



ORIGINAL

Análisis probabilístico de minimización de costes de darbepoetin alfa frente a epoetina alfa en el tratamiento de la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica. Valoración en la práctica clínica española

A. Sanz-Granda

Especialista en Farmacia Hospitalaria, Proyectos de Farmacoeconomía, Navacerrada (Madrid), España

Recibido el 5 de diciembre de 2008; aceptado el 21 de abril de 2009

PALABRAS CLAVE

Darbepoetina alfa;
Epoetina alfa;
Anemia;
Insuficiencia renal crónica;
Minimización de costes;
Modelo probabilístico

Resumen

Introducción: La transferencia directa de los resultados de estudios farmacoeconómicos de un país a otro no es adecuada si no se procede previamente a una adaptación de los datos a cada territorio, debido a la diversidad de utilización de recursos así como a las diferencias de costes entre países.

Objetivo: Estimar el coste en España del tratamiento de la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica con epoetina alfa o darbepoetin alfa, a partir de una revisión y un análisis de la información actualmente disponible. Además, se analiza el papel de la vía de administración como factor modulador del coste del tratamiento.

Método: Población: pacientes con anemia secundaria a insuficiencia renal crónica. Extracción de datos: búsqueda en Medline y Embase de estudios de comparación directa de los agentes estimulantes de eritropoyesis. Tipo de análisis: análisis probabilístico de minimización de costes. Perspectiva: servicio de farmacia del hospital (costes farmacológicos). Variable principal: diferencia del coste medio por paciente del tratamiento de 30 días con epoetina alfa respecto de darbepoetin alfa.

Resultados: a) Hemodiálisis: la sustitución de epoetina alfa por darbepoetin alfa se asocia a una reducción mensual de costes del 8,67%; intervalo de confianza (IC) del 95%, -1,34 a 17,92 (17,48 €; IC del 95%, -1,38 a 36,13); el análisis probabilístico mostró una probabilidad del 94,9% de que la utilización de darbepoetin alfa estuviera asociada a una reducción del coste. Mediante la administración por vía intravenosa, la disminución es del 16,00%; IC del 95%, -2,38 a 36,77 (41,78 €; IC del 95%, -6,21 a 96,04). b) Prediálisis: la reducción de costes con darbepoetin alfa se sitúa en el rango más probable del 11-32%.

Este estudio ha sido presentado parcialmente como Comunicación en el 53 Congreso Nacional de la SEFH (Valencia, 21-24 de octubre de 2008).

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: a.sanzgranda@terra.es

Conclusiones: La utilización en España de darbepoetin alfa en el tratamiento de la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica (hemodiálisis y prediálisis) presenta una eficiencia superior a la estimada con epoetina alfa; esta diferencia en costes aumenta con la administración por vía intravenosa.

© 2008 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Darbepoetin alpha;
Epoetin alpha;
Anaemia;
Chronic renal failure;
Cost minimisation;
Probabilistic model

Probabilistic cost-minimisation analysis of darbepoetin alpha versus epoetin alpha in treating anaemia secondary to chronic renal failure. Assessment in Spanish clinical practice

Abstract

Introduction: The direct transfer of the results of pharmaco-economic studies between countries may not be suitable if the proper adaptations are not made to take into account differences in treatment patterns, resource use and costs from country to country.

Objective: To estimate the cost in Spain of treating anaemia secondary to chronic renal failure with darbepoetin alpha or epoetin alpha from a review and analysis of available current information. In addition, the role of the route of administration as a main driver of the cost will be analysed.

Method: Population: patients with chronic kidney failure induced anaemia. Data: Medline and Embase search of studies directly comparing erythropoiesis stimulating agents. Analysis: Cost minimization analysis from the perspective of a hospital pharmacy department. The main outcome chosen was the difference between the average cost per patient undergoing a 30-day treatment with epoetin alpha versus darbepoetin alpha.

Results: a) haemodialysis: changing from epoetin alpha to darbepoetin alpha is associated with a cost reduction of 8.67%; CI 95%, -1.34 to 17.92 (€ 17.48; CI 95%, -2.70 to 36.13); probabilistic analysis showed that the use of darbepoetin alpha could be associated with a cost-saving probability of 94.9%. The IV administration yielded a decrease in costs of about 16.00%; CI 95%, -2.38 to 36.77 (€ 41.78, CI 95%: -6.21 to 96.04). b) Pre-dialysis: darbepoetin alpha is associated with a cost reduction of about 11-32%.

Conclusions: The use of darbepoetin alpha for the treatment of chronic renal failure induced anaemia (haemodialysis and pre-dialysis) shows higher cost efficiency than epoetin alpha in Spain; these differences increase with IV administration.

© 2008 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La insuficiencia renal crónica (IRC) es un problema de salud de extraordinaria relevancia en España, especialmente en su estadio terminal¹. La anemia, complicación habitual en estos pacientes, ha precisado de frecuentes transfusiones de sangre que deterioraban de forma significativa la calidad de vida de éstos, además de exponerles a riesgo de contagio de infecciones virales.

