

Análisis farmacoeconómico del cambio de tratamiento antipsicótico, por ineficacia o efectos adversos, a quetiapina de liberación prolongada

Carlos Rubio-Terrés¹, Ángel L. Montejo González², Marta Puchol Incertis³, Concha Álvarez Sanz³

1 HEALTH VALUE. Madrid.

2 Servicio de Psiquiatría. Hospital Clínico de Salamanca.

3 AstraZeneca Farmacéutica Spain, SA. Madrid.

Resumen

Objetivo: Estimar el coste-utilidad del cambio de antipsicótico (convencional o atípico) en pacientes esquizofrénicos con resultados subóptimos de eficacia o tolerabilidad, que pasan a ser tratados con una dosis diaria de quetiapina de liberación prolongada.

Métodos: Se llevó a cabo un análisis farmacoeconómico modelizado, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS), considerando únicamente los costes directos sanitarios, utilizando los resultados de 477 pacientes, seguidos durante 12 semanas, con un beneficio clínico (medido mediante la disminución de la puntuación en la escala CGI-CB [*Clinical Global Impression-Clinical Benefit*]) del 62,8% en los pacientes que cambiaron el tratamiento. Los AVAC (años de vida ajustados por su calidad) con o sin cambio de tratamiento se obtuvieron modelizando 8 estados de salud de los pacientes (escala PANSS) y la pérdida de utilidades que conllevarían los efectos adversos relacionados con los tratamientos. Se consideraron los costes de adquisición de los fármacos antipsicóticos, así como los costes y las utilidades derivados de las recaídas por ineficacia o intolerancia de los tratamientos. Se analizaron los siguientes grupos de pacientes: todos, los que cambiaron de tratamiento por ineficacia o intolerancia y los tratados previamente con olanzapina o risperidona.

Resultados: El cambio a quetiapina de liberación controlada generó una ganancia de 0,0144 a 0,0236 AVAC por paciente. El coste de ganar un AVAC (€ de 2008) con el cambio osciló entre 11.371 € y 29.427 €, por debajo del umbral de coste-efectividad (30.000 €).

Conclusión: El cambio de tratamiento antipsicótico, por insuficiente eficacia o mala tolerancia, a quetiapina de liberación prolongada genera beneficios clínicos en los pacientes esquizofrénicos y ello da lugar a una ganancia en AVAC, siendo una opción de tratamiento coste-efectiva para el SNS.

Palabras clave: coste-efectividad, esquizofrenia, antipsicóticos, quetiapina.

Abstract

Objective: To estimate the cost-utility of switching schizophrenic patients experiencing suboptimal efficacy or tolerability with their current antipsychotic (typical or atypical) to once-daily extended-release quetiapine.

Methods: A pharmacoeconomic analysis was modeled, from the National Health System (NHS) perspective, including only health direct costs, using the results of 477 patients followed for 12 weeks, with a clinical benefit after switching (according to the Clinical Global Impression-Clinical Benefit [ICG-BC] score reduction) of 62.8%. The QALY (Quality-adjusted life years) values with or without treatment switching were obtained by modelling 8 health states of the patients (PANSS scale) and the utilities loss due to treatment-related adverse events. Antipsychotic drugs acquisition costs and costs and utilities derived from relapses due to suboptimal efficacy or tolerability were considered. The following groups were analysed: all patients, patients switched due to inadequate efficacy or tolerability, and patients switched from olanzapine or risperidone.

Results: Switching to extended-release quetiapine was associated with a QALY gain of 0.0144-0.0236 per patient. Incremental cost (€ 2008) per QALY gained was from 11,371 € to 29,427 €, under the cost-effectiveness threshold value (30,000 €).

Conclusion: Switching of current antipsychotic treatment, due to suboptimal efficacy or tolerability, to extended-release quetiapine, was associated with clinical benefits in patients with schizophrenia, with AVAC gains. It is a cost-effective treatment option for the NHS.

Key words: cost-effectiveness; schizophrenia; antipsychotic agents; quetiapine.

Introducción

La esquizofrenia es un trastorno psicótico grave, con una prevalencia que varía según los estudios^[1], estimándose en 3,0 casos por cada 1.000 habitantes y año en hombres y en 2,86 casos por cada 1.000 habitantes y año en mujeres^[2]. Se estima que en España hay más de 400.000 pacientes adultos con esquizofrenia^[3].

