para VEN (ver *tabla 3*).

La representación gráfica de la densidad conjunta de costes y beneficios incrementales obtenidos mediante 3.000 iteraciones del modelo, en la simulación de Monte Carlo (*figura 2*), muestra que la distribución de densidad de ESC *versus* PAR se sitúa en todos los cuadrantes del plano, indicando que existe cierta probabilidad de que tanto uno como otro fármaco sean más efectivos y menos costosos, ofreciendo un estado global de isoeficiencia.

Así, en el 73,8% de los casos la efectividad de ESC era superior a la de PAR y en el 26,2% era menor, mientras que en el 97,% era más costosa que aquella y en el 2,93% lo era menos; finalmente, la distribución de densidad del RCEI muestra que en el 27,6% de las iteraciones ESC era más coste-efecti-

Tabla 3. RESULTADOS DEL ANÁLISIS

	Coste incremental	Efectividad	RCEI
ESC / PAR	13,70	0,0287	477,86
ESC / VEN	- 118,17	0,0489	Dominado
PAR / VEN	- 131,87	0,0202	Dominado

va. Respecto de VEN se observa que dicha alternativa queda claramente dominada al presentar un coste superior en el cien por cien de las iteraciones realizadas.

La decisión de adopción de una nueva estrategia terapéutica es dependiente de la disposición a pagar (λ) existente. En el caso base desarrollado, donde λ es igual a cero, es decir, no habría ninguna disposición a pagar cantidad alguna adicional por unidad de beneficio adicional obtenido, se estima una probabilidad del 27,6% de que ESC fuera más coste-efectivo que PAR, por lo que un valor de λ de tan sólo 205 euros por remisión adicional equipararía la probabilidad de eficiencia para uno u otro fármaco en el tratamiento del TAG (*figura 3*).

Análisis de sensibilidad

Se han efectuado varios análisis determinísticos univariantes para evaluar la robustez del modelo respecto de los parámetros relevantes utilizadas, analizando los resultados de los escenarios descritos previamente; en la *tabla 4* se muestran los resultados obtenidos:

- El incremento o reducción de los valores de las probabilidades de incidencia de todos los eventos descritos en el modelo, en el rango de sus intervalos de confianza, no modifica el sentido del análisis, manteniéndose los estados de dominancia sobre

Figura 2. REPRESENTACIÓN EN EL PLANO COSTE EFECTIVIDAD DEL BENEFICIO Y COSTE INCREMENTALES DEL TRATAMIENTO DEL TAG CON ESC, PAR Y VEN TRAS EL DESARROLLO DE 3.000 ITERACIONES DEL MODELO DE DECISIÓN

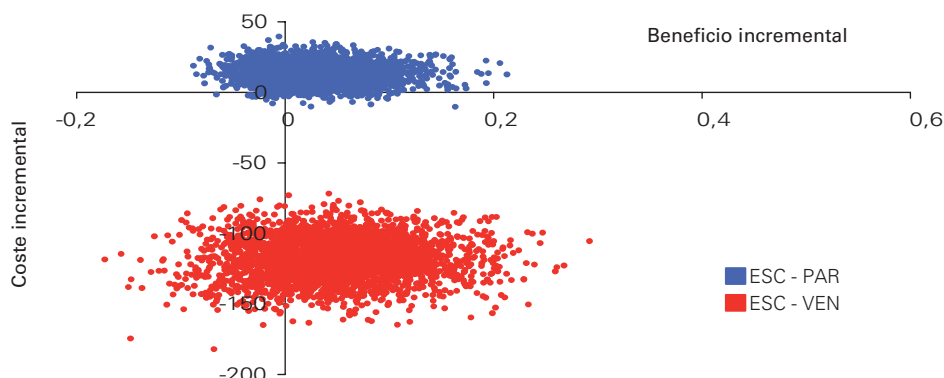
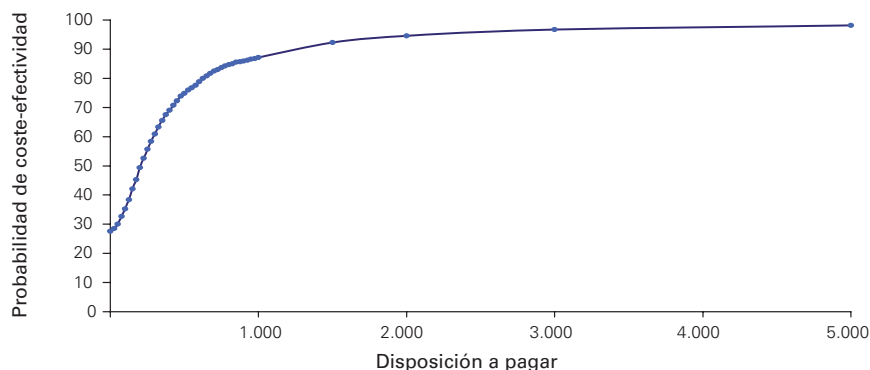