La aparición de los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) ha reducido la necesidad de las transfusiones y ha aumentado el bienestar de los pacientes, lo cual ha originado un amplio uso de estos fármacos. La epoetina alfa (EPO) fue el primer AEE que apareció en el arsenal terapéutico; posteriormente, han aparecido otros agentes similares, como epoetina beta, darbepoetin alfa (DBT) o epoetina delta, y más recientemente epoetina pegilada. Tanto la EPO como la eritropoyetina endógena poseen 3 cadenas de azúcares, mientras que DBT presenta 5 cadenas. Esta variación influye decisivamente en su vida media; así las epoetinas se

pueden administrar semanalmente y la DBT, mensualmente. Otro aspecto diferencial lo constituye la vía de administración que se utilice: tanto epoetinas como DBT se pueden utilizar por vía subcutánea (SC) o intravenosa (IV); sin embargo, las epoetinas presentan una menor eficiencia en su administración IV respecto de la SC², mientras que DBT presenta una eficiencia similar por ambas vías.

Se han efectuado diversos análisis farmacoeconómicos con el fin de establecer cuál sería la utilización más eficiente de los AEE. Sin embargo, la casi totalidad de los estudios se han efectuado en países como EE.UU. Se ha descrito que la extrapolación geográfica de las evaluaciones farmacoeconómicas no es posible, principalmente porque se presentan diversidades importantes de práctica clínica entre diferentes países³⁻⁶. Concretamente con los AEE se han evidenciado divergencias manifiestas en los resultados económicos originados por diferentes actuaciones clínicas entre países, incluso próximos⁷, o por variaciones temporales relevantes en los determinantes del coste⁸. Varios autores⁹⁻¹¹ han revisado los ensayos clínicos existentes con EPO y DBT con el fin

de analizar, mediante un análisis de minimización de costes, la eficiencia comparada entre ambos. En dicho análisis, la valoración de costes farmacológicos se realiza a partir de los valores extraídos del Average Wholesale Price (AWP), que representa el coste medio de venta de los fármacos en EE. UU., que difiere muy notablemente del establecido en España. No sólo el coste de 1 U EPO y de 1 µg DBT es en ese país netamente superior al del nuestro (el 159 y el 298 %, respectivamente), sino que la relación de costes (1 µg DBT: 200 U EPO) es en EE. UU. de 1,87, mientras que en España es de 1,00. Por todo ello, los resultados de estas evaluaciones farmacoeconómicas no pueden trasladarse a España sin un ajuste a la práctica habitual y a los precios de nuestro país.

El objetivo del presente trabajo fue estimar el coste en España del tratamiento de la anemia secundaria a IRC mediante la administración de EPO o DBT a través de la revisión y análisis de la información actual. Un objetivo secundario fue analizar los factores que modulan el coste de ambas alternativas terapéuticas.

Método

Diseño del estudio

El estudio se desarrolló en pacientes que presentaban anemia secundaria a IRC; se establecieron 2 subgrupos diferenciados de pacientes: *a*) en diálisis y *b*) en prediálisis. En el primer grupo, dado que la mayoría de los pacientes dializados se hallan en HD (7,85:1 sobre los de DP), sólo se consideraron éstos. En todos ellos, el AEE se dispensó a través de los servicios de farmacia de los hospitales correspondientes, de acuerdo con la legislación española. Se trata de pacientes *naïve* (prediálisis) o que una vez estables respecto de la dosis con un AEE y del nivel de hemoglobina (Hb), se transferían a otro (diálisis).

Al no hallarse diferencias significativas respecto de la efectividad de los diferentes AEE en el tratamiento de la anemia secundaria a IRC, el análisis farmacoeconómico utilizado en este estudio fue el de minimización de costes, asumiendo resultados similares y estableciendo la diferencia de eficiencia a partir de los costes.

En España, los AEE se dispensan exclusivamente a través de los servicios de farmacia hospitalaria. Por dicha causa, el estudio se realizó desde la perspectiva del servicio de farmacia del hospital. Ello condiciona que los costes incorporados al estudio sean los de adquisición de los AEE administrados.

El horizonte temporal para el tratamiento de la anemia se ajustó al de los estudios publicados, habitualmente 24 semanas.

Las alternativas terapéuticas consideradas inicialmente fueron las de todos los AEE que presentan indicación de anemia asociada a IRC (EPO, epoetina beta, epoetina delta, epoetina pegilada y DBT), requiriendo únicamente que se hubieran evaluado de forma simultánea en el mismo estudio para permitir una comparación directa. Las vías de administración analizadas fueron las habitualmente utilizadas: IV y SC. Las pautas posológicas se corresponden con las autorizadas en las fichas técnicas de cada AEE.

Extracción de datos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline, Embase e Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud, sin limitación de tiempo, de publicación ni idioma del estudio. Se extrajeron los estudios que cumplieran con los criterios de comparación directa, en paralelo o consecutiva, del coste del tratamiento con los AEE, así como los que realizaban un análisis de eficacia de cada alternativa, hacían mención expresa de las dosis administradas para obtener un objetivo de Hb y utilizaban posologías recomendadas en nuestro país; por el contrario, se excluyeron los estudios realizados según recomendaciones de dosis no autorizadas en las fichas técnicas aprobadas en España. Posteriormente, se revisaron las citas bibliográficas de los artículos seleccionados, extrayendo igualmente de ellas los estudios que cumplieran con los criterios antes especificados. Dada la limitada información de las comunicaciones a congresos, no se utilizaron éstas en el estudio.

Los datos correspondientes a los niveles de Hb, así como las dosis utilizadas, se extrajeron finalmente de los estudios que se habían seleccionado. Igualmente se extrajeron datos acerca del tamaño de cada muestra analizada y la vía de administración empleada.