Las tasas de adherencia al tratamiento farmacológico descritas en los pacientes con esquizofrenia son muy variables^[4], aunque se ha estimado una tasa media de tan solo el 41,2%^[5]. El impacto del incumplimiento del tratamiento antipsicótico de mantenimiento es decisivo en la evolución de los pacientes, dando lugar a recaídas, rehospitalizaciones y visitas más frecuentes a los servicios de urgencias (con los costes sanitarios correspondientes)^[6,7], y aumentan-

do asimismo el riesgo de suicidio^[8]. Las causas del incumplimiento del tratamiento son muchas y muy variadas^[4], habiéndose observado que se produce más frecuentemente con los antipsicóticos convencionales que con los atípicos^[9], debido probablemente a la mayor tasa de efectos adversos y de ineficacia de los primeros^[10,11].

En un reciente estudio realizado en España se ha estimado el coste económico total de la esquizofrenia en 1.970 millones de euros (el 47% de los costes fueron indirectos), lo que supone el 2,7% de los gastos sanitarios totales^[12]. Se estima que el coste de la recaída de un paciente español con esquizofrenia es de 1.514,75 €, considerando que aquella conllevaría al menos una consulta extraordinaria por cada caso y que el 38% de los pacientes que recaen son hospitalizados^[13].

Recientemente, se han publicado los resultados de un ensayo clínico^[14], según el cual el cambio del

tratamiento antipsicótico (convencional o atípico) por resultados subóptimos de eficacia o de tolerabilidad a un tratamiento con dosis flexibles (una vez al día) de quetiapina de liberación prolongada (Seroquel Prolong[®]) se asoció con un beneficio clínico (definido como una mejoría [disminución] de la puntuación en la escala *Clinical Global Impression-Clinical Benefit* [CGI-CB] a las 12 semanas de tratamiento) en el 62,8% de los pacientes esquizofrénicos que pasaron a ser tratados con quetiapina de liberación prolongada (IC del 95% 58,4%-67,1%; $p < 0,0001$)^[14].

El objetivo del presente trabajo fue estimar el coste-utilidad del cambio de antipsicótico (convencional o atípico) en pacientes esquizofrénicos con resultados subóptimos de eficacia o tolerabilidad, que pasan a ser tratados con una dosis diaria de quetiapina de liberación prolongada.

Métodos

Población diana

Representa el conjunto hipotético de pacientes en los que se realiza el análisis teórico y, por tanto, la población a la que pueden aplicarse los resultados del estudio. La población diana fueron pacientes españoles adultos con esquizofrenia crónica estable, con características clínicas y demográficas similares a las de los pacientes incluidos en el ensayo clínico de Ganesan y cols.^[14] [adultos de $37,9 \pm 11,3$ años de edad, con esquizofrenia paranoide (78,4%) o de otros tipos, habiendo transcurrido $10,9 \pm 9,0$ años desde el diagnóstico y tras haber sufrido $5,3 \pm 5,5$ episodios psicóticos por paciente, tratados mayoritariamente con antipsicóticos atípicos (71,7%) o, en menor grado, con antipsicóticos convencionales (28,3%) y, finalmente, con una puntuación de $6,8 \pm 2,3$ en la escala CGI-CB y de $73,8 \pm 18,3$ en la escala PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*)].

Modelo farmacoeconómico

El estudio consistió en un modelo farmacoeconómico, entendido como un esquema teórico que permite hacer simulaciones de procesos sanitarios com-

plejos relacionados con medicamentos y que es elaborado siguiendo un protocolo previamente establecido, mediante estimaciones obtenidas a partir de los datos disponibles (publicados o no) de eficacia, toxicidad y costes de las alternativas comparadas. Para ello, se utilizó un modelo determinístico^[15], elaborado con Microsoft Excel^[16].

Se efectuó un análisis de coste-utilidad^[17] a partir de los datos recogidos en los 477 pacientes esquizofrénicos del estudio de Ganesan y cols, que cambiaron su tratamiento por el de quetiapina de liberación prolongada por insuficiente eficacia (N = 315) o por mala tolerabilidad (N = 162) y que fueron seguidos durante 12 semanas^[14], el mismo horizonte temporal que se consideró en el modelo farmacoeconómico^[16]. El diseño del ensayo clínico se resume en la Figura 1. Las principales premisas consideradas en el modelo se resumen en la Tabla 1^[13,14,16-22].

Estimación de las utilidades

La noción de utilidad se refiere a la preferencia que tienen (o a la satisfacción que reciben) los individuos por disfrutar de un estado de salud respecto de otro. Los valores (o preferencias) sobre diferentes estados de salud se basan en estimaciones directas realizadas por los propios individuos. El índice más frecuentemente utilizado como medida de los resultados de utilidad son los años de vida ajustados por la calidad de vida (AVAC). Este índice ajusta cada año de vida según el valor de utilidad asignado a ese año, a causa de un estado de salud imperfecta, cuyo valor está comprendido entre 0 (muerte) y 1 (salud perfecta)^[23].