Figura 3. CURVA DE ACEPTABILIDAD DE COSTE - EFECTIVIDAD



VEN en todos los casos excepto cuando la probabilidad de respuesta a 32 semanas se halla en el límite inferior para ESC: en dicho caso, los resultados se revierten sobre los obtenidos en el caso base

- La variación de la utilización de los recursos sanitarios directos más relevantes en un amplio rango (entre el 50 y 200%) tampoco varió el sentido del análisis. Sólo en caso de que el paciente tratado con ESC precisara duplicar el número de consultas médicas en atención primaria, permaneciendo invariables los pacientes tratados con VEN, se revertiría el resultado del caso base a este nivel.

- El manejo del paciente tratado con VEN en atención primaria exclusivamente, simulando el comportamiento de nuestro país, en donde no existe tal restricción, no cambió en ningún momento el sentido del análisis. Los resultados obtenidos con un manejo exclusivo en atención primaria muestran un RCEI de ESC *versus* PAR de 514,61 manteniéndose la dominancia sobre VEN.

- La variación de los valores de las dosis medias administradas a los pacientes, para adaptarse a la variabilidad de la práctica real, en el rango de 10-20 mg para ESC, 20-40 mg para PAR y 75-150 mg para VEN, mantuvo en la mayoría de los casos el sentido del análisis. Únicamente en el caso en que la dosis media de ESC se redujera hasta 10 mg/día, manteniendo las dosis del caso base en los otros fármacos, éste dominaría a las otras estrategias terapéuticas (RCEI: -769,29 y -3.324 respecto de PAR y VEN respectivamente). Igual circunstancia se observa si la dosis media de PAR se incrementa hasta 40 mg/día, permaneciendo las del caso base en los otros medicamentos (RCEI: -747 y -2.556 respectivamente). En el caso de la administración de VEN a dosis de 75 mg (acorde con la reciente modificación de las recomendaciones del NICE), dicho fármaco sigue permaneciendo dominado por ESC y PAR. Finalmente, si se mantienen las dosis de PAR y VEN indicadas en el caso base, la simple reducción de 14,4

Tabla 4. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

	Valor	C _{ESC}	E _{ESC}	ICER _{ESC/PAR}	ICER _{ESC/VEN}
pNA8:	0,0799	831,48	0,2715	412,54	Dominado
	0,1097	833,24	0,2627	654,26	Dominado
pR8	0,6761	840,05	0,2423	11.263,16	Dominado
	0,8585	818,95	0,3077	4,46	Dominado
pNA32	0,1335	829,98	0,2753	324,64	Dominado
	0,1891	835,02	0,2577	946,24	Dominado
pR32	0,4690	832,32	0,1595	Dominado	2.066,37
	1,0000	832,32	0,3401	137,11	Dominado
pRm32	0,5544	832,32	0,2470	2.071,21	Dominado
	0,6447	832,32	0,2872	292,09	Dominado
cm	79,96	1.133,93	0,2671	480,15	3.636,04
	19,74	681,52	0,2671	528,09	Dominado
cm1	105,6	885,64	0,2671	511,99	Dominado
	26,40	806,44	0,2671	511,99	Dominado
cp1	160,04	898,67	0,2671	511,19	Dominado
	40,01	792,31	0,2671	511,19	Dominado
cp	96,04	947,39	0,2671	498,88	Dominado
	24,01	774,79	0,2671	518,73	633,07
ce	25,60	937,31	0,2671	523,60	Dominado
	6,40	829,83	0,2671	506,37	Dominado

