

**AUTOR (ES)**

Brosa M, Rubio-Terrés C, Farr I, Nadipelli V, and Froufe J.

**TÍTULO**

Análisis coste-efectividad de enoxaparina versus heparina no fraccionada en la prevención secundaria del síndrome coronario agudo.

**REVISTA**

Pharmacoeconomics

**VOLUMEN**

20 (14)

**PÁGINAS**

979-987

**FECHA PUBLICACIÓN**

2002

**IDIOMA DE PUBLICACIÓN**

Inglés

**<<TECNOLOGÍA SANITARIA>>**

La tecnología sanitaria analizada fue el uso de enoxaparina como terapia preventiva en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA).

**<<ENFERMEDAD>>**

Enfermedades cardiovasculares.

**<<TIPO DE INTERVENCIÓN>>**

Prevención secundaria.

**<<HIPÓTESIS/PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN>>**

El objetivo del estudio fue evaluar la efectividad, los costes y la relación coste-efectividad de enoxaparina como terapia de prevención secundaria para pacientes con SCA en España. El comparador utilizado fue heparina no fraccionada (HNF). La hipótesis que pareció plantearse fue que la enoxaparina puede ser más coste-efectiva que HNF en el tratamiento de pacientes con SCA puesto que reduce la incidencia de la mortalidad, de infarto de miocardio y de angina recurrente en comparación con el uso de HNF. La perspectiva adoptada fue la del sistema sanitario.

**<<TIPO DE EVALUACIÓN ECONÓMICA>>**

Análisis coste-efectividad.

**<<POBLACIÓN DEL ESTUDIO>>**

La población de estudio incluyó pacientes con SCA.

**<<LOCALIZACIÓN/CONTEXTO DEL ESTUDIO>>**

No se determinó el contexto en el que el estudio se encuadró, pero parece que fue atención terciaria. Parece que el estudio se llevó a cabo en España.

**<<FECHA DE RECOGIDA DE LOS DATOS DEL ESTUDIO>>**

Los datos sobre efectividad se obtuvieron de estudios publicados entre 1997 y 2000. Los datos

sobre costes se obtuvieron de estudios publicados entre 1998 y 2000, y de una página web que se revisó en el año 2001. El año para el que se actualizaron los costes fue el 2001.

#### <<FUENTE DE LOS DATOS DE EFECTIVIDAD>>

La fuente de los datos sobre efectividad fue una revisión de estudios publicados previamente.

#### <<EXISTENCIA DE UN MODELO Y SUS CARACTERÍSTICAS>>

Los autores indicaron que se utilizó un modelo con la finalidad de estimar el coste-efectividad de los tratamientos analizados. No se especificó el tipo de modelo utilizado.

#### <<EFECTOS EVALUADOS EN LA REVISIÓN >>

Los efectos evaluados en la revisión fueron los siguientes: las tasas de mortalidad, de infarto de miocardio y de angina inestable para pacientes tratados con enoxaparina versus pacientes tratados con HNF. Se presentaron las tasas para dos sub-análisis diferentes: uno considerando un periodo de estudio de entre 30 y 42 días (análisis de corto plazo) y el otro considerando un periodo de análisis de 1 año de duración (análisis de largo plazo).

#### <<DISEÑO Y OTROS CRÍTERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS REVISADOS>>

Los autores comentaron que los datos sobre la efectividad de los tratamientos se obtuvieron de dos ensayos clínicos randomizados que compararon enoxaparina con HNF.

#### <<FUENTES UTILIZADAS PARA IDENTIFICAR LOS ESTUDIOS PRIMARIOS>>

No se indicaron las fuentes que se utilizaron para identificar los estudios primarios incluidos en la revisión.

#### <<CRÍTERIOS UTILIZADOS PARA ASEGURAR LA VALIDEZ DE LOS ESTUDIOS PRIMARIOS >>

No se determinaron los criterios que se utilizaron para asegurar la validez de los estudios primarios.

#### << MÉTODOS UTILIZADOS PARA VALORAR LA RELEVANCIA Y VALIDEZ DE LOS ESTUDIOS Y PARA VALORAR EL PROCESO DE EXTRACCIÓN DE DATOS >>

No se indicaron los métodos que se utilizaron para valorar la relevancia y validez de los estudios, y para valorar el proceso de extracción de datos.