Las utilidades de los estados de salud se obtuvieron mediante la escala PANSS, empleada por Lenert y cols. en pacientes con esquizofrenia^[18,19]. Los 30 puntos de la escala se agruparon en tres categorías (negativa, positiva y cognitiva), y a partir de ellas, con la ayuda de un panel de expertos, se identificaron 8 estados de salud, cuyas utilidades se estimaron de acuerdo con los estudios antes mencionados^[18,19]. La ganancia o pérdida de AVAC con y sin el cambio de tratamiento se calcularon comparando la ganancia o pérdida de utilidades entre dos visitas.

Los valores de utilidad no pudieron obtenerse inicialmente en algunos casos por dos motivos. En pri-

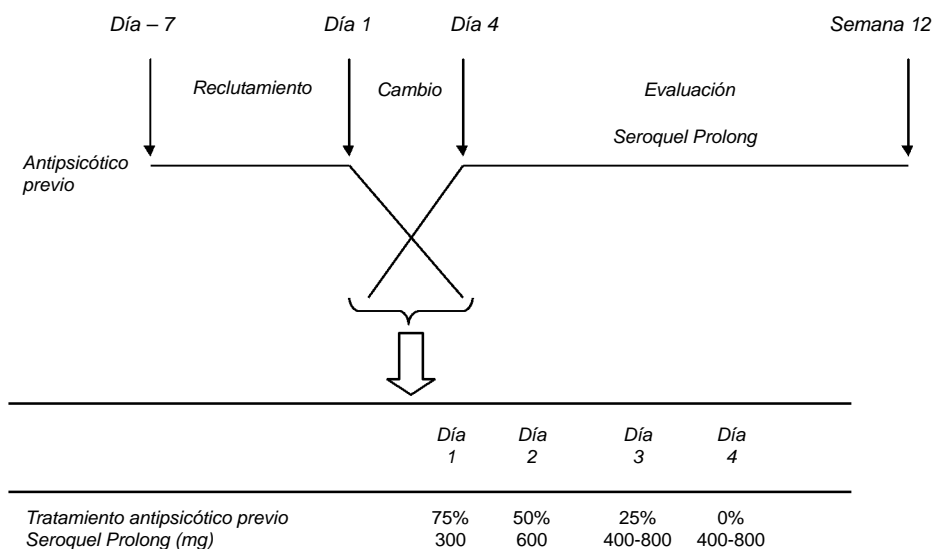


Fig.1. Diseño del estudio 147 en pacientes con esquizofrenia con un cambio de tratamiento para pasar de un antipsicótico previo (ineficaz o mal tolerado) a quetiapina de liberación prolongada (Seroquel Prolong®). En el periodo de evaluación, la dosis flexible osciló entre 400 y 800 mg/día, con un ajuste mínimo de la dosis diaria de 200 mg^[14].

mer lugar, porque parte de los pacientes no cumplieron las 6 visitas estipuladas (107 de 477 interrumpieron el tratamiento antes de las 12 semanas previstas). En este caso, se optó por aplicar el método LOCF (*last observation carried forward*, arrastre anterógrado de la última observación), considerando como resultado final el de la última consulta disponible y asumiendo que, desde ese momento, el paciente permanece constante, por lo que la ganancia de AVAC durante los días restantes hasta alcanzar las 12 semanas es cero^[16]. En segundo lugar, la clasificación de Lenert y cols.^[18,19] no clasifica todas las combinaciones posibles de las tres categorías antes indicadas, motivo por el cual parte de los pacientes tuvieron que ser clasificados mediante un panel de expertos, conforme a unos criterios previamente establecidos^[16].

Por los motivos indicados, se hicieron los análisis siguientes^[16]: (a) Completo: el de los casos que acudieron a las seis consultas programadas; (b) Completo + LOCF; (c) Extendido: el completo más

aquellos casos que no pudieron ser clasificados inicialmente en un estado de salud (según la clasificación PANSS) pero que lo fueron *a posteriori* mediante la opinión de un experto, como se ha indicado antes; y (d) Extendido + LOCF. Estos análisis se llevaron a cabo para cada una de las cinco poblaciones siguientes^[15]: (i) todos los pacientes, tanto los que tuvieron un tratamiento completo, como aquellos que lo interrumpieron; (ii) los pacientes que cambiaron de tratamiento por ineficacia; (iii) los que cambiaron de tratamiento por intolerancia; (iv) el subgrupo que fue previamente tratado con olanzapina; y (v) el subgrupo que fue tratado anteriormente con risperidona.