mg/ a 12,6 mg/d de ESC equipararía absolutamente la eficiencia de éste respecto de PAR (*tabla 4*).

DISCUSIÓN

Los resultados del presente análisis farmacoeconómico probabilístico, primero a nuestro conocimiento que se desarrolla para el ámbito de la atención primaria en España, muestran un estado de dominación simple de ESC o PAR respecto de VEN desde la perspectiva del sistema de salud en España y en un horizonte temporal de 32 semanas para el tratamiento de los pacientes diagnosticados de TAG. Una alternativa domina a otra cuando su efectividad es mayor y su coste es menor. En este caso VEN presenta una menor efectividad global debido a una elevada tasa de abandonos del tratamiento. Allgulander *et al*²³ indican que 102 de 411 pacientes abandonaron el tratamiento, principalmente por falta de eficacia y efectos adversos (31 y 44 pacientes respectivamente); resultados similares son reportados por Katz *et al*²³ en su análisis de todos los ensayos clínicos de VEN. Asimismo, los mayores costes se asocian con el mayor precio de adquisición del fármaco y por la repercusión en costes que presenta la falta de respuesta por cualquier causa. Por otro lado, se observa una diferencia no significativa, tanto de costes como de eficacia entre ESC y PAR; la combinación de dichos resultados ofrece un nivel de isoeficiencia entre ambas, es decir, los recursos sanitarios utilizados por ambos para la consecución de una unidad de resultado son iguales. Por ello, los resultados obtenidos soportan las recomendaciones de utilización de los ISRS, ESC o PAR, como tratamiento de primera elección en el TAG frente a VEN^{6,8}.

Los resultados obtenidos son equiparables a los de por otros estudios farmacoeconómicos similares. Guest *et al*³⁵ realizaron un análisis de coste-efectividad en Reino Unido con VEN mostrando, una vez actualizado a precios del mismo año, un coste ligeramente menor (719,39 vs 950,31 euros) explicado por la menor dosis empleada en aquél así como un menor precio del fármaco en dicho país. Más recientemente, Jorgensen *et al*³⁶ analizan para Reino Unido, la eficiencia comparada de ESC y PAR en donde se muestran unos costes, una vez actualizados, de 704 y 765 euros y una eficacia de 0,496 y 0,352 para ESC y PAR respectivamente; dado que establecen como resultado final la tasa de respuesta en vez de la de remisión, una vez establecido nuestro estudio a las mismas condiciones, dichas tasas son de 0,446 y 0,329 para ESC y PAR respectivamente.

El presente estudio presenta ciertas fortalezas y limitaciones que deben ser consideradas. Entre las fortalezas se hallan: primero, se recoge toda la infor-

