

Perfil farmacoeconómico de Exubera en el tratamiento de la diabetes

Carlos Rubio-Terrés¹, Antoni Sicras Mainar²

¹HEALTH VALUE. Health Economics and Research of Outcomes Consulting. Madrid. ²Dirección de Planificación. Badalona Serveis Assistencials SA. Badalona. Barcelona.

Resumen

Objetivo: Comparar, con datos españoles, los perfiles de coste-utilidad de diferentes regímenes de tratamiento con o sin Exubera, en pacientes mayores de 18 años con diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) que requieren intensificar el tratamiento insulínico o bien pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 (DM2), que requieren intensificar o iniciar una terapia con insulina.

Métodos: Se efectuó un análisis farmacoeconómico, de tipo coste-efectividad, mediante una simulación probabilística de Monte Carlo basada en un modelo de Markov, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS) considerando los costes directos sanitarios. Se compararon dos esquemas de tratamiento insulínico en DM1 y seis esquemas de tratamiento en DM2. Se simuló la evolución durante 10, 15 (caso básico) y 20 años de una cohorte de 1.000 pacientes con las características clínicas y epidemiológicas de una muestra de pacientes españoles, mayores de 18 años, con DM1 no controlados con insulina bifásica y con DM2 no controlada con antidiabéticos orales (ADO), ADO+insulina basal o no controlados con insulina bifásica. Las probabilidades de aparición de complicaciones diabéticas, la pérdida de utilidades (años de vida ajustados por su calidad, AVAC) que se produce por las complicaciones agudas y crónicas y por la inyección, la utilización de recursos y los costes directos (€ de 2006) se estimaron a partir de los resultados de los estudios DCCT, WESDR y UKPDS, de estudios *ad hoc* de utilidades, de los ensayos clínicos comparativos, de fuentes españolas y de una base datos de costes sanitarios españoles. Se calculó el coste/AVAC ganado y el beneficio neto sanitario [BNS] en cada escenario. Se hicieron análisis de sensibilidad unifactoriales del caso básico.

Resultados: El coste de ganar un AVAC con los esquemas de Exubera, osciló entre 11.862 y 12.425 € en DM1 y entre 11.157 € y 14.946 € en DM2, en comparación con los esquemas sin Exubera. Los valores del BNS fueron positivos en todos los supuestos considerados, para una disponibilidad a pagar de 30.000 € o 50.000 € por AVAC ganado, lo que indica que Exubera debería ser incluida en la prestación farmacéutica del SNS. Los análisis de sensibilidad confirmaron la estabilidad del caso básico en todos los supuestos.

Conclusiones: De acuerdo con el presente modelo, el tratamiento con Exubera puede ser coste-efectivo en la intensificación insulínica en los pacientes con DM1 y en la intensificación e inicio de insulino terapia de los pacientes con DM2, no fumadores y sin EPOC ni asma, debido a la reducción en la aparición de complicaciones diabéticas crónicas derivadas de la disminución en el retraso de la intensificación o del inicio de la insulinización y por la mejora en la calidad de vida de los pacientes tratados con Exubera, con costes asumibles por AVAC ganado.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades con mayor impacto socio-sanitario, no solo por su alta prevalencia (que se estima en un 6,2% para el intervalo de edad de 30-65 años y del 10% para 30-89 años), sino también por las complicaciones agudas y crónicas que produce, por su elevada tasa de mortalidad y por sus costes sanitarios [1,2].

Para reducir el riesgo de complicaciones diabéticas es fundamental conseguir un adecuado control glucémico, a menudo difícil de alcanzar, motivo por el cual un significativo porcentaje de pacientes permanecen mal controlados en España [3, 4]. Las guías de tratamiento recomiendan, en los pacientes mal controlados con DM de tipo 1 (DM1), la intensificación de la terapia insulínica, y en los pacientes con DM de tipo 2 (DM2), el inicio de la insulino-terapia ante el insuficiente control glucémico con la dieta, el ejercicio y al menos dos antidiabéticos orales (ADO) [5]. Recientemente se ha desarrollado una insulina inhalada de acción rápida (Exubera®) que se administra antes de las comidas, tan eficaz y segura como la insulina de administración subcutánea, en pacientes con DM1 y DM2 [6-8]. Con Exubera, se consigue además un mejor control de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) cuando sustituye a los ADO o cuando se asocia a ellos [9, 10].

Por otra parte, se ha observado que el grado de satisfacción, calidad de vida y aceptación del régimen de insulinización por parte del paciente es superior en los pacientes tratados con Exubera que en aquellos en tratamiento con insulinas subcutáneas, tanto en DM1 como en DM2 [7, 8, 11-15], lo que podría disminuir la resistencia a la intensificación o al inicio de la insulinización.

Un mejor cumplimiento y/o un inicio a tiempo de la insulino-terapia, pueden dar lugar a un mejor control glucémico y a minimizar o prevenir el inicio de las complicaciones diabéticas a largo plazo [16, 17].

El objetivo del presente trabajo fue comparar, con datos españoles, los perfiles de coste-efectividad de diferentes regímenes de tratamiento con o sin Exubera, en pacientes mayores de 18 años con DM1 que requieren intensificar el tratamiento insulínico o

bien pacientes con DM2, que requieren intensificar o iniciar una terapia con insulina.