Datos de eficacia

En el subgrupo de diálisis, la variable resultado fue el valor de Hb en el momento del cambio de AEE, así como el valor final observado, medidos ambos como g/dl. Dichos valores se combinaron finalmente de forma ponderada para establecer un valor medio de Hb en el momento del cambio y al final del estudio. Finalmente, se comprobó la igualdad de eficacia entre ambos parámetros, que justifica la elección del análisis de minimización de costes.

Estimación de costes

Dada la perspectiva del presente estudio, el modelo incorporó sólo el coste de los AEE utilizados en el tratamiento de la anemia (véase Anexo).

Análisis probabilístico

Con el fin de incorporar no sólo la incertidumbre derivada de los resultados (incertidumbre de primer orden), sino también la asociada a las distribuciones de probabilidad de aquéllos (incertidumbre de segundo orden), se procedió a un análisis probabilístico.

Análisis de subgrupos

EPO y epoetina beta han mostrado diferente comportamiento en función de la vía de administración utilizada²; sin embargo, DBT puede utilizarse con la misma eficiencia, tanto IV como SC¹². Este aspecto diferencial justifica un análisis diferenciado de los pacientes en función de la vía de administración utilizada en cada estudio. Por ello, después de un análisis de conjunto de todos los pacientes, se procede a un subanálisis para cada una de las vías, SC e IV.

Tabla 1 Sumario de resultados de utilización de agentes estimulantes de eritropoyesis y valores alcanzados de hemoglobina en los ensayos clínicos de evaluación de efectividad

Autor	Ref.	n*	Vía	DBT		EPO		Ratio dosis**
				Dosis/semana (µg)	Hb (g/dl)	Dosis/semana (U)	Hb (g/dl)	
Nissenson et al	13	169	IV	54,18	11,4	12.636	11,2	233
Vanrenterhem et al	14	134	IV	27	10,94	6.700	11,0	248
		213	SC	28	10,97	5.000	11,0	179
Locatelli et al	15	76	IV	21,5	11,9	5.040	11,3	234
		267	SC	22,7	11,2	4.160	11,2	183

EPO: epoetina alfa; DBT: darbepoetin alfa; Hb: hemoglobina; IV: intravenosa; SC: subcutánea.

*Tamaño de muestra.

Tabla 2 Sumario de resultados de utilización de agentes estimulantes de eritropoyesis y valores alcanzados de hemoglobina en los estudios de sustitución terapéutica, vía intravenosa

Autor	Ref.	n*	DBT		EPO		Ratio dosis**
			Dosis/semana (µg)	Hb (g/dl)	Dosis/semana (U)	Hb (g/dl)	
Martínez et al	17	260	29,63	11,8	7.407	11,6	250
Del Vecchio et al	18	146	28,56	11,3	5.793	11,1	203
Molina et al	19	20	62,58	12,1	12.315	11,3	197
Brunckhorst et al	20	900	19,92	11,7	4.659	11,5	234
Ardèvol et al	21	34	35	12,1	11.081	12,0	317
Kessler et al	22	217	22,32	11,6	5.452	11,4	244
Pérez et al	23	24	34,6	13,0	8.697	12,6	251
Mann et al	24	196	13,3	11,4	2.520	11,4	189
Icardi et al	25	40	24,6	11,4	8.000	11,4	325
Raymond et al	26	482	53,1	11,4	12.939	11,4	244
Bock et al	27	29	24,3	11,8	6.758	11,9	278

EPO: epoetina alfa; DBT: darbepoetin alfa; Hb: hemoglobina.

*Tamaño de muestra.

Resultados

Hemodiálisis

Estudios incluidos

El análisis farmacoeconómico se efectuó a partir de los estudios que evaluaban directamente EPO frente a DBT, bien en un ensayo clínico¹³⁻¹⁵ o en estudios observacionales, en donde, una vez estabilizados los pacientes respecto de la dosis administrada de EPO, así como su valor de Hb para minimizar el efecto de regresión a la media, se procedía a la sustitución por DBT¹⁶⁻²⁸.

No se pudo incluir epoetina beta en el análisis dado que sólo se halló un único estudio que analizara conjuntamente los 3 AEE²⁷. Tampoco se incluyeron la epoetina pegilada ni la epoetina delta porque no se disponía de estudios comparativos con DBT, además de porque no se había comercializado esta última en España en el momento de hacer el estudio. Los datos extraídos de utilización de recursos farmacológicos se muestran en las tablas 1-3.

Análisis de costes

El análisis se realizó desde la perspectiva del servicio de farmacia del hospital. Por este motivo, se han incluido como costes relevantes únicamente los asociados con los AEE, expresados como PVL en euros (€) del año 2008²⁹. De esta manera, el coste medio mensual estimado por paciente tratado en el sistema de salud español con EPO fue de 201,56 € y con DBT fue de 183,97 €, calculándose un coste incremental mensual (EPO - DBT) de 17,59 €.

Análisis probabilístico

La simulación de Monte Carlo mediante 1.000 iteraciones (fig. 1) mostró una igualdad en el resultado clínico ($\{\text{Prob}(\text{Hb}_{\text{DBT}} - \text{Hb}_{\text{EPO}}) > 0\} = 0,516$; $\{\text{Prob}(\text{Hb}_{\text{EPO}} - \text{Hb}_{\text{DBT}}) > 0\} = 0,484$), justificando la elección del análisis de minimización de costes, mientras que evidenció una diferencia de costes entre EPO y DBT de 17,48 € (intervalo de confianza [IC] del 95%, -2,7 a 36,13) (tabla 4).