mación disponible a través de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados publicados, la cual se combina mediante combinación de datos y comparación indirecta, al no existir estudios que analicen simultáneamente todos los principios activos. Segundo, el análisis se ha efectuado en un marco probabilístico que permite evaluar la incertidumbre de segundo orden al incorporar la distribuciones de probabilidad de los parámetros relevantes, a diferencia de los modelos determinísticos que sólo evalúan la de primer orden, que hace referencia exclusivamente a la variabilidad existente en relación a los resultados de un determinado tratamiento, efectividad o coste³⁷. Tercero, los múltiples análisis de sensibilidad univariantes confirman la robustez de los resultados obtenidos: la variación de las variables relevantes, dentro de los límites efectuados, no motivó el cambio del sentido del resultado final. Incluso, la reducción de la dosis de VEN a 75 mg/día, según directrices actuales del NICE, mantiene el estado de dominación de ESC y PAR sobre ella. Entre las limitaciones se encuentran: primero, el estudio se sustenta en un modelo analítico y no en un ensayo clínico prospectivo, debido a la no disponibilidad de uno o varios estudios que evalúen simultáneamente la eficacia de ESC, PAR y VEN; no obstante, se ha optado por un modelo probabilístico que incrementa la robustez del resultado, además de efectuar diversos análisis de sensibilidad con el fin de minimizar los posibles sesgos que pudiera presentar el modelo. Segundo, el horizonte temporal es de sólo 32 semanas dado que éste es el máximo seguimiento de los estudios publicados, por lo que no puede extrapolarse los resultados hallados a periodos superiores de tiempo. Tercero, el estudio no contempla la variabilidad de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), por lo que no puede realizarse un análisis coste-utilidad que ofrecería más datos acerca del tratamiento del TAG, al ser aquella una variable de interés en dicha patología.

En base a lo expuesto, serían adecuadas investigaciones posteriores que evaluaran los tres fármacos analizados, durante un horizonte temporal más amplio y se analizara en profundidad la repercusión que cada uno de ellos presenta sobre la CVRS.

En conclusión, los resultados del presente estudio farmacoeconómico soportan, desde la perspectiva de la eficiencia, las recomendaciones existentes de tratamiento de primera línea en el TAG mediante ESC o PAR. Los análisis de sensibilidad realizados sustentan esta conclusión, mostrando la importancia del abandono del tratamiento con VEN en el valor de la tasa de remisión total a corto y medio plazo.

AGRADECIMIENTOS

Estudio financiado por Lundbeck España S.A., sin que haya tenido ninguna participación en el diseño, análisis, redacción o en alguna de las fases del proceso del mismo