Métodos

Modelo farmacoeconómico

El estudio consistió en un modelo farmacoeconómico, retrospectivo y modelizado, desde la perspectiva del SNS (es decir, considerando únicamente los costes directos sanitarios). Se hizo una simulación probabilística de Monte Carlo, basada en un modelo de Markov con ciclos anuales [18] (figura 1) mediante una herramienta informática *ad hoc* denominada EAGLE (*Economic Assessment of Glycemic control and Long-term Effects*), convenientemente validada [19,20], y con las siguientes características y asunciones generales: (i) el modelo siempre parte de una cohorte virtual de 1.000 pacientes con DM1 o DM2 insuficientemente controlados (HbA_{1c} \geq 7%) con dieta, ejercicio y otros tratamientos previos, mayores de 18 años, no fumadores, sin EPOC ni asma, que requieren bien iniciar un tratamiento insulínico (DM2) o bien intensificar su terapia insulínica (DM1 y DM2); (ii) la cohorte tuvo las características basales demográficas y clínicas de los pacientes con DM1 o DM2 incluidos en una base de datos de atención primaria de Badalona (*Badalona Serveis Assistencials, BSA*) [21], utilizando otro estudio con datos españoles para los parámetros exigidos por el modelo y no recogidos en dicha base de datos [22]; (iii) se consideraron las siguientes complicaciones (estados de Markov) a corto y largo plazo (figura 1): hipoglucemia grave (con o sin convulsiones o coma); nefropatías (microalbuminuria, macroalbuminuria y enfermedad renal terminal, con o sin muerte, con hemodiálisis y posible trasplante); oftalmopatías (retinopatía proliferativa o no, edema macular, hemorragia vítrea, cataratas y posible ceguera); neuropatías (clínica o clínicamente confirmadas, enfermedad arterial periférica con amputación menor o mayor, síndrome del pie diabético); complicaciones vasculares (infarto de miocardio, mortal o no; angina de pecho; insuficiencia cardíaca, mortal o no; e ictus cerebral, mortal o no); además, (iv) se hicieron 100 simulaciones de la cohorte de 1.000 pacientes, durante

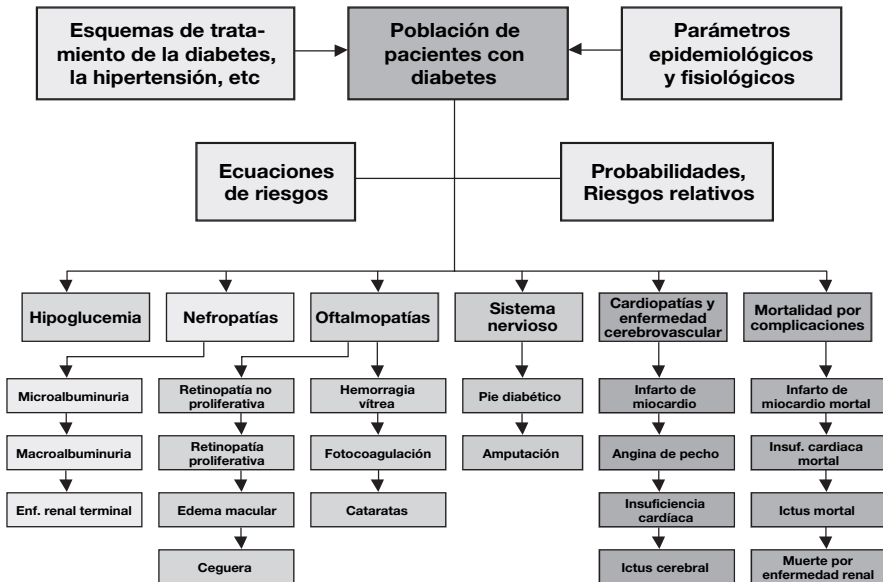


Figura 1. Estructura del modelo de Markov utilizado en el estudio.

tres periodos de seguimiento a largo plazo, teniendo en cuenta que las complicaciones diabéticas crónicas se desarrollan a lo largo de periodos prolongados de evolución de la enfermedad: 10 años (es decir, 10 ciclos de 1 año, la duración del estudio UKPDS), 15 años (caso básico) y 20 años (el doble de la duración del estudio UKPDS); (v) se consideró que el cumplimiento del tratamiento hipoglucemiante a largo plazo es, aproximadamente, del 85% [19]; (vi) se asumió que, tanto en DM1 como DM2 y en comparación con la insulina subcutánea, con Exubera habría un mayor

porcentaje de pacientes con mal control glucémico que preferiría intensificar o iniciar la insulización con la insulina inhalada (concretamente un 43%) frente a tan solo un 15,5%, en el caso de la insulina subcutánea [23]; (vii) partiendo de este porcentaje de preferencia inicial, el incremento anual en el porcentaje de pacientes que intensificarían o iniciarían su terapia insulínica sería gradual (de un 20% anual en DM1 y de un 10% anual en DM2) hasta el quinto año, a partir del cual se asume que el 100% de los pacientes estarán en tratamiento con la insulina correspondiente

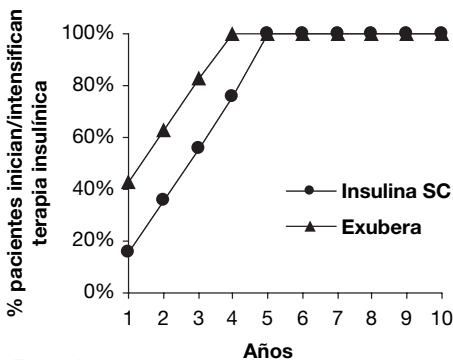


Figura A

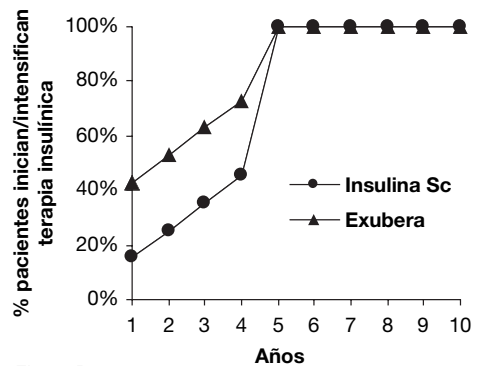


Figura B

Figura 2. Porcentaje de pacientes que inician/intensifican su terapia insulínica en los regímenes de tratamiento con y sin Exubera para pacientes con DM1 (figura A) y DM2 (figura B) e incremento anual a partir de este porcentaje.

a cada escenario [24, 25] (figura 2); (viii) por último, se asumió que los pacientes que no intensifican o inician su terapia insulínica se mantienen no controlados con el tratamiento del que parten en cada escenario, manteniendo el valor medio de HbA1c que presenta la población de la base de datos de Badalona [21].