Se introdujo un ajuste del impacto adicional de los principales efectos adversos de los antipsicóticos (hipotensión, ganancia de peso, discinesia tardía, pseudoparkinsonismo, disfunción sexual y acatisia) sobre las utilidades de los pacientes con esquizofrenia, de acuerdo con la información recogida por Lenert y cols.^[18,19] (Tabla 1). También se estimó la

Tabla 1. Premisas tomadas en el análisis farmacoeconómico.

Premisas	Referencias
Poblaciones analizadas: todos los pacientes (1); los pacientes que cambiaron el tratamiento por ineficacia; los que lo cambiaron por mala tolerancia; los tratados con olanzapina; los tratados con risperidona.	14,16
Análisis realizados: completo; completo + LOCF; extendido; extendido + LOCF (2).	16
Valores medios de las utilidades, obtenidos mediante el método de la lotería normalizada, en pacientes con esquizofrenia:	18
Estado 1 (leve)0,88
Estado 2 (moderada, tipo 1)0,75
Estado 3 (moderada, tipo 2)0,74
Estado 4 (grave, tipo 1)0,65
Estado 5 (grave, tipo 2)0,63
Estado 6 (grave, tipo 3)0,62
Estado 7 (grave, tipo 4)0,53
Estado 8 (extremadamente grave)0,42
Pérdida de utilidades asociada a los efectos adversos de los fármacos antipsicóticos	18
Hipotensión ortostática0,058
Ganancia de peso0,031
Discinesia tardía0,095
Pseudoparkinsonismo0,074
Acatisi0,059
Pérdida anual de utilidades asociada a la recaída de la enfermedad: 0,0478*	19-21
Horizonte temporal del tratamiento antipsicótico: 12 semanas	14,16
Tasa mensual de recaídas observada con los antipsicóticos: 3,5%*	22
Tasa de eficacia por el cambio a quetiapina de liberación prolongada: 68,2%*	14
Coste estimado de la recaída por fracaso del antipsicótico: 1.514,75 €*	13
Coste de 1 consulta extraordinaria al psiquiatra: 69,06 €	13
Coste de 1 hospitalización por recaída: 3.804,46 €	13
Tasa de hospitalización tras la recaída: 38%*	13

(1) Tanto los pacientes que siguieron el tratamiento completo, como aquellos que lo interrumpieron. (2) Análisis completo: el de los casos que acudieron a las seis consultas programadas; **LOCF**: análisis de los casos con menos de 6 visitas, considerando que el resultado de la última consulta disponible es el resultado final (*last observation carried forward*); análisis extendido: el completo más aquellos casos que no pudieron ser clasificados inicialmente en un estado de salud (según la clasificación PANSS) pero que lo fueron a posteriori mediante la opinión de un experto. * Estos valores fueron sometidos a un análisis de sensibilidad, aplicándoles un $\pm 20\%$ del valor. Los costes se expresan en euros (€) de 2008.

pérdida de utilidades asociada a las recaídas de la enfermedad, a partir de los datos disponibles en la literatura médica^[19-21].

Estimación de los costes

Se consideraron tanto los costes de adquisición de los fármacos antipsicóticos (según los precios aprobados)^[24] como los costes derivados de las recaídas por ineficacia o intolerancia de los tratamientos, que se obtuvieron de un estudio español publicado en 2006^[13] (Tabla 1). Todos los costes se presentan actualizados al año 2008.

Caso básico

En el caso básico del análisis se consideraron las siguientes premisas (Tabla 1): (i) una tasa mensual de recaídas con los antipsicóticos del 3,5%^[22]; (ii) una tasa de eficacia en los pacientes que cambian a quetiapina de liberación prolongada del 62,8%^[14]; (iii) que por cada recaída se produciría una consulta extraordinaria al psiquiatra (69,06 €)^[13]; (iv) que en el 38% de los pacientes tratados con un antipsicótico atípico sería necesaria la hospitalización (3.804,46 €) conforme al estudio español antes mencionado^[13]; (v) un coste sanitario por cada recaída del paciente

esquizofrénico de 1.514,75 € (considerando que una recaída da lugar a una consulta extraordinaria al psiquiatra y que, en el 38% de los casos, requiere hospitalización)^[13]; y (vi) que, de acuerdo con los resultados combinados de varios estudios publicados, el tratamiento eficaz durante un año de un paciente esquizofrénico inicialmente sin respuesta, da lugar a una ganancia media de 0,0478 AVAC^[19-21].