REFERENCIAS

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TRTM). Washington: American Psychiatric Association, 2000:472-6
- World Health Organization. Pocket Guide to the ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders with Glossary and Diagnostic Criteria for Research (DCR-10). Geneva: WHO. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994:158-60
- Yonkers K, Warshaw M, Massion A, Keller M. Phenomenology and course of generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 1996;168:308-13.
- Wittchen H, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe - a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:357-76.
- Olfson M, Gameroff M. Generalized anxiety disorder, somatic pain and health care costs. *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29(4):310-6.
- Castro C, Esteban B, Alberdi J, Viana C. Ansiedad generalizada. *Guías Clínicas [revista electrónica]* 2007;7(18) [consultado 18-09-2007]: Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/ansiedad.asp>
- Baldwin D, Anderson I, Nutt D, Bandelow B, Bond A, Davidson J et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2005;19(6):567-96.
- Anxiety (amended). Management of anxiety (panic disorder, with or without agoraphobia, and generalised anxiety disorder) in adults in primary, secondary and community care [documento electrónico] NICE Clinical Guideline 22 (amended). National Institute for Clinical Excellence. NHS. April 2007 [consultado 18-09-2007]: Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG22/niceguidance/pdf/English>
- Rickels K, Pollack M, Sheehan D, Haskins J. Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157(6):968-74
- Nimatoudis I, Zissis N, Kogeorgos J, Theodoropoulou S, Vidalis A, Kaprinis G. Remission rates with venlafaxine extended release in Greek outpatients with generalized anxiety disorder. A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19(6):331-6
- Gelenberg A, Lydiard R, Rudolph R, Aguiar L, Haskins J, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: A 6-month randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283(23):3082-8
- Allgulander C, Hackett D, Salinas E. Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalised anxiety disorder: twenty-four week placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Psychiatry* 2001;179:15-22
- Kim T, Pae C, Yoon S, Bahk W, Jun T, Rhee W et al. Comparison of venlafaxine extended release versus paroxetine for treatment of patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006;60(3):347-51
- Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J, Bellew K, Iyengar M, Sheehan D. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2003;160(4):749-56
- Pollack M, Zaninelli R, Goddard A, McCafferty J, Bellew K, Burnham D, Iyengar M. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: Results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry* 2001;62(5):350-7
- Stocchi F, Nordera G, Jokinen R, Lepola U, Hewet K, Bryson H, Iyengar M for the Paroxetine Generalized Anxiety Disorder Study Team. Efficacy and tolerability of paroxetine for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64(3):250-8
- Davidson J, Bose A, Korotzer A, Zheng H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. *Depress Anxiety* 2004;19(4):234-40
- Goodman W, Bose A, Wang Q. Treatment of generalized anxiety disorder with escitalopram: pooled results from double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord* 2005;87(2):161-7
- Baldwin S, Huusom A, Maehlum E. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 2006;189:264-72
- Bielski R, Bose A, Chang C. A double-blind comparison of escitalopram and paroxetine in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2005;17(2):65-9
- Davidson J, Bose A, Wang Q. Safety and efficacy of escitalopram in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *K Clin Psychiatry* 2005;66(11):1441-6
- Allgulander C, Florea I, Huusom A. Prevention of relapse in generalized anxiety disorder by escitalopram treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9(5):495-505
- Katz I, Reynolds C, Alexopoulos G, Hackett D. Venlafaxine ER as a treatment for generalized anxiety disorder in older adults: Pooled analysis of five randomized placebo-controlled clinical trials. *JAGS* 2002;50:18-25
- Montgomery S, Shheehan D, Meoni P, Haudiquet V, Hackett D. Characterization of the longitudinal course of improvement in generalized anxiety disorder during long-term treatment with venlafaxine XR. *J Psychiatr Res* 2002;36:209-17
- Rickels K, Rynn M, Iyengar M, Duff D. Remission of generalized anxiety disorder: a review of the paroxetine clinical trials database. *J Clin Psychiatry* 2006;67(1):41-7
- Goodman W, Bose A, Wang Q. Treatment of generalized anxiety disorder with escitalopram: Pooled results from double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord* 2005;87:161-7
- Letón E, Pedromingo A. Introducción al Meta-Análisis. Madrid: Diaz de Santos, 2001
- Bucher H, Guyatt G, Griffith L, Walter S. The results of direct and indirect treatment comparison in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683-91
- BOT. [Base de datos en CD-ROM]. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Version 2.0.0. Madrid: 2007
- Guess J, Russ J, Lenox-Smith A. Cost-effectiveness of venlafaxine XL compared with diazepam in the treatment of generalised anxiety disorder in the United Kingdom. *Eur J Health Econ* 2005;6:136-45
- BOCM nº 56 de 8 de mar de 2005 Orden 234/2005, de 23 de febrero, del Consejero de Sanidad y Consumo, por la que se fijan los precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de la Red de Centros de la Comunidad de Madrid
- Badía X, Bueno H, González J, Valentin V, Rubio M. Análisis de la relación coste-efectividad a corto y largo plazo de clopidogrel añadido a terapia estándar en pacientes con síndrome coronario agudo en España. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(12):1385-95:
- Hernández A, Núñez A, Sáiz M, Roviro J. Coste por proceso en el tratamiento quirúrgico del cáncer de piel. *Gac Sanit*. 2006;20(4):273-9
- O'Hagan, A., Stevenson, M. and Madan, J. Monte Carlo probabilistic sensitivity analysis for patient level simulation models: Efficient estimation of mean and variance using ANOVA. Research Report No. 561/05, Department of Probability and Statistics, University of Sheffield; 2005
- Guest J, Russ J, Lenox-Smith A. Cost-effectiveness of Venlafaxine XL compared with diazepam in the treatment of generalised anxiety disorder in the United Kingdom. *Eur J Health Econ*. 2005;6:136-45
- Jorgensen T, Stein D, Despiegel N, Drost P, Hemels M, Baldwin D. Cost-effectiveness analysis of Escitalopram compared with Paroxetine in the treatment of Generalized Anxiety Disorder in the United Kingdom. *Ann Pharmacother*. 2006;40:1752-8
- Briggs, A. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics* 2000;17:479-500