No se modelizaron todos los pacientes con DM1 y DM2, sino únicamente los que se ajustan al perfil de los cuatro esquemas de tratamiento indicados en la Tabla 1.

En la Tabla 2 se resumen las características demográficas y clínicas de la cohorte de pacientes del modelo. En la Tabla 3, se muestran otras premisas importantes incluidas en el modelo, así como las fuentes de obtención de los datos. Las probabilidades basales de las complicaciones de la DM, se obtuvieron de los estudios DCCT [26,27], UKPDS [28] y otros [29-32]. Partiendo de estas probabilidades basales, el modelo EAGLE calcula el riesgo de padecer un determinado evento al finalizar la simulación de Monte Carlo, para cada horizonte temporal establecido [19].

Estimación de la efectividad

Se consideró como éxito del tratamiento hipoglucemiante y objetivo de control alcanzar un valor de

HbA1c inferior al 7,0%, conforme a las últimas recomendaciones [33]. Las tasas de éxito de los tratamientos comparados se obtuvieron de los resultados de los ensayos clínicos disponibles (ver Tabla 3). Puesto que no existen ensayos clínicos comparativos entre Exubera y los análogos de insulinas subcutáneas comparadas en los escenarios propuestos, se asumió que presentarían la misma efectividad.

Estimación de los costes

Los costes anuales de los tratamientos hipoglucemiantes comparados, así como los de los tratamientos concomitantes (antihipertensivos e hipolipemiantes) se obtuvieron de la base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos [34] y de estudios previos del coste de la DM en España [35-37]. El coste del tratamiento con Exubera corresponde a la dosis de 13 mg diarios.

El coste del manejo no farmacológico de la DM y los costes de las complicaciones diabéticas (o de sus grupos relacionados por el diagnóstico) y de los procedimientos médicos asociados, se obtuvieron de estudios de costes previos y de una base de datos de costes sanitarios españoles [35-43]. En el caso básico del análisis se incluyeron los costes medios y se hicie-

Tabla 1. Escenarios considerados en el análisis farmacoeconómico.

DM1		
Escenario	Régimen CON Exubera	Régimen SIN Exubera
Pacientes no controlados (HbA1c > 7,0%) con 2-3 iny/d de insulina SC bifásica (Novomix 30 Flexpen), que intensificarían su tratamiento con:		
1	EXUBERA (3 inh/d) + GLA (1 iny/d) (57%*)	Insulina Aspart (3 iny/d) + GLA (1 iny/d) (85%*)
DM2		
Escenarios	Régimen CON Exubera	Régimen SIN Exubera
Pacientes no controlados (HbA1c > 7,0%) con al menos 2 ADOs (GLI, MET, GLITA), que iniciarían un tratamiento insulínico con		
2	EXUBERA (3 inh/d) + MET (57%*)	GLA (1 iny/d) + MET (85%*)
Pacientes no controlados (HbA1c > 7,0%) con ADOs (GLI, MET, GLITA) + GLA, que intensificarían su tratamiento con:		
3	EXUBERA (3 inh/d)+GLA (1 iny/d)+MET (57%*)	Aspart (3 iny/d) + GLA (1 iny/d) + MET (85%*)
Pacientes no controlados (HbA1c > 7,0%) con 2 iny/d de insulina SC bifásica (Novomix 30 Flexpen), que intensificarían su tratamiento con:		
4	EXUBERA (3 inh/d) + GLA (1 iny/d) (57%*)	Aspart (3 iny/d) + GLA (1 iny/d) (85%*)

Abreviaturas: DM1: diabetes de tipo 1; DM2: diabetes de tipo 2; SC: vía subcutánea; inh: inhalaciones; iny: inyección; d: por día; Novomix 30 Flexpen®: mezcla de insulina aspart e insulina aspart protamina; GLA: insulina glargina; Insulina Aspart: Novorapid Flexpen®; ADOs: Antidiabéticos orales; GLI: glibenclámda (Daonil®); MET: metformina (Metformina Sandoz®); GLITA: rosiglitazona (Avandia®).

Se han elegido las especialidades farmacéuticas de las insulinas y ADOs más vendidas en España (según IMS, Marzo de 2007).

Dosis diarias recomendadas, según ficha técnica: Novomix 30: 37,5-75 Unidades Internacionales (UI) en DM1 y 15-22,5 UI en DM2; GLA: 38 UI; EXUBERA: 13 mg; Insulina Aspart: 37,5-75 UI en DM1 y 15-22,5 UI en DM2; GLI: 2,5-10 mg; MET: 1700-2550-3000 mg; GLITA: 4 mg.

* Porcentaje promedio de pacientes que rechaza la intensificación de la insulinización en el año 1: el 56,8% con EXUBERA y el 84,5% sin EXUBERA [23].

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de la muestra de pacientes españoles con DM1 o DM2, mayores de 18 años, con inadecuado control glucémico (HbA1c > 7,0%), no fumadores, sin EPOC y sin asma, obtenida de una base de datos de atención primaria de Badalona [21].