Análisis de sensibilidad

Se hicieron análisis de sensibilidad determinísticos univariantes (aplicando el $\pm 20\%$ de los valores medios) para las siguientes variables: (i) la tasa mensual de recaídas con los antipsicóticos; (ii) la tasa de eficacia observada en el estudio de Ganesan y cols.^[16]; (iii) el coste estimado de las recaídas por fracaso del antipsicótico; (iv) la tasa de hospitalización tras la recaída; (v) la pérdida anual de utilidades ligada a la

recaída; y (vi) se realizó un análisis sin considerar el coste o las utilidades de las recaídas (Tabla 1).

Resultados

En el caso básico del análisis, el cambio a quetiapina de liberación controlada generó una ganancia de 0,0144 a 0,0236 AVAC por paciente (Tabla 2). El coste de ganar un AVAC (€ de 2008) con el cambio osciló entre 11.371 € y 29.427 € (Figura 2).

Los resultados de los análisis de sensibilidad estuvieron asimismo por debajo de 30.000 € (Tabla 3). Únicamente estuvieron ligeramente por encima de ese valor (30.364-30.409 €) en los pacientes cuyo tratamiento previo era risperidona, así como en el caso de no considerar en el análisis ni el coste ni las utilidades de las recaídas en los fracasos con risperidona, alcanzándose en ese supuesto un coste por ganar un AVAC de 35.606 € (Tabla 3).

Tabla 2. Resultados del caso básico del análisis farmacoeconómico, considerando el tipo de población y el tipo de análisis (€ de 2008).

Población	Análisis	N	Coste con Seroquel Prolong (€)	Coste sin Seroquel Prolong (€)	Diferencia de costes (€)	AVAC ganados	Coste-efectividad incremental (€/AVAC ganado)
Todos los pacientes	Completo	279	769	284	485	0,0214	22.643
	Completo+LOCF	412	669	315	354	0,0173	20.452
	Extendido	382	783	338	445	0,0215	20.731
	Extendido+LOCF	477	679	317	362	0,0177	20.437
Cambio por ineficacia	Completo	186	777	356	421	0,0225	18.671
	Completo+LOCF	275	679	334	345	0,0188	18.351
	Extendido	252	789	362	427	0,0221	19.352
	Extendido+LOCF	315	685	340	346	0,0183	18.868
Cambio por intolerancia	Completo	93	752	276	476	0,0191	24.854
	Completo+LOCF	137	650	276	374	0,0144	26.010
	Extendido	130	770	292	479	0,0203	23.627
	Extendido+LOCF	162	666	273	393	0,0165	23.869
Subgrupo de olanzapina	Completo	49	769	501	268	0,0236	11.371
	Completo+LOCF	85	669	433	236	0,0156	15.121
	Extendido	73	783	493	290	0,0198	14.667
	Extendido+LOCF	100	679	441	238	0,0152	15.705
Subgrupo de risperidona	Completo	83	769	210	559	0,0190	29.427
	Completo+LOCF	123	669	213	456	0,0164	27.820
	Extendido	116	783	226	557	0,0203	27.484
	Extendido+LOCF	143	679	214	465	0,0168	27.700

Abreviaturas: **AVAC**: año de vida ajustado por su calidad; **LOCF**: *last observation carried forward* (arrastré anterógrado de la última observación). Los costes se expresan en euros (€) de 2008.

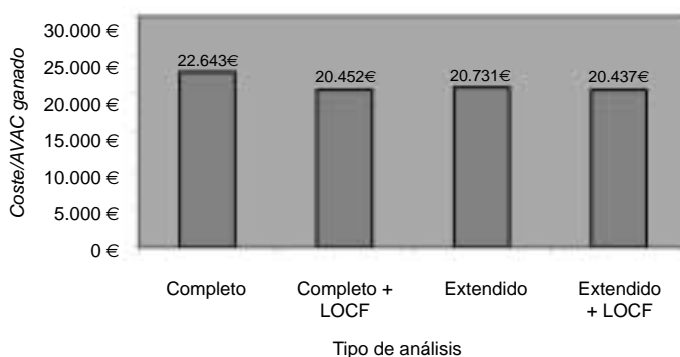


Fig. 2. Resultados del caso básico del análisis farmacoeconómico (análisis completo). Todos los valores del coste de ganar un AVAC (inferiores a 30.000 €) indican que el cambio a Seroquel Prolong® es una alternativa coste-efectiva. Abreviaturas: **AVAC:** año de vida ajustado por su calidad; **LOCF:** last observation carried forward (arrastré anterógrado de la última observación).