El análisis de la probabilidad de reducción de costes por la sustitución terapéutica de EPO por DBT mostró un 94,9% de

Tabla 3 Sumario de resultados de utilización de agentes estimulantes de eritropoyesis y valores alcanzados de hemoglobina en los estudios de sustitución terapéutica, vía subcutánea

Autor	Ref.	n*	DBT		EPO		Ratio dosis**
			Dosis/semana (µg)	Hb (g/dl)	Dosis/semana (U)	Hb (g/dl)	
Martínez et al	17	566	24,74	11,5	5.124	11,6	207
Del Vecchio et al	18	804	25,43	11,2	5.122	11,4	201
Molina et al	18	19	33,74	12,4	8.753	12,1	259
Brunkhorst et al	20	602	21,61	11,4	4.632	11,4	214
Kessler et al	22	791	23,32	11,3	4.585	11,4	197
Shaheen et al	28	33	20,8	12,8	7.454	11,6	358
Mann et al	24	905	16,1	11,3	3.080	11,6	191

EPO: epoetina alfa; DBT: darbepoetin alfa; Hb: hemoglobina.

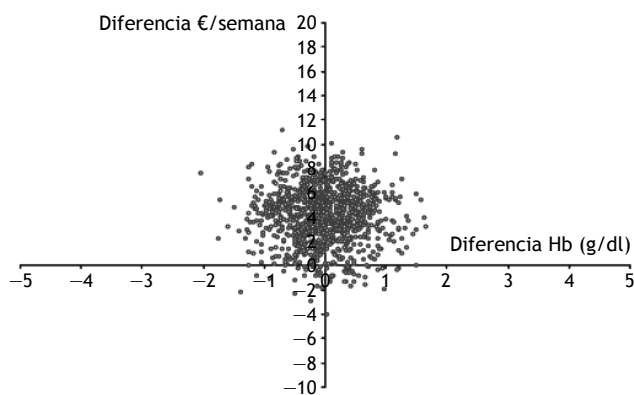


Figura 1 Representación gráfica de los valores de diferencias de costes frente a resultados tras el remuestreo con 1.000 iteraciones de los resultados obtenidos. Hb: hemoglobina.

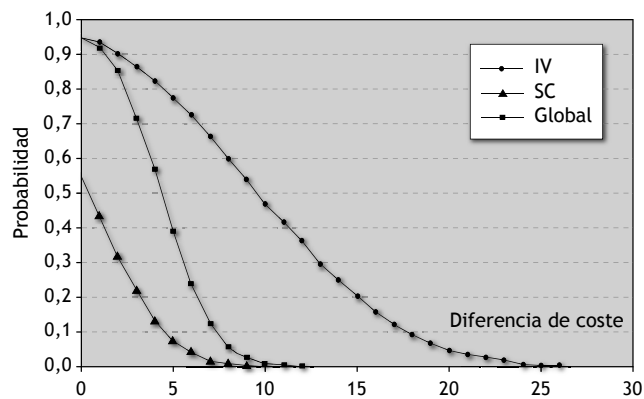


Figura 2 Curva de probabilidad de reducción del coste medio semanal con darbepoetin alfa respecto a epoetina alfa en función de la vía de administración. IV: vía intravenosa; SC: vía subcutánea.

probabilidad de que la administración de DBT sea menos costosa. Así, de su representación gráfica se deduce que existe un 50% de probabilidad de producirse una reducción de costes de 17,91 € mensuales por paciente (fig. 2).

Tabla 4 Coste medio mensual estimado por paciente del tratamiento con EPO y DBT

Fármaco	Coste/paciente/30 días (€)	IC del 95% (€)
DBT	184,16	171,73 a 197,87
EPO	201,64	187,20 a 215,87
Diferencias de costes (EPO-DBT)	17,48	-2,7 a 36,13
IV-DBT	219,38	188,70 a 253,38
IV-EPO	261,17	239,93 a 301,11
Diferencias de costes (EPO-DBT)	41,78	-6,21 a 96,04
SC-DBT	162,81	145,80 a 183,25
SC-EPO	164,61	146,01 a 184,71
Diferencias de costes (EPO-DBT)	1,80	-25,84 a 28,02

EPO: epoetina alfa; DBT: darbepoetin alfa; IV: vía intravenosa; SC: vía subcutánea.

Análisis de subgrupos

La desagregación de los datos extraídos en función de la vía de administración del AEE puso de manifiesto el distinto comportamiento de los medicamentos analizados. Un nuevo análisis probabilístico, mediante simulación de Monte Carlo con 1.000 iteraciones para cada subgrupo, puso de manifiesto que la conversión de EPO IV a DBT IV mostraba un ahorro de dosis con DBT sustancialmente mayor (41,78 €/paciente/mes; IC del 95%, -6,21 a 96,04) (tabla 4), mientras que la conversión de EPO SC a DBT SC revelaba una diferencia de costes no significativa (1,80 €/paciente/mes; IC del 95%, -25,84 a 28,02).

La representación gráfica de la curva de probabilidad de reducción de costes determinó una probabilidad del 94,9% de que se genere algún ahorro mediante la sustitución de EPO por DBT (fig. 2), estimándose un ahorro de 40,84 €, con una probabilidad del 50% por vía IV.

Análisis de sensibilidad

Dado que la variable relevante es el coste de los AEE, se efectuó un análisis de sensibilidad reduciendo el coste del AEE menos eficiente (EPO) hasta un 50% (fig. 3). Con una

administración IV o SC, EPO precisa de un 8,7% de descuento adicional para alcanzar igual eficiencia que DBT; en el caso de administración IV, dicha reducción adicional de precio debería incrementarse hasta el 16,1%.