#### << NÚMERO DE ESTUDIOS PRIMARIOS INCLUIDOS >>

Como mínimo se incluyeron en la revisión cinco estudios que habían sido publicados previamente (dos de esos estudios fueron ensayos clínicos randomizados mientras que otro fue un meta-análisis).

#### << MÉTODOS UTILIZADOS PARA COMBINAR LOS ESTUDIOS PRIMARIOS >>

El estudio que consideró un horizonte temporal de corto plazo (incluyendo los dos ensayos clínicos randomizados) utilizó un meta-análisis para combinar los resultados de los estudios primarios, mientras que el estudio que consideró un horizonte temporal de 1 año incluyó un sólo ensayo clínico randomizado y utilizó un método narrativo para combinar los resultados de los estudios primarios.

#### << INVESTIGACIÓN DE DIFERENCIAS ENTRE LOS ESTUDIOS PRIMARIOS >>

No se investigaron las diferencias entre los estudios primarios y no se realizaron tests estadísticos para investigar si los pacientes incluidos en la revisión fueron o no homogéneos.

#### << RESULTADOS DE LA REVISIÓN >>

Para el análisis de corto plazo los resultados obtenidos fueron los siguientes: las tasas de mortalidad fueron de 3,8% para HNF versus 3,4% (IC del 95%: 2,5, 4,3) para enoxaparina; las tasas de infarto

de miocardio fueron de 5,5% para HNF versus 4,5% (IC del 95%: 3,5, 5,5) para enoxaparina; las tasas de angina inestable fueron de 13,9% para HNF versus 12,0% (IC del 95%: 10,4, 13,5) para enoxaparina.

Para el análisis de largo plazo los resultados obtenidos fueron los siguientes: las tasas de mortalidad fueron de 5,9% para HNF versus 5,4% (IC del 95%: 3,9, 6,5) para enoxaparina; las tasas de infarto de miocardio fueron de 8,4% para HNF versus 7,4% (IC del 95%: 5,4, 8,4) para enoxaparina; las tasas de angina inestable fueron de 21,3% para HNF versus 19,4% (IC del 95%: 16,0, 20,7) para enoxaparina.

#### <<MEDIDA DE LOS EFECTOS SOBRE LA SALUD UTILIZADA EN LA EVALUACIÓN ECONÓMICA >>

La medida de los efectos sobre la salud utilizada en la evaluación económica fue la tasa de éxito terapéutico, calculado como los pacientes supervivientes libres de complicación cardiovascular (es decir, libres de infarto de miocardio o angina inestable).

#### <<COSTES DIRECTOS>>

La cantidad de recursos consumidos se presentó de forma independiente de los costes. Los costes directos incluidos en el análisis económico fueron los del sistema sanitario, e incluyeron: costes de adquisición de los medicamentos, costes de administración de los medicamentos y de monitorización de los pacientes, cateterización diagnóstica, procedimientos de revascularización (costes asociados con la angioplastia con balón o ACPT, y costes asociados con el injerto de derivación de arteria coronaria o IDAC), y hospitalizaciones (incluyendo tanto estancias hospitalarias como hospitalizaciones en la unidad de cuidados intensivos). La cantidad de recursos consumidos se obtuvo de tres estudios, publicados previamente, que estuvieron relacionados con los ensayos clínicos randomizados incluidos en la revisión. Los costes unitarios se obtuvieron de un estudio sobre datos de costes españoles y de la página web de los Colegios Oficiales de Farmacéuticos (ver <http://www.cof.es/bot>). Por lo tanto, la estimación de los costes estuvo basada en datos reales que fueron utilizados para modelizar los resultados finales sobre coste-efectividad de los tratamientos analizados. Aunque esto no fue claramente especificado por los autores, parece que los costes reportados fueron costes medios por paciente para cada uno de los periodos considerados. Se llevaron a cabo dos sub-análisis, dependiendo del periodo del horizonte temporal considerado para el análisis: un periodo entre 30 y 42 días, y un periodo de un año desde el inicio del tratamiento. No se aplicó ninguna tasa de descuento puesto que el periodo de análisis fue inferior a dos años. El año de referencia de los costes fue 2001.

#### <<COSTES INDIRECTOS>>

No se analizaron los costes indirectos.

#### <<MONEDA (DIVISA)>>

Euros.

#### <<ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RECURSOS CONSUMIDOS Y DE LOS COSTES>>

Se proporcionaron las medias y los intervalos de confianza del 95% para la cantidad de recursos consumida con enoxaparina, aunque no para HNF.