Discusión

Las formulaciones de liberación prolongada de los antipsicóticos orales pueden dar lugar a una reducción de los costes del tratamiento y a un aumento del número de días con la enfermedad estabilizada^[25]. Existe un efecto beneficioso, tanto clínico como económico, comprobado a partir del estudio de Ganesan y cols.^[14], que incluyó pacientes esquizofrénicos con resultados subóptimos de eficacia o tolerabilidad del tratamiento previo con los antipsicóticos habituales y pasaron a ser tratados con una dosis diaria de quetiapina de liberación prolongada. En este estudio, la mayoría de los pacientes que cambiaron a esta formulación experimentaron un beneficio clínico, tanto en eficacia como en una mejor tolerancia al tratamiento^[14]. La aplicación de estos resultados al presente modelo económico indica que el coste de ganar un AVAC con el cambio a quetiapina de liberación prolongada oscila entre 11.371 € y 29.427 €, por lo cual puede considerarse un tratamiento coste-efectivo.

Cabe mencionar como consistencias del modelo el hecho de que los datos de eficacia provengan del estudio clínico mencionado y que los resultados de los análisis de sensibilidad demuestren la estabilidad (el mantenimiento del resultado) del caso básico. Entre las limitaciones del estudio, puede citarse la necesidad de clasificar a parte de los pacientes del

estudio mediante un panel de expertos. No obstante, este aspecto se tuvo en cuenta en el modelo económico ya que se analizaron separadamente las diferentes poblaciones creadas por el panel de expertos, sin que se observaran modificaciones significativas de los resultados.

Otra posible limitación del modelo vendría determinada por el diseño del estudio clínico de Ganesan y cols.^[14], debido a la ausencia de un grupo control. Sin embargo, hay que hacer dos consideraciones: en primer lugar, un diseño controlado entrañaría un problema ético, ya que no hubiera sido aceptable que parte de los pacientes que no respondieron a los antipsicóticos previos hubieran seguido con el tratamiento ineficaz o mal tolerado; por otra parte, el estudio de Ganesan es el único disponible sobre el cambio de tratamiento antipsicótico a quetiapina de liberación prolongada y tiene un diseño pragmático que intenta reproducir lo que ocurre en la práctica clínica.

Es de interés comentar que los antipsicóticos previos del estudio de Ganesan y cols.^[14] incluyeron prácticamente todos los disponibles en España. El tipo de antipsicótico previo se registró en 409 pacientes; de éstos recibieron previamente antipsicóticos atípicos el 67% (274 pacientes) y el 33% restante (135 pacientes) fueron tratados previamente con antipsicóticos convencionales. El 16,6% y el 25,6% de los pacientes recibieron un tratamiento previo con

Tabla 3. Resultados del análisis de sensibilidad univariante (análisis: completo) (Coste por AVAC ganado, € de 2008).

Análisis	Todos los pacientes	Pacientes que cambiaron por ineficacia	Pacientes que cambiaron por intolerancia	Pacientes tratados con olanzapina	Pacientes tratados con risperidona
Caso básico	22.643	18.671	24.854	11.371	29.427
Análisis de sensibilidad					
Tasa mensual de recaídas con los antipsicóticos (2,8%; 4,2%)	23.664 ; 21.636	19.498 ; 17.844	25.828 ; 23.880	12.162 ; 10.581	30.409 ; 28.445
Tasa de eficacia por el cambio a quetiapina de liberación prolongada (50,2%; 75,4%)	23.667 ; 21.633	19.501 ; 17.841	25.831 ; 23.877	12.165 ; 10.578	30.412 ; 28.442
Coste estimado de la recaída por fracaso del antipsicótico (1.212 €; 1.818 €)	23.514 ; 21.772	19.497 ; 17.843	25.818 ; 23.879	12.160 ; 10.580	30.402 ; 28.442
Tasa de hospitalización tras la recaída (30,4%; 45,6%)	23.475 ; 21.812	19.480 ; 17.882	25.784 ; 23.924	12.126 ; 10.617	30.364 ; 28.490
Pérdida anual de utilidades asociada a la recaída de la enfermedad (0,0382; 0,0573)	22.787 ; 22.501	18.784 ; 18.560	25.031 ; 24.680	11.437 ; 11.306	29.638 ; 29.219
Sin considerar el coste o las utilidades de las recaídas	27.879	23.511	30.814	15.778	35.606

Abreviatura: **AVAC**: año de vida ajustado por su calidad. Los costes se expresan en euros (€) de 2008.

olanzapina y risperidona, respectivamente, que son los antipsicóticos atípicos más utilizados. Otros antipsicóticos atípicos, como aripiprazol, ziprasidona, clozapina y quetiapina de liberación inmediata, fueron administrados previamente al 15,3% de los pacientes del estudio. A este respecto, debe aclararse que los resultados particulares referidos a olanzapina y risperidona se obtuvieron utilizando exclusivamente los datos obtenidos en el estudio clínico para cada uno de estos fármacos.