Variables	Valores en pacientes con HbA1c > 7,0%
DM1	
Muestra de pacientes españoles con DM	4.506
Submuestra de pacientes con DM1 y datos de HbA1c	110
Submuestra de pacientes con DM1 y mal control glucémico	69
Submuestra con DM1, mal control glucémico, no fumadores, sin EPOC y sin asma	43
Edad media (± DE) (años)	36,5±13,2
Sexo (% hombres/mujeres)	55,8/44,2
Duración de la diabetes (años)	5,1±5,5
Valor basal de HbA1c (%)	7,77±1,02
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	25,1±3,5
Presión arterial sistólica sin hipertensión (mm Hg)	120,22±11,0
Presión arterial sistólica con hipertensión (mm Hg)	141,11±6,90
Presión arterial media objetivo (mm Hg)	< 130
Triglicéridos (TG) basales (mmol/L)	1,12±0,9
HDL-Colesterol (Col) basal (mmol/L)	1,34±0,5
LDL-Colesterol (Col) basal (mmol/L)	2,36±0,692
DM2	
Muestra de pacientes españoles con DM	1.149
Submuestra de pacientes con DM2 y datos de HbA1c	1.125
Submuestra de pacientes con DM2 y mal control glucémico	568
Submuestra con DM2, mal control glucémico, no fumadores, sin EPOC y sin asma	432
Edad media (± DE) (años)	68,3±10,0
Sexo (% hombres/mujeres)	38,4/61,6
Duración de la diabetes (años)	6,64±3,62
Valor basal de HbA1c (%)	8,19±1,17
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	30,4±4,8
Presión arterial sistólica sin hipertensión (mm Hg)	121,87±11,83
Presión arterial sistólica con hipertensión (mm Hg)	148,97±13,47
Presión arterial media objetivo (mm Hg)	<130
Triglicéridos (TG) basales (mmol/L)	1,89±1,38
HDL-Colesterol (Col) basal (mmol/L)	1,17±0,42
LDL-Colesterol (Col) basal (mmol/L)	2,46±0,70

ron análisis de sensibilidad con los costes mínimos y máximos. Todos los costes se presentan en euros (€) actualizados al año 2.006. Se hizo un descuento de los costes y de los beneficios del 3,5%, conforme a las recomendaciones del NICE del Reino Unido.

Estimación de las utilidades (AVAC)

Los años de vida ajustados por su calidad (AVAC) se calcularon a partir del valor de utilidad (o la percepción que tienen los pacientes de su pérdida de calidad de vida) que presentan los pacientes con DM (obtenido del estudio CODE-2) [37], aplicándole la pérdida de calidad de vida producida como conse-

cuencia de la aparición de complicaciones diabéticas, que se obtuvieron del estudio de Coffey *et al* [44] y de Clarke *et al* [45] y por la inyección subcutánea de insulina, obtenida para escenarios similares a los incluidos en este estudio mediante el método directo del intercambio temporal (o time-trade off) [46]. La supervivencia se calculó teniendo en cuenta las tasas de mortalidad en España de la Organización Mundial de la Salud [47].

Coste-utilidad incremental

Los resultados se expresan, en primer lugar, como la diferencia de costes, y la diferencia de AVAC por

Tabla 3. Otras premisas del análisis farmacoeconómico en pacientes con DM1 o DM2 mal controlada.

Variables	Valor/premisa caso básico	Intervalo/ alternativa	Referencias
Eficacia (% de pacientes que alcanzó el objetivo: HbA1c<7%) (con/sin Exubera)			
Escenario 1	19,6%/18,8%	-	6,7
Escenario 2	32%/32%	-	9
Escenario 3	47%/47%	-	8
Escenario 4	47%/47%	-	8
Costes de los tratamientos (PVL)/procedimientos por paciente (€ de 2006)			
Coste diario del tratamiento con Exubera (13 mg/día)	4,14	-	34
Coste diario del tratamiento con GLA (38 UI/día)	1,25	-	34
Coste diario del tratamiento con Novorapid Flexpen (36 UI/día)	1,11	-	34
Coste diario del tratamiento con Novomix 30 Flexpen (36 UI/día)	1,15	-	34
Coste diario del tratamiento con MET (1700-2550-3000 mg/día)	0,09	-	34
Coste diario del tratamiento con GLIBEN (7,5 mg/día)	0,05	-	34
Coste diario del tratamiento con GLITA (4 mg/día)	0,83	-	34
Tratamiento antihipertensivo	225	202-248	34
Tratamiento hipolipemiente	152	89-226	34
Prueba de la función pulmonar (solo Exubera)	34	11-104	34
Manejo de la DM2 (no farmacológico)	1.101	991-1212	34
Costes directos por episodio de complicación o por procedimiento asociado (€ de 2006)			
Hipoglucemia grave sin complicaciones	120	108-132	39
Hipoglucemia grave con convulsiones	3.563	3.563-3.563	39
Retinopatía	236	212-260	40
Ceguera de un ojo (GRD 535)	6.087	3.724-10.572	38
Fotocoagulación	121	109-133	39
Extracción de catarata (GRD 39)	1.890	543-7.158	38
Infarto de miocardio (no mortal) (GRD 121)	7.497	3.849-15.560	38
Angina de pecho (no mortal) (GRD 140)	2.370	822-5.257	38
Insuficiencia cardiaca (no mortal) (127)	1.746	1.746-1.746	38
Ictus cerebral (no mortal) (GRD 14)	4.201	4.201-4.201	38
Microalbuminuria	625	563-688	38
Macroalbuminuria	6.240	5.615-6.863	38
Hemodiálisis (hospitalaria)	196	120-388	38
Hemodiálisis (ambulatoria)	125	119-151	38
Hemodiálisis (domiciliaria)	125	119-151	38
Trasplante renal	21.654	11.405-39.106	38
Neuropatía	2.828	1.498-4.006	35,40-43
Pie diabético con amputación menor	3.575	3.538-3.613	43
Pie diabético con amputación mayor	4.609	4.235-4.983	43
Pie diabético sin amputación	1.865	1.451-2.279	43
Infarto de miocardio (mortal) (GRD 123)	5.250	1.498-9.066	38
Insuficiencia cardiaca (mortal) (GRD 127)	3.122	1.746-5.601	38
Ictus cerebral (mortal)	4.550	4.201-5.734	40-42
Enfermedad renal (mortal)	3.620	1.595-5.415	42
Utilidades			
Utilidad basal de un paciente con DM	0,780		37
Pérdida de utilidades por complicaciones:			
Sexo femenino	-0,033		44-45
Obesidad (según el IMC)	-0,016		44-45
Ceguera de un ojo	-0,024		44-45
Enfermedad renal terminal (diálisis, trasplante)	-0,023		44-45
Neuropatía clínica	-0,055		44-45
Pie diabético	-0,076		44-45
Enfermedad arterial periférica y/o neuropatía	-0,055		44-45
Amputación mayor/menor	-0,116		44-45
Ictus cerebral (no mortal)	-0,018		44-45
Insuficiencia cardiaca	-0,058		44-45
Infarto de miocardio	-0,058		44-45
Inyección subcutánea de insulina (frente a inhalada)			
Escenario 1	-0,074		46
Escenario 2	-0,053		46
Escenario 3	-0,043		46
Escenario 4	-0,088		46