Prediálisis

Estudios incluidos

En el subgrupo de pacientes en prediálisis se analizaron los datos de estudios que evaluaban la eficacia de DBT frente a EPO^{26,30-38} (tabla 5). Sin embargo, dada su heterogeneidad, principalmente sobre la base de las diferentes posologías administradas, no fue posible combinar adecuadamente los resultados obtenidos.

Análisis de costes

Por ese motivo, el análisis se centró en la estimación de la *ratio* de dosis EPO/DBT; se observó que se situaba en el rango 200-293 en la mayoría de los casos, lo que indicó que la relación teórica de 200 U EPO:1 µg DBT no se mantenía en la práctica clínica. Posteriormente, se valoraron los costes, estimando una *ratio* de costes DBT/EPO 0,68-0,89 (tabla 5), lo que se traduce en una reducción de costes del 11-32% mediante el empleo de DBT respecto de EPO.

Discusión

El análisis de minimización de costes que analiza el escenario de práctica clínica en España de DBT frente a EPO en el tratamiento de la anemia secundaria a IRC muestra una reducción de costes con la utilización de DBT en sustitución de EPO, tanto en el grupo de pacientes sometidos a hemodiálisis como en aquellos en prediálisis; en el primer grupo, la administración por vía IV presenta una eficiencia superior.

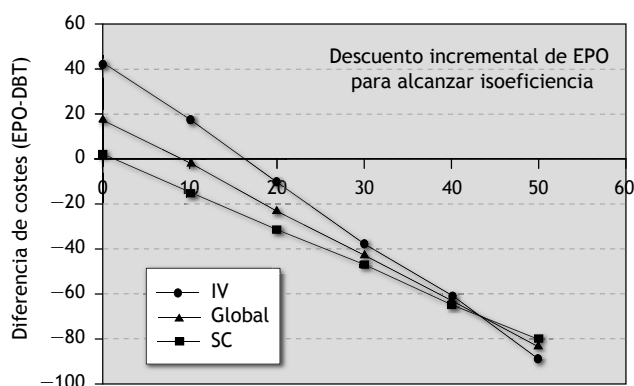


Figura 3 Análisis de sensibilidad. Variación del coste de EPO. EPO: epoetina alfa; DBT: darbepoetin alfa; IV: vía intravenosa; SC: vía subcutánea.

Así, en un hospital que atiende a 100 pacientes anualmente, el ahorro estimado se sitúa en 20.976 € (8,67% de reducción; IC del 95%, -1,34 a 17,92), pudiendo alcanzar hasta 50.136 € anuales (16,01%; IC del 95%, -2,38 a 36,77) si se administra exclusivamente por vía IV en hemodiálisis. Asimismo, el coste de EPO debería ser un 8,7% inferior al de DBT para obtener un nivel de isoeficiencia, en el caso global de administración SC e IV; si la administración se realiza por vía IV, dicho descuento incremental alcanzaría hasta el 16,1%.

Este resultado difiere muy significativamente de los realizados en otros ámbitos geográficos, lo que demuestra que la extrapolación geográfica directa de los datos de evaluaciones económicas no es posible³⁹. Así, Morreale et al⁹ determinaron que el coste anual medio con DBT es 1,2-3,0 veces superior a EPO, debido principalmente a que dichos precios son significativamente superiores a los existentes en nuestro

Tabla 5 Sumario de resultados de DBT frente a EPO en el tratamiento de la anemia secundaria a IRC en prediálisis

Ref.	n.º (EPO/DBT)	EPO		DBT		Ratio coste ^a	Ratio dosis ^b	
		Dosis/semana (U)	Coste (€)	Dosis/semana (µg)	Coste (€)			
Vekeman et al ^c	30	66.822	26.509	228,8	118,6	0,89	223	
Locatelli et al ^d	31	129/37	7.000	58,83	31,5	52,70	0,89	200
			3.983	33,47	23,8	39,81	1,19	167
Papatheofanis et al ^d	32	396/393	11.639	97,81	45,2	75,56	0,77	257
Duh et al ^d	33	595/260	11.536	96,95	42,5	71,10	0,73	271
Duh et al ^d	34	293/102	12.748	107,10	43,5	72,77	0,68	293
Papatheofanis et al ^d	35	200/200	10.155	85,34	37,6	62,87	0,74	270
Molina et al ^e	36	39	2.500	21,02	11,20	18,73	0,89	223
Raymond et al ^e	26	111	5.516	46,36	25,20	42,16	0,91	219
Hertel et al ^e	37	524	10.369	87,14	24,5	40,90	0,47	423
Hymes et al ^e	38	153	7.090	59,58	24,7	41,32	0,69	287

EPO: epoetina alfa; DBT: darbepoetin alfa.

^aRatio de costes DBT/EPO.

^bRatio de dosis EPO/DBT.

^cPacientes hospitalizados.

^dPacientes ambulatorios.

^ePacientes en intercambio terapéutico.

país. Por ello, adaptando la revisión mencionada a precios españoles, el resultado se invierte, pasando de una *ratio* de costes DBT/EPO de 1,49 a otra de 0,79 en uno de los estudios que analizan y de 1,40 hasta 0,72 en otro. Un análisis de impacto presupuestario⁴⁰ publicado posteriormente a la realización del presente estudio indica también que DBT puede generar ahorros en el sistema de salud español.