Se estima que la tasa de adherencia al tratamiento antipsicótico es de tan solo el 41,2%^[5]. Esta cifra es más abultada según otros estudios, entre los que cabe citar el CATIE (realizado en EEUU)^[26] y el estudio EUFEST^[27], realizado en Europa con primeros episodios psicóticos. Los pacientes en tratamiento con dosis bajas de haloperidol tuvieron la tasa de abandono más elevada al año de seguimiento, en comparación con los atípicos.

El elevado incumplimiento aumenta el riesgo de suicidio^[4] y, asimismo, da lugar a recaídas, rehospitalizaciones y visitas más frecuentes a los servicios de urgencias (con los correspondientes costes sanitarios)^[6,7]. En este sentido, es muy importante disponer de tratamientos que reduzcan la tasa de fracasos terapéuticos, como es el caso de la quetiapina de liberación prolongada.

Es de interés poner en contexto el coste de entre 11.000 y 29.000 € por AVAC ganado, obtenido para los diferentes análisis efectuados en el caso básico de este estudio. Dichas cantidades están por debajo del valor umbral normalmente aceptado en España (30.000 €)^[28]. No obstante, este valor umbral fue propuesto en el año 2002, por lo que si actualizáramos su valor al año 2008, deberíamos elevarlo hasta los 36.000 € aproximadamente, en cuyo caso el cambio a quetiapina de liberación prolongada sería coste-efectivo incluso en los escenarios más desfavorables del análisis de sensibilidad. Por otra parte, según dos estudios españoles de los años 1995 y 1998, en nuestro país se utilizan, por ejemplo, fármacos hipolipemiantes financiados por el SNS, con un coste máximo por año de vida ganado que oscilaría entre los 66.000 y los 240.000 €^[29,30]. Además, según la citada revisión del año 2002^[28], otras intervenciones sanitarias estarían también por encima o bien en el intervalo del

coste por AVAC del tratamiento con quetiapina de liberación prolongada, como ocurre en el caso de la vacunación neumocócica en el grupo de 5 a 44 años de edad (69.416 €)^[31], el tratamiento con alteplasa frente a estreptocinasa en el infarto de miocardio (10.870 – 72.471 €)^[32] o el tratamiento hormonal sustitutivo frente a la alternativa de no tratar, en mujeres de 50 años de edad (19.562 €)^[33].

Con las consistencias y limitaciones indicadas anteriormente, puede concluirse que el cambio de tratamiento antipsicótico, por insuficiente eficacia o mala tolerancia, a quetiapina de liberación prolongada genera beneficios clínicos en los pacientes esquizofrénicos que dan lugar a una ganancia en AVAC, siendo una opción de tratamiento coste-efectiva para el SNS.

Conflicto de intereses

Este estudio ha sido realizado con una ayuda a la investigación de AstraZeneca Farmacéutica Spain, SA.