DM: diabetes mellitus; DM1: diabetes mellitus de tipo 1; DM2: diabetes mellitus de tipo 2; GLA: insulina glargina; GRD: grupo relacionado por el diagnóstico; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; MET: metformina; GLIBEN: gliobenclamida; GLITA: rosiglitazona.

paciente con DM1 o DM2 tratado con o sin Exubera. El coste-utilidad incremental (CEI = diferencia de costes/diferencias de efectividades) se expresó como el coste de ganar un AVAC con un régimen insulínico con Exubera.

Caso básico y análisis de sensibilidad

Se analizó un caso básico con los valores medios y se hicieron análisis de sensibilidad unifactoriales con los valores extremos indicados en la Tabla 3, para las siguientes variables: (i) costes mínimos y máximos; (ii) horizonte temporal de 10 y 20 años; (iii) horizonte temporal umbral (años de tratamiento) a partir del cual Exubera es el tratamiento más coste-efectivo (presenta un coste por AVAC ganado inferior a 30.000 € o 50.000 €); y, finalmente (iv) análisis con los valores de pérdida de utilidad por la inyección subcutánea, obtenidos mediante el cuestionario EQ-5D.

Beneficio neto sanitario (BNS)

El valor medio del BNS se calculó mediante la fórmula siguiente: $BNS = \Delta E - (\Delta C / CEI_U)$, siendo ΔC la diferencia de costes; ΔE la diferencia de efectividad de los tratamientos comparados; y CEI_U , el CEI umbral. En el presente estudio consideramos dos CEI_U , 30.000 € y 50.000 €, que son los costes por AVAC o por AVG propuestos como razonables para la adopción de nuevos tratamientos [48, 49]. La nueva intervención sanitaria se adoptaría para un $BNS > 0$ [50].

Resultados

Coste-utilidad y BNS

Aunque el coste debido a la aparición de complicaciones fue inferior con Exubera en todos los escenarios analizados, los costes totales por paciente fueron superiores con la insulina inhalada. Esto fue debido a que el coste del tratamiento con Exubera (principalmente por su coste de adquisición) fue superior. Sin embargo, tanto la supervivencia como los valores de utilidad también fueron mayores con la insulina inhalada.

En DM1, con HbA1c basal > 7,0%, el coste de ganar un AVAC con los esquemas de Exubera fue de 12.110 €, en comparación con los esquemas de tratamiento sin Exubera.

En DM2, con HbA1c basal > 7,0%, el coste de ganar un AVAC con los esquemas de Exubera osciló entre 11.272 € y 14.608 €, en comparación con los esquemas de tratamiento sin Exubera. Los valores del BNS estuvieron por encima de cero en todos los supuestos considerados, tanto para una disponibilidad a pagar de 30.000 € como de 50.000 € (Tabla 4).

Análisis de sensibilidad

En DM1, con HbA1c basal > 7,0%, los análisis de sensibilidad confirmaron la estabilidad del caso básico, con costes por AVAC ganado entre aproximadamente 11.862 y 19.865 €, en comparación con los

Tabla 4. Coste-utilidad (coste por AVAC ganado) y beneficio neto sanitario (BNS) del tratamiento a largo plazo con o sin insulina inhalada (Exubera) de un paciente con diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) y de tipo 2 (DM2) mal controlado (caso básico: costes medios y horizonte temporal de 15 años).

	Costes (€ de 2006)			Utilidad (AVAC)			CEI (€/AVAC ganado)	BNS* (CEI _U ≤ 30.000 €)	BNS* (CEI _U ≤ 50.000 €)
	Con Exubera	Sin Exubera	Diferencia	Con Exubera	Sin Exubera	Diferencia			
DM1									
Escenario 1	44.557	35.435	9.122	16,30	15,54	0,75	12.110	0,45	0,57
DM2									
Escenario 2	27.280	22.447	4.833	11,14	10,81	0,33	14.608	0,17	0,23
Escenario 3	30.075	28.033	2.042	11,21	11,05	0,16	12.417	0,10	0,12
Escenario 4	28.617	22.583	6.035	11,11	10,57	0,54	11.272	0,33	0,41

Abreviaturas: AVAC: año de vida ajustado por su calidad; BNS: beneficio neto sanitario; CEI: coste-efectividad o coste-utilidad incremental. * Cuando el BNS es > 0, se considera que el nuevo tratamiento debe incluirse en la prestación farmacéutica del SNS, para un coste por AVAC $0 \leq 30.000 \text{ €} \leq 50.000 \text{ €}$.

esquemas sin Exubera. En DM2, con HbA1c basal > 7,0%, el coste de ganar un AVAC con los distintos esquemas de Exubera osciló entre los 11.157 y los 30.651 € (Tabla 5).

El horizonte umbral estimado, es decir los años de tratamiento necesarios para obtener un coste por AVAC ganado inferior a 30.000 €, fue de 1 año para los 4 escenarios considerados (Tabla 5).

Respecto al BNS, su valor fue positivo en los análisis de sensibilidad de todos los escenarios para los dos umbrales de coste-efectividad incrementales considerados, excepto para el análisis de sensibilidad

con los valores de utilidad en el escenario 2, donde se obtuvo un valor ligeramente superior a los 30.000€, lo que representa que el nuevo tratamiento debería incluirse en la prestación farmacéutica del SNS, para una disponibilidad a pagar ≤ 30.000 € o ≤ 50.000 € por ganar un AVAC (Tabla 5).

Discusión

De acuerdo con los supuestos del presente modelo, en comparación con el tratamiento estándar de los

Tabla 5. Análisis de sensibilidad unifactoriales del tratamiento a largo plazo con o sin Exubera, para un paciente con diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) y de tipo 2 (DM2) mal controlada.

