

Farmacia  
HOSPITALARIA

[www.elsevier.es/farmhosp](http://www.elsevier.es/farmhosp)



ORIGINAL

## Análisis del impacto presupuestario para el Sistema Nacional de Salud de la combinación fija de amlodipino 5 o 10 mg y atorvastatina 10 mg

M. De Salas<sup>a</sup>, J. Fernández De Bobadilla<sup>b</sup>, B. Ferro<sup>c</sup> y J. Rejas<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Investigación de Resultados en Salud y Farmacoeconomía, Trial Form Support, Madrid, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>c</sup>Unidad Médica, Departamento de Investigación de Resultados en Salud y Farmacoeconomía, Pfizer España, Alcobendas, Madrid, España

Recibido el 3 de junio de 2009; aceptado el 25 de noviembre de 2009

Disponible en Internet el 10 de abril de 2010

### PALABRAS CLAVE

Combinación fija  
amlodipino/  
atorvastatina;  
Análisis de impacto  
presupuestario;  
Hipertension;  
Modelo económico;  
Riesgo cardiovascular;  
Costes sanitarios

### Resumen

**Objetivo:** Realizar un análisis de impacto presupuestario (AIP) de la introducción en la prestación sanitaria del sistema nacional de salud (SNS) de la combinación fija (CF) de amlodipino 5 o 10 mg y atorvastatina 10 mg en la indicación aprobada.

**Material y métodos:** El AIP se ha realizado desde la perspectiva del SNS para un periodo de 3 años (2009–2011). Se ha diseñado un modelo de decisión tipo árbol (árbol de pacientes) construido a partir de datos epidemiológicos y la literatura científica para estimar la población hipertensa susceptible de tratamiento con la CF. El AIP, por año y en total, se ha calculado imputando el coste a PVP-IVA de la CF al número de pacientes a tratar, del que se sustrae el coste del tratamiento antihipertensivo que se sustituye y el coste por paciente promedio actualizado de los eventos cardiovasculares prevenidos para el SNS por el uso de la CF en el periodo de referencia.

**Resultados:** La población susceptible de tratamiento con la CF es de 51.104 pacientes (1.º año), con una tasa de crecimiento entre 1–2% en los sucesivos años, lo que supone un coste (€) anual de 15,9 M (2009), 19,9 M (2010) y 24,1 M (2011), totalizando 60,0 M. El AIP se ve compensado mostrando valores de impacto negativo para el SNS cuando se descuentan los costes del tratamiento antihipertensivo sustituido y eventos cardiovasculares prevenidos, mostrando un ahorro de 69,9 M € en 3 años.

**Conclusión:** El AIP de la CF de atorvastatina y amlodipino muestra que su uso en la indicación aprobada podría generar ahorros netos para el SNS en el periodo 2009–2011 de 9,9 M€.

© 2009 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Javier.rejas@pfizer.com](mailto:Javier.rejas@pfizer.com) (J. Rejas).

**KEYWORDS**

Fixed combination of amlodipine/atorvastatin;  
Budget impact analysis;  
Hypertension;  
Economic model;  
Cardiovascular risk;  
Health costs

## Analysis of the budget impact for the Spanish National Health System of the fixed combination of amlodipine 5 or 10 mg and atorvastatin 10 mg

**Abstract**

**Objective:** To carry out a Budget Impact Analysis (BIA) of the inclusion of the administration, within the Spanish National Health System (SNS), of the fixed combination (FC) of amlodipine 5 or 10 mg and atorvastatin 10 mg for approved indications.

**Materials and Methods:** A BIA was carried out from the SNS perspective for a 3 year period (2009–2011). A tree type decision model was designed (tree of patients), based on epidemiological data and scientific literature, to estimate the hypertensive population that could be treated with a FC. The total per annum BIA was calculated by attributing the retail price- VAT of the FC to the number of patients to be treated, and deducting the cost of the treatment for hypertension that was replaced and the updated average cost per patient of cardiovascular events (CVEs) prevented by the use of the FC by the SNS during the period of study.