Sin embargo, sólo la diferencia de precios no explica totalmente el ahorro de costes con DBT. Scott⁴¹ había apuntado previamente que, por encima de un valor umbral de dosis de EPO, que situó en 7.000 U, la transferencia de pacientes de EPO a DBT requiere de una dosis menor a la equivalente teórica de la clásica relación 200 U EPO: 1 µg DBT, observándose una *ratio* de hasta 280:1 con dosis iniciales de EPO de 7.000-15.000 U. Dicha modificación de la mencionada *ratio* se ha corroborado en otros ámbitos geográficos, como Australia, Asia o Europa^{23,27,28}, incluyéndose España entre ellos²¹.

Adicionalmente, la vía de administración influye decisivamente en la mayor eficiencia de DBT respecto de EPO. En el caso de la administración IV, ésta aporta una eficiencia adicional a DBT.

Este estudio presenta algunas limitaciones. La primera es que los costes estimados para España se han calculado a partir del coste medio de 1 U de EPO y 1 µg de DBT y no del número de viales utilizados, porque no se describía este dato en los estudios publicados. No obstante, este sesgo se minimiza porque afecta por igual a ambos fármacos y se ha incluido el coste unitario a una función de distribución de probabilidad log-normal. La segunda limitación es que el coste medio por paciente se ha basado en consumos globales, sin considerar las variaciones habidas para el ajuste de dosis; ello conlleva una pérdida de información, si bien no afecta al resultado global. En tercer lugar, los patrones de práctica real pueden diferir sensiblemente de los observados en los estudios evaluados; sin embargo, entre ellos se hallaban algunos españoles de tipo observacional que sí reflejaban dicha situación, además, las dosis utilizadas se han incluido en una función de distribución de probabilidad log-normal que minimice dicho efecto.

Como fortalezas del estudio se puede citar la exhaustiva revisión global y actualizada de toda la bibliografía disponible, sin limitación geográfica, lingüística o temporal. También se ha utilizado la metodología actualmente recomendada de análisis probabilístico, que permite analizar la incertidumbre de segundo orden asociada a las distribuciones de probabilidad de los parámetros relevantes.

En conclusión, este estudio pone de manifiesto que no es posible una transferencia directa de los resultados de estudios farmacoeconómicos entre diversos países sin proceder a una readaptación de los mismos en función de las diferencias habitualmente halladas. En este caso, la sustitución en España de EPO por DBT en el tratamiento de la anemia secundaria a IRC conlleva una reducción de costes. En hemodiálisis el ahorro medio anual se estima en 20.976 € por 100 pacientes (8,7% de reducción) y alcanza hasta 50.136 € con administración IV (16,1%); en prediálisis, la reducción más probable se sitúa en el 11-32%. Estos resultados deberían confirmarse en estudios naturalísticos en nuestro país, en donde se comparen directamente la eficacia y la eficiencia de las estrategias terapéuticas descritas.

Conflicto de intereses

Estudio realizado mediante financiación sin restricción alguna de Amgen S.A.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Nefrología. Diálisis y Trasplante 2006. Informe preliminar [monografía en Internet]. Madrid: Registro Español de enfermos renales; 2007. [Accedido 10 Abril 2008]. Disponible en: http://www.senefro.org/modules/subsection/files/informe_registro_enfermos_renales_2006.pdf?check_idfile=2923
2. Berasab A, Reyes C, Hornberger J. Meta-analysis of subcutaneous versus intravenous epoetin in maintenance treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002;40: 439-46.
3. Sculpher M, Pang F, Manca A, Drummond M, Golder S, Urdahl H, et al. Generalisability in economic evaluation studies in healthcare: a review and case studies. *Health Technol Assess.* 2004;8: 1-192.
4. Sculpher M, Drummond M. Analysis sans frontiers: can we ever make economic evaluations generalisable across jurisdictions? *Pharmacoeconomics.* 2006;24:1087-99.
5. Goeree R, Burke N, O'Reilly D, Manca A, Blackhouse G, Tarride J. Transferability of economic evaluations: approaches and factors to consider when using results from one geographic area for another. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:671-82.
6. Barbieri M, Drummond M, Willke R, Chancellor J, Jolain B, Towse A. Variability of cost-effectiveness estimates for pharmaceuticals in Western Europe: lessons for inferring generalizability. *Value Health.* 2005;8:10-23.
7. Glengård A, Persson U, Schön S. Cost-effectiveness analysis of treatment with epoetin-alpha for patients with anaemia due to renal failure: the case of Sweden. *Scand J Urol Nephrol.* 2008; 42:66-73.
8. Remák E, Hutton J, Jones M, Zagari M. Changes in cost-effectiveness over time. The case of epoetin alfa for renal replacement therapy patients in the UK. *Eur J Health Econ.* 2003;4:115-21.
9. Morreale A, Plowman B, Celarte M, Boggie D, Schaefer M. Clinical and economic comparison of epoetin alfa and darbepoetin alfa. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:381-95.
10. Papatheofanis F. Comparative costs of treatment with epoetin alfa and darbepoetin alfa for anemia in the oncology and nephrology settings. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2007;7:59-73.
11. Duh M, Weiner J, White L, Lefebvre P, Greenberg P. Management of anemia. A critical and systematic review of the cost effectiveness of erythropoiesis-stimulating agents. *Pharmacoeconomics.* 2008;26:99-120.
12. Cervelli M, Gray N, McDonald S, Gentgall M, Disney A. Randomized cross-over comparison in intravenous and subcutaneous darbepoetin dosing efficiency in hemodialysis patients. *Nephrology (Carlton).* 2005;10:129-35.
13. Nissenson A, Swan S, Lindberg J, Soroka S, Beatey R, Wang C, et al. Randomized, controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney.* 2002;40:110-8.
14. Vanrenterghem Y, Bárány P, Mann J, Kerr P, Wilson J, Baker N, et al. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62:2167-75.
15. Locatelli F, Canaud B, Giacardy F, Martín-Malo A, Baker N, Wilson J. Treatment of anemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEPO). *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:362-9.