Análisis	Coste-utilidad incremental (€/AVAC ganado)	BNS ¹ (CEI _U ≤ 30.000 €)	BNS ¹ (CEI _U ≤ 50.000 €)
DM1			
Escenario 1			
Costes mínimos ²	12.173	0,45	0,57
Costes máximos ²	12.026	0,45	0,57
Horizonte temporal: 10 años	12.425	0,31	0,40
Horizonte temporal: 20 años	11.862	0,57	0,72
Horizonte umbral: 1 año ³	-	-	-
Descenso utilidad inyección sc (-0,043)	19.865	-	-
DM2			
Escenario 2			
Costes mínimos ²	14.632	0,17	0,23
Costes máximos ²	14.549	0,17	0,23
Horizonte temporal: 10 años	14.946	0,13	0,18
Horizonte temporal: 20 años	14.483	0,19	0,26
Horizonte umbral: 1 año ³	-	-	-
Descenso utilidad inyección sc (-0,020)	30.651	-	-
Escenario 3			
Costes mínimos ²	12.506	0,10	0,12
Costes máximos ²	12.220	0,10	0,12
Horizonte temporal: 10 años	13.304	0,07	0,09
Horizonte temporal: 20 años	12.068	0,11	0,14
Horizonte umbral: 1 año ³	-	-	-
Descenso utilidad inyección sc (-0,021)	11.005	-	-
Escenario 4			
Costes mínimos ²	11.294	0,33	0,41
Costes máximos ²	11.211	0,33	0,41
Horizonte temporal: 10 años	11.549	0,26	0,32
Horizonte temporal: 20 años	11.157	0,38	0,47
Horizonte umbral: 1 año ³	-	-	-
Descenso utilidad inyección sc (-0,037)	22.425	-	-

Abreviaturas: AVAC: año de vida ajustado por su calidad; CEI_U: coste-efectividad umbral.

¹ Cuando el BNS es > 0, se considera que el nuevo tratamiento debe incluirse en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud ⁴⁸⁻⁵⁰.

² De las complicaciones, de los procedimientos médicos y de los tratamientos farmacológicos.

³ Años de tratamiento con Exubera a partir de los cuales el tratamiento sería coste-efectivo.

pacientes con DM1 y DM2 que no responden adecuadamente a su tratamiento actual, Exubera puede ser coste-efectivo en los escenarios terapéuticos y tipos de pacientes incluidos en este estudio, proporcionando AVACs adicionales.

En la valoración de estos resultados debemos tener en cuenta una serie de limitaciones y fortalezas del estudio. En primer lugar debe considerarse que se trata de un modelo teórico (que es, por definición, una simulación simplificada de la realidad), por lo que sus conclusiones deben tomarse como estimaciones para un paciente tipo, que pueden ser útiles no obstante como una herramienta para la toma de decisiones clínicas. En segundo lugar, es importante destacar que el parámetro determinante de los resultados es la vía de administración de Exubera: a diferencia de las insulinas de administración subcutánea, Exubera se administra por una vía no invasiva e indolora. Por este motivo, el grado de satisfacción y la calidad de vida de los pacientes tratados con Exubera es superior que en los tratados con insulinas subcutáneas, consiguiendo una mayor aceptación de la insulinización, lo que puede dar lugar a evitar el retraso en la intensificación o inicio de la insulinización cuando se hace necesario en los pacientes con DM1 y DM2. Exubera puede contribuir a su vez a mejorar el cumplimiento de la insulinoterapia [7, 8, 11-15].

En los pacientes con DM1 y DM2, la intensificación o el inicio de la insulinoterapia puede retrasarse por diversos motivos, entre ellos su temor a la inyección y a los efectos secundarios, el temor a la confirmación del empeoramiento de la enfermedad y porque el cambio de tratamiento modifica su estilo de vida. A este respecto, debe destacarse que, según los resultados del estudio ProSTAR de la Sociedad Española de Diabetes, uno de cada cuatro pacientes con DM2 atendidos en centros de Atención Primaria en España presenta un control deficiente de la glucosa en la sangre y más del 15% continúa con mal control tras seis meses de seguimiento [51]. Existen diversos análisis retrospectivos de bases de datos que han demostrado que hay un elevado porcentaje de pacientes no controlados que retrasan su intensificación insulínica, observándose una mediana de tiempo hasta la intensificación de 4 años en DM1 y de 4,2 años en DM2, para los pacientes no controlados

con insulina basal; este periodo de tiempo aumenta hasta los 8 años en los pacientes con DM2 no controlados con insulina bifásica [24]. Además, el inicio de la terapia insulínica se retrasa entre 5-7 años en aquellos pacientes con DM2 no controlados con 2 o más ADOs [24,25]. En España se ha observado (analizando los datos de la base de datos de Badalona antes citada, en la que hay disponibles datos retrospectivos de 4 años) que un 43% de los pacientes con DM2 no intensifican su tratamiento antidiabético durante un periodo de 4 años a pesar de no conseguir los objetivos terapéuticos de control glucémico [52]. A este respecto, en el presente estudio se han considerado 4 años como tiempo en que los pacientes retrasan el inicio o la intensificación de la terapia insulínica en un porcentaje elevado de pacientes; este valor podría haberse incrementado a la luz de estos estudios, si bien no tiene influencia en los resultados puesto que es equivalente en los dos brazos comparados para los cuatro escenarios analizados. Ante esta problemática, es importante el hecho de que una alternativa eficaz y no invasiva pueda facilitar la superación de las barreras para el inicio y/o la intensificación insulínica existentes actualmente con la terapia subcutánea y que conducen a un retraso en la insulinización que puede terminar afectando al grado de control glucémico del paciente.