#### <<ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD>>

Se realizó un análisis de sensibilidad unidimensional para evaluar la robustez de los resultados obtenidos. Aunque los autores comentaron que se variaron todos los parámetros incluidos en el análisis, sólo se facilitaron los resultados para la variación de las cantidades de recursos consumidas y los costes. El área de incertidumbre analizada fue, por tanto, variabilidad en los datos. Además, se llevó a cabo un análisis de escenarios extremos, considerando el mejor y el peor escenario posible de acuerdo con las variaciones en la utilización de los recursos y en la reducción absoluta de las

tasas de riesgo.

#### <<ESTIMACIÓN DE LOS EFECTOS EN LA SALUD UTILIZADA EN LA EVALUACIÓN ECONÓMICA>>

Las tasas de éxito terapéutico obtenidas para el análisis de corto plazo fueron: 80,1% para enoxaparina versus 76,8% para HNF. La efectividad incremental que mostró enoxaparina en comparación con HNF, en términos de tasa de éxito terapéutico, fue de 3,3%.

Las tasas de éxito terapéutico obtenidas para el análisis de largo plazo fueron: 67,7% para enoxaparina versus 64,4% para HNF. La efectividad incremental que mostró enoxaparina en comparación con HNF, en términos de tasa de éxito terapéutico, fue de 3,4%.

#### <<RESULTADOS DE COSTES>>

Los costes medios por paciente obtenidos en el análisis de corto plazo fueron: 6.678 Euros para enoxaparina versus 7.126 Euros para HNF. El coste incremental que mostró HNF en comparación con enoxaparina fue de 448 Euros.

Los costes medios por paciente obtenidos en el análisis de largo plazo fueron: 10.020 Euros para enoxaparina versus 10,680 Euros para HNF. El coste incremental que mostró HNF en comparación con enoxaparina fue de 660 Euros.

#### <<SINTESIS DE COSTES Y EFECTOS SOBRE LA SALUD>>

Los efectos sobre la salud y los costes estimados se sintetizaron mediante el cálculo de cocientes coste-efectividad (CCE) que consideraron el coste por éxito terapéutico. Para el análisis de corto plazo los resultados de los CCE fueron los siguientes: 8,340 Euros por éxito terapéutico con enoxaparina versus 9,283 Euros por éxito terapéutico con HNF. Para el análisis de largo plazo los resultados de los CCE fueron: 14.794 Euros por éxito terapéutico con enoxaparina versus 16.594 Euros por éxito terapéutico con HNF. Los autores comentaron que en el análisis base no se calcularon los cocientes coste-efectividad incrementales (CCEI) puesto que el tratamiento con enoxaparina resultó ser dominante, en comparación con el tratamiento con HNF (al presentar mayor efectividad y menores costes medios por éxito terapéutico).

Los resultados obtenidos a partir del análisis de sensibilidad univariante mostraron que enoxaparina resultó ser el tratamiento dominante en todos los casos. Cuando se consideraron el mejor y el peor escenario posible, usando los límites extremos de los intervalos de confianza del 95% para la cantidad de recursos utilizada y para la reducción absoluta de las tasas de riesgo, enoxaparina resultó ser una opción más cara pero más efectiva en comparación con HNF, con CCEIs iguales a: 2.545 Euros por éxito terapéutico en el análisis de corto plazo, y 7.091 Euros por éxito terapéutico en el análisis de largo plazo.

#### <<CONCLUSIÓN DE LOS AUTORES>>

La conclusión a la que llegaron los autores fue que enoxaparina resulta ser una opción de tratamiento más efectiva y menos cara que HNF para el tratamiento de pacientes con SCA tanto en el corto como en el largo plazo.

#### <<COMENTARIO CRÍTICO>>

Selección de las opciones objeto de la comparación:

Los autores justificaron la elección de HNF como comparador por ser ésta una estrategia de tratamiento actualmente utilizada para pacientes con SCA. Como usuario de esta base de datos usted debe considerar si esta estrategia es ampliamente utilizada en su propio contexto.