16. Shalansky K, Jastrzebski J. Complet switch to darbepoetin in a hemodialysis unit. *Clin Nephrol*. 2005;64:55-63.
17. Martínez Castela A, Reyes A, Valdés F, Otero A, López de Novales E, Pallardó L, et al. Estudio multicéntrico de darbepoetin alfa en el tratamiento de la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica en diálisis. *Nefrología*. 2003;23:114-24.
18. Del Vecchio L, Villa G, Cascote C, Morosetti M, Pedrini L, Menegato M, et al. Studio italiano sul trattamento dell'anemia in pazienti in terapia dialitica sostitutiva con darbepoetin alfa con una minore frequenza di somministrazione della dose rispetto all'eritropoietina ricombinante umana (rHuEPO). *G Ital Nefrol*. 2004;21:259-66.
19. Molina M, García-Hernández M, Navarro M, De Gracia M, Ortuño T. Estudio comparativo sobre el tratamiento de la anemia en el paciente en hemodiálisis: cambio de vía de administración de epoetina alfa frente a conversión a darbepoetin. *Nefrología*. 2004;24:56471.
20. Brunkhorst R, Bommer J, Braun J, Hang-Weber M, Gill C, Wagner J, et al. Darbepoetin alfa effectively maintains haemoglobin concentrations at extended dose intervals relative to intravenous or subcutaneous recombinant human erythropoietin in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:1224-30.
21. Ardèvol M, Fontseré N, Casals M, Bonal J, García L, Gabás J, et al. A feasibility cost-analysis study of recombinant human erythropoietin and darbepoetin alfa in ambulatory haemodialysis patients during current clinical practice. *Eur J Hosp Pharm Science*. 2006;12:47-51.
22. Kessler M, Hannedouche T, Fitte H, Cayotte J, Urena P, Réglier J, et al. Traitement par la darbepoetin alfa de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique chez les patients dialysés: résultats d'une étude multicentrique française. *Nephrol Ther*. 2006;2:191-17.
23. Pérez R, Rodríguez P, Cofre R, López J, Villaverde M, Blanco A, et al. Estudio de dos cohortes de pacientes para evaluar el índice de resistencia a epoetina alfa y a darbepoetin alfa en pacientes en hemodiálisis crónica. *Nefrología*. 2007;27:340-9.
24. Mann J, Kessler M, Villa G, Martínez-Castelao A, Feldt-Rasmussen B, Cruz J, et al. Darbepoetin alfa once every 2 weeks for the treatment of anemia in dialysis patients: a combined analysis of eight multicenter trials. *Clin Nephrol*. 2007;67:140-8.
25. Icardi A, Sacco P, Salvatore F, Romano U. Long-term intravenous epoetin-alfa/darbepoetin-alfa ratio in iron-replete hemodialysis patients. *J Nephrol*. 2007;20:73-9.
26. Raymond C, Wazny L, Vercaigne L, Lesperance E, Skwarchuk D, Berstein K. Conversion from epoetin alfa to darbepoetin alfa within the Manitoba Renal Program: evaluation of dose ratios. *CANNT J*. 2008;18:39-43.
27. Bock H, Hirt-Minkowski P, Brünisholz M, Keusch G, Rey S, Von Albertini B, et al. Darbepoetin alpha in lower-than-equimolar doses maintains haemoglobin levels in stable haemodialysis patients converting from epoetin alpha/beta. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:301-8.
28. Shaeen F, Akeel N, Alfi A, Harbi A, Tarif N, Souqjyyeh M. Darbepoetin use for the treatment of anemia in hemodialysis patients in Saudi Arabia. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2006;17:365-72.
29. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos del Bot. v. 2.0. [CD-ROM]. Madrid, 2008.
30. Vekeman F, McKenzie S, Lefebvre P, Watson S, Mody S, Piech C, et al. Dose and cost comparison of erythropoietic agents in the inpatient hospital setting. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007;64:1943-9.
31. Locatelli F, Olivares J, Walter R, Wilkie M, Jenkins B, Dewey C, et al. Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency. *Kidney Int*. 2001;60:741-7.
32. Papatheofanis F, McKenzie R, Mody S, Suruki R, Piech C. Dosing patterns, hematologic outcomes, and costs of erythropoietic agents in predialysis chronic kidney disease patients with anemia. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:837-42.
33. Duh M, Mody S, McKenzie R, Lefebvre P, Gosselin A, Piech C. Dosing patterns and costs of erythropoietic agents in patients with chronic kidney disease not on dialysis in managed care organizations. *Clin Ther*. 2006;28:1443-50.
34. Duh M, Mody S, McKenzie R, Lefebvre P, Gosselin A, Bookhart B, Piech C. Dosing patterns and treatment costs of erythropoietic agents in elderly patients with pre-dialysis chronic kidney disease in managed care organizations. *Drugs Aging*. 2006;23:969-76.
35. Papatheofanis F, Smith F, Mody S, McKenzie R, Bookhart B, Piech C. Dosing patterns, hematologic outcomes, and costs of erythropoietic agents in anemic predialysis chronic kidney disease patients from an observational study. *Am J Ther*. 2007;14:322-7.
36. Molina M, García M, Navarro M, Pérez F, Cacho M, De Gracia M. Tratamiento de la anemia renal con administración de una vez cada dos semanas de darbepoetin alfa en pacientes con insuficiencia renal crónica prediálisis previamente tratados con epoetina alfa. *Nefrología*. 2004;24:54-9.
37. Hertel H, Locay H, Scarlata D, Jackson L, Pranthikanti R, Audya P. Darbepoetin alfa administered every other week maintains hemoglobin levels over 52 weeks in patients with chronic kidney disease converting from once-weekly recombinant human erythropoietin: results from simplify the treatment of anemia with Aranesp (STAAR). *Am J Nephrol*. 2006;26:149-56.
38. Hymes J, Bickimer T, Jackson J, Bookhart B, Mody S, Piech C. Dosing patterns, drug costs, and hematologic outcome in anemic patients with chronic kidney disease switching from darbepoetin alfa to epoetin alfa. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:1931-7.
39. Goeree R, Burke N, O'Reilly D, Manca A, Blackhouse G, Tarride J. Transferability of economic evaluations: approaches and factors to consider when using results from one geographic area for another. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:671-82.
40. Crespo C, Brosa M, Arocho R. Análisis del impacto presupuestario de darbepoetina alfa (Aranesp®) en el tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica (IRC). *Rev Esp Econ Salud*. 2008;7:197-204.
41. Scott S. Dose conversion from recombinant human erythropoietin to darbepoetin alfa: recommendations from clinical studies. *Pharmacotherapy*. 2002;22 Suppl 2:160S-5.