Todos los análisis dieron resultados compatibles con la definición de coste-efectividad, de acuerdo con el valor umbral que se considera recomendable para la adopción de nuevas intervenciones sanitarias (menores que o cercanos a los 30.000 € y 50.000 € por año de vida ganado o por AVAC, respectivamente) [48-50]. Existen otros dos estudios publicados como comunicaciones en congresos que también obtuvieron un adecuado perfil coste-efectividad de Exubera, comparando igualmente entre esquemas de tratamiento con o sin Exubera. En ellos, el coste/AVAC ganado también fue inferior a los 30.000€ [53, 54].

Los escenarios analizados incluyen el tipo de pacientes en los que Exubera puede aportar un mayor beneficio al permitir una insulinización o intensificación sin incremento de las inyecciones subcutáneas en un paciente previamente no controlado. A modo de ejemplo, en el escenario 3, los pacientes requieren una intensificación insulínica por estar inadecuada-

mente controlados con ADOs más una inyección diaria de una insulina de acción prolongada, lo que les obligaría a incrementar sensiblemente el número de pinchazos (hasta 4 al día). Desde el punto de vista farmacoeconómico, este tipo de pacientes se verá claramente favorecido por la disponibilidad de Exubera, al haberse obtenido además mediante el modelo económico, un coste por año de vida ganado inferior a los 50.000€ en los tres horizontes temporales evaluados (concretamente 41.088€ a los 15 años de tratamiento) gracias a la mejora de la calidad de vida de los pacientes y a la reducción del número de complicaciones diabéticas.

En definitiva, de acuerdo con el presente modelo, puede concluirse que el tratamiento combinado con Exubera puede ser coste-efectivo en los pacientes incluidos en los 4 escenarios evaluados, en la intensificación insulínica en los pacientes con DM1 y en la intensificación e inicio de insulino terapia de los pacientes con DM2, no fumadores y que no padecen ni EPOC ni asma, debido a la reducción en la aparición de complicaciones diabéticas crónicas derivadas de la disminución en el retraso de la intensificación o del inicio de la insulino terapia y por la mejora en la calidad de vida de los pacientes tratados con Exubera, con costes asumibles por AVAC ganado.

Bibliografía

- Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Revista Española de Cardiología* 2002; 55: 657-670.
- González P, Faure E, del Castillo A, por el Grupo de Trabajo para el Estudio del Coste de la Diabetes. El coste de la diabetes mellitus en España. Una revisión sistemática de la literatura. *Medicina Clínica (Barc)* 2006; 127: 776-84.
- Arroyo J, Badía X, de la Calle H, Díez J, Estmatjes E, Fernández I, et al. y grupo por-STAR. Tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria en España. *Med Clin (Barc)* 2005; 125 (5): 166-72
- Cantón A, Fernández M, Conget I, Carreras G, Castell C, Tresserras R. Type 1 diabetes mellitus in Catalonia: chronic complications and metabolic control ten years after onset. *Med Sci Monit* 2004; 10 (5): CR185-190
- Documento 2005 de consenso entre varias sociedades científicas sobre pautas de manejo del paciente diabético tipo 2 en España: Abordaje del control glicémico. *Av Diabetol* 2005; 21: 208-21
- Skyler JS, Weinstock RS, Raskin P, et al, on behalf of the EXUBERA® Phase III Study Group. Use of inhaled insulin in a basal/bolus regimen in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2005;28:1630-1635
- Quattrin T, Bélanger A, Bohannon NJV, y cols. Efficacy and safety of inhaled insulin (EXUBERA®) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2622-2627
- Hollander PA, Blonde L, Rowe R, Mehta AE, Milburn JL, Hershon KS, et al. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2356-62.
- Rosenstock J, Zinman B, Murphy LJ, et al. Inhaled insulin (EXUBERA®) improves glycemic control when substituted for or added to oral combination therapy in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 2005;143:549-558
- DeFronzo RA, Bergenstal RM, Cefalu WT, Pullman J, Lerman S, Bode BW, Phillips LS for the EXUBERA® Phase III Study Group. Efficacy of inhaled insulin in patients with type 2 diabetes not controlled with diet and exercise. *Diabetes Care* 2005;28:1922-1928
- Testa, M.A., Turner, R.R., Hayes, J.F., Simonson, D.C. Intensive therapy and patient satisfaction in type 1 diabetes: A randomized trial of injected vs. Inhaled insulin. *Diabetologia* 2001; 44(Suppl. 1): A4.
- Testa, M.A., Turner, R.R., Hayes, J.F., Simonson, D.C. Patient satisfaction and quality of life in type 1 diabetes: A randomized trial of injectable vs. inhaled insulin. *Diabetes* 2001; 50(Suppl. 2): A45.
- Testa, M.A., Turner, R.R., Hayes, J.F., Simonson, D.C. Patient satisfaction with insulin therapy in type 2 diabetes: A randomized trial of injectable vs. inhaled insulin. *Diabetes* 2002, 51(Suppl. 2): A135.
- Testa MA, Turner RR, Simonson DC. Reducing Barriers to Insulin Use in Persons Aged 65 Years and Older: A Comparison of Inhaled Human Insulin and Injectable Insulin. *Diabetes* 2006; 55 (suppl 1): abstract 182-or
- Rosenstock J, Cappelleri JC, Bolinder B, Gerber RA. Patient satisfaction and glycemic control after 1 year with inhaled insulin (EXUBERA®) in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1318-23.
- Odegard PS, Capoccia KL. Inhaled insulin: Exubera. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 843-53.
- Gonzalez P, Rubio C, Sicras A, Faure E. Estudio epidemiológico y de costes del impacto de la insulina inhalada sobre las complicaciones diabéticas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlada en España. 48 congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición; Sevilla, 2006.
- Rubio-Terrés C. Introducción a la utilización de los modelos de Markov en el análisis farmacoeconómico. *Farm Hosp* 2000; 24: 241-247.
- Mueller E, Maxion-Bergemann S, Gultyaev D, Walzer S, Freemantle N, Mathieu C, Bolinder B, Gerber R, Kvasz M, Bergemann R. Development and validation of the Economic Assessment of Glycemic control and Long-term Effects of Diabetes (EAGLE) Model. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2006; 8: 219-236.
- Walzer S, Bergemann R, Freemantle N, Mathieu C, Kvasz M, Marchant N, Mueller E. External validation of the Economic Assessment of Glycemic Control and Long-term Effects of Diabetes (EAGLE) Model. *Diabetologia*. 2006;49(suppl 1):542.
- Base de datos de atención primaria. Badalona: Badalona Serveis Assistencials, Diciembre de 2005.
- De la Calle H, Costa A, Díez-Espino J, Franch J, Goday A. Evaluación del cumplimiento en los objetivos de control metabólico en pacientes con diabetes tipo II en España. El estudio TranSTAR. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 446-450