Bibliografía

1. Consenso Español sobre Evaluación y Tratamiento de la Esquizofrenia. Pamplona: Sociedad Española de Psiquiatría, Octubre de 1998. Disponible en URL: http://www.sepsi-quiatría.org/sepsi-quiatría/informacion_sociedades/esquizofrenia-interior.pdf (consulta: septiembre de 2008).
2. Ayuso-Mateos JL, Gutiérrez-Recacha P, Haro JM, Chisholm D. Estimating the prevalence of schizophrenia in Spain using a disease model. *Schizophrenia Res* 2006; 86: 194-201.
3. Asociación Mundial de Psiquiatría. La esquizofrenia abre las puertas. Programa Institucional de la Asociación Mundial de Psiquiatría para combatir el estigma y la discriminación debidos a la esquizofrenia. Disponible en URL: http://www.esquizofreniabrelaspuertas.com/documentos/Dossier_Inst_SCH.pdf (consulta: septiembre de 2008).
4. Roca M, Cañas F, Olivares JM, Rodríguez A, Giner J. Adherencia al tratamiento en la esquizofrenia: consenso clínico español. *Actas Esp Psiquiatr* 2007; 35 (Suppl 1): 1-6.
5. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 892-909.
6. Weiden PJ, Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995; 21: 419-29.
7. Terkelsen KG, Menikoff A. Measuring the cost of schizophrenia: implications for the post-institutional era in the US. *PharmacoEconomics* 1995; 8: 199-222.
8. Herings RM, Erkens JA. Increased suicide attempt rate among patients interrupting use of atypical antipsychotics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12: 423-4.
9. Dolder CR, Lacro JP, Dunn LB, Jeste DV. Antipsychotic medication adherence: is there a difference between typical and atypical agents? *Am J Psychiatry* 2002; 159: 103-8.
10. Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D, Lacro JP, Dolder CR. A prospective study of risk factors for nonadherence with antipsychotic medication in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1114-23.
11. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, et al; EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371: 1085-97.
12. Oliva-Moreno J, López-Bastida J, Osuna-Guerrero R, Montejo-González B. The cost of schizophrenia in Spain. *Eur J Health Econ* 2006; 7: 182-88.
13. Bernardo M, Azanza JR, Rubio-Terrés C, Rejas J. Cost-effectiveness analysis of schizophrenia relapse prevention: an economic evaluation of the ziprasidone-extended-use-in-schizophrenia (ZEUS) study in Spain. *Clinical Drug Investigation* 2006; 26: 447-457.
14. Ganesan S, Agambaram V, Randeree F, Eggens I, Huizar K, Meulien D; Study 147 Investigators. Switching from other antipsychotics to once-daily extended release quetiapine fumarate in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 21-32.
15. Rubio-Terrés C, Sacristán JA, Badía X, Cobo E, García Alonso F, por el Grupo ECOMED. Métodos utilizados para realizar evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Medicina Clínica* 2004; 122: 578-83.
16. Kreif N, Benedict A. Economic Evaluation of Seroquel XR switch study 147. Final report M2-6730. London: UBC, 8 October 2007. Archivo de AstraZeneca Farmacéutica Spain, SA.
17. Prieto L, Sacristán JA, Antoñanzas F, Rubio-Terrés C, Pinto JL, Rovira J, por el grupo ECOMED. Análisis coste-efectividad en la evaluación económica de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 505-10.
18. Lenert LA, Sturley AP, Rapaport MH, Chavez S, Mohr PE, Rupnow M. Public preferences for health states with schizophrenia and mapping function to estimate utilities from positive and negative scale scores. *Schizophrenia Res* 2004; 71: 155-65.
19. Lenert LA, Rupnow MFT, Elnitsky C. Application of a disease-specific mapping function to estimate utility gains with effective treatment of schizophrenia. *Health and Quality of Life Outcomes* 2005; 3: 57.
20. Rosenheck R, Cramer J, Xu W, Grabowski J, Douyon R, Thomas J, et al. Multiple outcome assessment in a study of the cost-effectiveness of clozapine in the treatment of refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *Health Serv Res* 1988; 33: 1237-61.
21. Pyne JM, Sullivan G, Kaplan R, Williams DK. Comparing the sensitivity of generic effectiveness measures with symptom improvement in persons with schizophrenia. *Med Care* 2003; 41: 208-17.
22. Weiden PJ, Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995; 21: 419-29.
23. Rubio Cebrián S. Análisis coste-utilidad. *Pharmacoeconomics. Formación continuada*. 2005; 2: 10-6.
24. Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en URL:

- <http://www.portalfarma.com/home.nsf> (consulta: septiembre de 2008).
25. Geitona M, Kousoulakou H, Ollandezos M, Athanasakis K, Papanicolaou S, Kyriopoulos I. Costs and effects of paliperidone extended release compared with alternative oral antipsychotic agents in patients with schizophrenia in Greece: A cost effectiveness study. *Ann Gen Psychiatry* 2008; 7: 16.
 26. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: a CATIE study. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 415-27.
 27. Fleischhacker WW, Keet IPM, Kahn RS. EUFEST Steering Committee The European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST): Rationale and design of the trial *Schiz Res* 2005; 78: 147-56.
 28. 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.
 29. Plans Rubió P. Cost-effectiveness of pharmacologic treatments for the reduction of blood lipids. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 327-33.
 30. Plans-Rubió P. Cost-effectiveness of cardiovascular prevention programs in Spain. *Int J Technol Assess Health Care* 1998; 14: 320-30.
 31. Plans P, Garrido P, Salleras L. Coste-efectividad de la vacunación neumocócica en Cataluña. *Rev Esp Salud Pública* 1995; 69: 409-17.
 32. Martínez-Bengoechea MJ, Errecalde MF, Jaio N, Sáiz de Rozas C, Arana A, Ibarra O. Coste-efectividad de alteplasa versus estreptocinasa en el infarto de miocardio. *Rev Esp Farmacoeconom* 1995; 1: 23-32.
 33. Rovira J, Trinxet C. Economic evaluation of hormone replacement therapy. En: Cosséry JM (Ed). *Medical-economics aspects of hormone replacement therapy*. New York: The Parthenon Publishing Group, 131-63.

Correspondencia: *Carlos Rubio Terrés*. HEALTH VALUE. Health Economics and Research of Outcomes Consulting. Virgen de Aránzazu, 21. 28034 Madrid.
 Correo electrónico: crubioterres@healthvalue.org