Anexo

El coste del tratamiento de la anemia (C_{AEEi}) se estimó mediante:

$$C_{AEEi} = UD_{AEEi} \times PVL_{AEEi}$$

siendo UD_{AEEi} el número de unidades de dosificación administradas (μg o unidad internacional [U]) de cada AEE en 30 días y PVL_{AEEi} el precio medio unitario de cada AEE. Éste se calculó como el coste medio de cada μg o UI estimado a partir de:

$$PVL_{AEEi} = \sum[(PVL_{AEEz})/n_z]$$

siendo PVL_{AEEz} el PVL de cada presentación comercializada para cada producto z y n_z el número unidades contenidas en dichas presentaciones.

En el subgrupo de diálisis, los C_{AEEi} fueron: para EPO (C_{EPO}) fue el coste correspondiente a la dosis utilizada en el momento de la conversión a DBT, una vez estabilizado el paciente respecto de la dosis de fármaco administrada y su nivel de Hb, minimizando así el efecto de regresión a la media, y para DBT (C_{DBT}) correspondió al coste de la dosis de DBT utilizada en el momento de la evaluación final.

El resultado final se expresó como coste por paciente y mes. Posteriormente, se combinaron ponderadamente los resultados de cada estudio para estimar el coste medio por paciente y mes de cada AEE analizado.

Finalmente, se calculó la *ratio* de costes de tratamiento RC_{AEE} como:

$$RC_{AEE} = [C_{AEE1}/C_{AEE2}]$$

correspondiendo 1 a DBT y 2 a los demás AEE. De esta forma, una *ratio* inferior a 1 indicaría un menor coste de DBT, y por lo tanto, una mejor eficiencia relativa, y una *ratio* superior favorecería al AEE evaluado.

Para expresar la eficiencia de forma absoluta se procedió a estimar la diferencia de costes (ΔC_{AEE}) mediante:

$$\Delta C_{AEE} = [C_{AEE2} - C_{AEE1}]$$

de modo que un valor mayor de 0 indicaría un mayor coste de EPO, y, por tanto, una menor eficiencia absoluta, mientras que si es menor de 0 mostraría una mayor eficiencia de DBT.

El análisis probabilístico se realizó mediante el diseño de sendas funciones de distribución para cada variable relevante de coste (C) y resultado (R) (tabla A1). A continuación, se procedió a una simulación de Monte Carlo mediante 1.000 remuestreos aleatorios, estimando nuevos valores para cada variable (C_{AEEi}^* , R_{AEEi}^*) en cada remuestreo y procediendo a calcular a continuación los valores medios (\check{C}_{AEEi} , \check{R}_{AEEi}) y sus medidas de dispersión correspondientes. Finalmente, se estimó la diferencia de costes (ΔC_{AEE}) mediante:

$$\Delta C_{AEE} = [\check{C}_{AEE2} - \check{C}_{AEE1}].$$

Tabla A1 Funciones de probabilidad de los parámetros del modelo

Parámetro	Valor	DE	Distribución
cEPO	0,0084044	0,00013	Log normal
cDBT	1,67292	0,015	Log normal
nEPO	5.596	192,22	Log normal
Hbt0	11,44	0,4	Normal
nDBT	25,39	0,86	Log normal
Hbte	11,44	0,39	Normal

cDBT: coste de 1 μg DBT (a PVL); cEPO: coste de 1 U EPO (a PVL); Hbt0: nivel de hemoglobina al cambio; Hbte: nivel de hemoglobina a las 24 semanas; nDBT: dosis de DBT a las 24 semanas; nEPO: dosis de EPO al cambio (en proporción 200:1 respecto de DBT).