23. Freemantle N, Blonde L, Duhot D, Hompesch M, Eggertsen R, Hobbs FDR, et al. Availability of inhaled insulin promotes greater perceived acceptance of insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 427-8.
24. Calvert MJ, Freemantle N, McManus RJ. A population-based study of the time to insulin initiation/intensification after failure on current therapy in patients with type 1 and type 2 diabetes in the UK. *Value in Health* 2006; 9:A234-5.
25. Rubino A, McQuay L, Kvasz M, Tennis P. Population-based study of time to insulin after failure or oral antidiabetic (OA) therapy in type 2 diabetes (T2DM) in the UK. *Diabetes*. 2006;55(suppl 1):A76 (abstr 324-OR).
26. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1997; 46: 271-86.
27. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995; 122: 561-68.
28. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
29. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruikshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1217-28.
30. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of lower-extremity amputations in a diabetic population. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1999; 22: 951-9.
31. Moss SE, Klein R, Klein BE. The prevalence and incidence of lower extremity amputation in a diabetic population. *Arch Intern Med* 1992; 152: 610-6.
32. Klein B, nnn et al. Cardiovascular disease, mortality, and retinal microvascular characteristics in type 1 diabetes. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1917-24.
33. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetologia* 2006; 49:1711-1721.
34. Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en URL: <http://www.portalfarma.com/home.nsf> (consulta: abril, 2007).
35. Vernet M, Sender MJ, Ramírez RM, López FX, Vera C. Coste del tratamiento farmacológico del paciente diabético tipo 2. *SEMERGEN* 2005; 31: 204-9.
36. Jönsson B. Revealing the cost of type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002; 45: S5-S12.
37. Mata M, Antoñanzas F, Tafalla M, Sanz P. El coste de la diabetes tipo 2 en España. El estudio CODE-2. *Gac Sanit* 2002; 16: 511-520.
38. Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios. Versión 1.5. Barcelona: Soikos, 2004.
39. De Solá-Morales O. Análisis de coste-efectividad del tratamiento a largo plazo con bomba de infusión continua de insulina comparado con múltiples dosis diarias. XXIV Jornadas de Economía de la Salud. El Escorial (Madrid) 28 de mayo de 2004. Disponible en URL: <http://www.fgcasal.org/aes/docs/TextComunicacioOralBibliografia1.pdf#search='diabetes%20costeefectividad'> (consulta: abril de 2007).
40. González M, Galíndez A. Estudio del coste de hospitalización de las complicaciones de la diabetes. *Anales Sis San Navarra* 1997; 20: 71-6.
41. Badía X, Ondategui S. Farmacoeconomía del tratamiento de la diabetes mellitus. *Cuadernos de Gestión* 1999; 5:124-33.
42. Monereo S, Pavón I, Vega B, Elviro R, Durán M. Complicaciones de la diabetes mellitus: impacto sobre los costes hospitalarios. *Endocrinología y Nutrición* 1999; 46: 55-9.
43. De Alcalá D, Aguayo JL, Flores B, Morales G, Pérez-Abad JM, Alarte JM. Resultados de la hospitalización en pacientes con pie diabético. *Cir Esp* 2003; 74: 92-6.
44. Coffey JT et al. Valuing health-related quality of life in diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2238-43.
45. Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using EQ-5D (UKPDS 62). *Medical Decision Making* 2002; 340-9.
46. Chancellor J, Aballéa S, Lawrence A, Sheldon R, Cure S, Plun-Favreau J. Preferences of people with diabetes for inhaled vs. injectable insulin regimens. *Value in Health* 2006; 9:A195-6
47. WHO life tables: Spain. World Health Organization, 2000.
48. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit* 2002; 16: 334-343.
49. Sacristán JA, Rovira J, Ortún V, García-Alonso F, Prieto L, Antoñanzas F, et al. Utilización de las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clín (Barc)* 2004; 122: 789-795.
50. Rubio-Terrés C. Algunos problemas metodológicos y éticos de los análisis farmacoeconómicos. *Rev Esp Econ de la Salud* 2004; 3 (2): 74-77.
51. Arroyo J, Badía X, de la Calle H, Díez J J, Estimatjes E, Fernández I, Filozof C, Franch J, Gambús G, Gomis R, Navarro J, de Pablos P, Grupo pro-Star. Tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria en España. *Medicina Clínica (Barcelona)* 2005;125:166-72.
52. Sicras A, González P, Navarro R, Ruiz M, Peláez J, Castellà A. Seguimiento del control glicémico y la intensificación del tratamiento en pacientes diabéticos en el ámbito de la atención primaria en España. XI congreso de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria; Burgos, 2006.
53. Neovius M, Prütz C. The cost-effectiveness of inhaled insulin in Sweden. *Value in Health* 2006; 9:A231.
54. Plun-Favreau J, O'Regan C, Marchant N. Cost-effectiveness of inhaled insulin in patients with diabetes uncontrolled on their current therapy: the UK base case submitted to the national institute for health and clinical excellence (NICE). *Value in Health* 2006; 9:A235.

Correspondencia: Carlos Rubio Terrés. HEALTH VALUE. Health Economics and Research of Outcomes Consulting. Virgen de Aránzazu, 21. 28034 - Madrid. Tel. 91 729 3503 – 609 850 438 Correo electrónico: crubioterres@healthvalue.org