Validez de la estimación de la efectividad:

No parece que se llevase a cabo una revisión sistemática, aunque los autores determinaron que se incluyeron en la revisión los dos ensayos clínicos randomizados publicados que comparaban las

opciones analizadas (enoxaparina versus HNF). Por lo tanto, la calidad de las estimaciones depende considerablemente de la calidad de estos dos ensayos clínicos randomizados. Los resultados de efectividad de los tratamientos se combinaron mediante un meta-análisis, para el caso del análisis a corto plazo (entre 30 y 42 días), y de métodos narrativos para el caso del análisis con un horizonte temporal de 1 año. Un aspecto positivo del análisis a corto plazo es que los resultados del meta-análisis se obtuvieron considerando como base del análisis la intención a tratar. Sin embargo, los autores no facilitaron ninguna información sobre la heterogeneidad de los pacientes incluidos en el estudio, lo que hubiera sido útil para reducir la incertidumbre relacionada con la validez de las conclusiones.

Validez de la estimación de los efectos en la salud:

La estimación de los efectos sobre la salud se obtuvo directamente del análisis de efectividad. Esta elección puede haber estado implícitamente justificada por el interés de los autores en analizar el coste-efectividad por paciente que sobrevivió libre de complicaciones cardiovasculares dependiendo de la terapia considerada (medida que fue utilizada para el cálculo de los CCE). Sin embargo, se hubiesen podido considerar otras medidas de los efectos en la salud, tales como los años de vida ganados o la los años de vida ajustados por calidad ganados con cada una de las terapias.

Validez de las estimaciones de costes:

Las cantidades de recursos consumidos y los costes se presentaron por separado. Además, se determinó el año de referencia de los costes. Esto facilita ejercicios futuros de generalización a otros contextos.

Parece que hubo una errata en la presentación de los costes, puesto que, aunque los autores comentaron que se incluyeron los costes relacionados con los efectos secundarios asociados a enoxaparina y a HNF al final los excluyeron (porque, tal y como ellos comentaron, dichos costes fueron similares para ambas alternativas).

Los demás costes relevantes asociados con las alternativas analizadas parece que fueron incluidos. Se realizó un análisis de sensibilidad con las cantidades de recursos consumidos y los costes. No se aplicaron tasas de descuento puesto que los sub-análisis consideraron periodos de tiempo inferiores a 2 años. Los autores resaltaron algunas limitaciones adicionales que presentó el estudio debido al carácter multinacional de los ensayos clínicos: 1) que los datos sobre costes se obtuvieron de ensayos clínicos multinacionales que incluyeron un número muy pequeño de pacientes españoles; 2) los resultados sobre costes pueden estar sesgados debido a que la práctica clínica relacionada con los pacientes con SCA puede variar de un país a otro (aunque los autores comentaron que algunos estudios no han mostrado diferencias considerables en cuanto a la utilización de servicios sanitarios en España en comparación con otros países).

Otros aspectos:

Los resultados de este estudio, en términos de cantidades consumidas y/o costes, fueron comparados con los obtenidos por otros estudios de procedencia española, británica o canadiense, mostrando similitudes en cuanto a los resultados obtenidos. Se comentó que la generalización de los resultados de este estudio depende de que los ensayos clínicos incluidos en la revisión sean representativos de la población de estudio (aunque no se proporcionó ninguna información adicional sobre esto).

<<IMPLICACIONES DEL ESTUDIO>>

Los autores comentaron que los resultados del estudio refuerzan las recomendaciones formuladas por las guías de práctica clínica españolas en cuanto al uso de terapias antitrombóticas para el cuidado de los pacientes con SCA.

<<OTRAS PUBLICACIONES RELACIONADAS>>

Antman E M, McCabe C H, Gurfinkel E P, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results from the Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100: 1593-601.

<<OTRAS PUBLICACIONES RELACIONADAS>>

Antman E M, Cohen M, Radley D, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE Meta-analysis. *Circulation* 1999; 100: 1602-8.

<<OTRAS PUBLICACIONES RELACIONADAS>>

Cohen M, Demers C, Gurfinkel E P, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-52.

<<OTRAS PUBLICACIONES RELACIONADAS>>

Fox K A A, on behalf of the ESSENCE Study Investigators. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) in the management of unstable angina: the ESSENCE study. *Heart* 1999; 82 Suppl. I: I12-4.

<<OTRAS PUBLICACIONES RELACIONADAS>>

O'Brien B J, Willan A, Blackhouse G, et al. Will the use of low-molecular-weight-heparin (enoxaparin) patients with acute coronary syndrome save costs in Canada? *Am Heart J* 2000; 139: 423-9.