**Results:** The patient population susceptible to treatment with the FC was 51,104 patients (1<sup>st</sup> year), with a growth rate of between 1–2% over the following years, which means an annual cost (€) of 15.9M (2009), 19.9M (2010) and 24.1 M (2011), with a total of 60.0M. The BIA was compensated showing negative impact values for the SNS when the cost of replaced antihypertensive treatment and prevented CVEs was deducted, with savings of €69.9M over 3 years.

**Conclusion:** The BIA of a FC of atorvastatin and amlodipine shows that the use of this medication for approved indications could generate net savings for the SNS of €9.9M for the period 2009–2011.

© 2009 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

El eje del tratamiento antihipertensivo se centra en reducir la presión arterial a los valores recomendados por las sociedades científicas como adecuados<sup>1</sup>. Sin embargo, la evidencia clínica ha demostrado que el tratamiento antihipertensivo solo, reduce el riesgo de eventos cardiovasculares de forma parcial<sup>2</sup>. Esta observación se explica por el hecho de que las complicaciones relacionadas con la hipertensión, sobre todo enfermedad coronaria e ictus, son en gran parte debidas a múltiples factores de riesgo, además de la hipertensión, de manera que solo el 14% de eventos coronarios en hombres hipertensos y el 5% en mujeres hipertensas ocurre en ausencia de factores de riesgo adicionales<sup>3–5</sup>. Los grandes estudios epidemiológicos realizados en Europa han establecido que la dislipemia es el factor de riesgo cardiovascular (FRCV) modificable más comúnmente asociado a la hipertensión<sup>5–8</sup>. Diferentes estudios clínicos han mostrado que el beneficio que se obtiene al administrar una estatina a dosis bajas en pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular, hipertensión incluida, y con niveles de colesterol considerados convencionalmente como ligeramente elevados o incluso normales, es significativo<sup>7–9</sup>. El control de la presión arterial y el tratamiento con estatinas en pacientes de riesgo cardiovascular puede reducir la incidencia de infarto de miocardio e ictus en un 70%<sup>10</sup>.

Por otra parte, en los últimos 25 años la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, fundamentalmente cardiopatía isquémica y enfermedades cerebrovasculares, ha disminuido de manera constante y especialmente para las

enfermedades cerebrovasculares<sup>11,12</sup>. Sin embargo, la evolución de los indicadores de morbilidad hospitalaria<sup>13</sup>, el análisis de las tendencias por cohorte de nacimiento<sup>14,15</sup> y los resultados de los estudios de incidencia poblacional REGICOR<sup>16</sup> y MONICA<sup>17</sup> indican que la disminución de la mortalidad se debe más a disminuciones de la letalidad y mejoras de la supervivencia, que a la disminución de la incidencia, todo lo cual implica un aumento de la carga de enfermedad cardiovascular.

El estudio conocido como Estudio Anglo-Escandinavo de resultados cardiovasculares (ASCOT, Anglo-Scandinavian Cardiovascular Outcomes Trial) incluyó pacientes con hipertensión arterial y 3 o más factores de riesgo cardiovascular<sup>18–20</sup>. El estudio ASCOT se diseñó para comparar los efectos de nuevas terapias antihipertensivas (amlodipino más perindopril en caso necesario) versus terapia estándar (atenolol+diurético en caso necesario) en la reducción, como objetivo primario, del número de eventos mortales y no mortales de origen coronario. En la rama hipolipemiente (LLA), los pacientes con colesterol total menor de 250 mg/dl, además del tratamiento antihipertensivo, los pacientes fueron aleatorizados para recibir 10 mg diarios de atorvastatina o placebo<sup>21</sup>. Debido a una reducción significativa en la incidencia combinada de infartos de miocardio mortales y no mortales en el brazo de atorvastatina, el comité independiente de seguridad del estudio ASCOT, decidió detener precozmente, de acuerdo a los criterios preespecificados para el análisis interino correspondiente la rama LLA del estudio ASCOT, transcurridos 3,3 años de los 5 inicialmente previstos<sup>21</sup>. Ningún estudio hasta la fecha había evaluado el beneficio del tratamiento con una estatina (atorvastatina

10 mg) en población como la incluida en la rama LLA de este estudio: pacientes hipertensos en prevención primaria, en riesgo cardiovascular moderado (3 o más FRCV), y con colesterol total por debajo de 250 mg/dL.

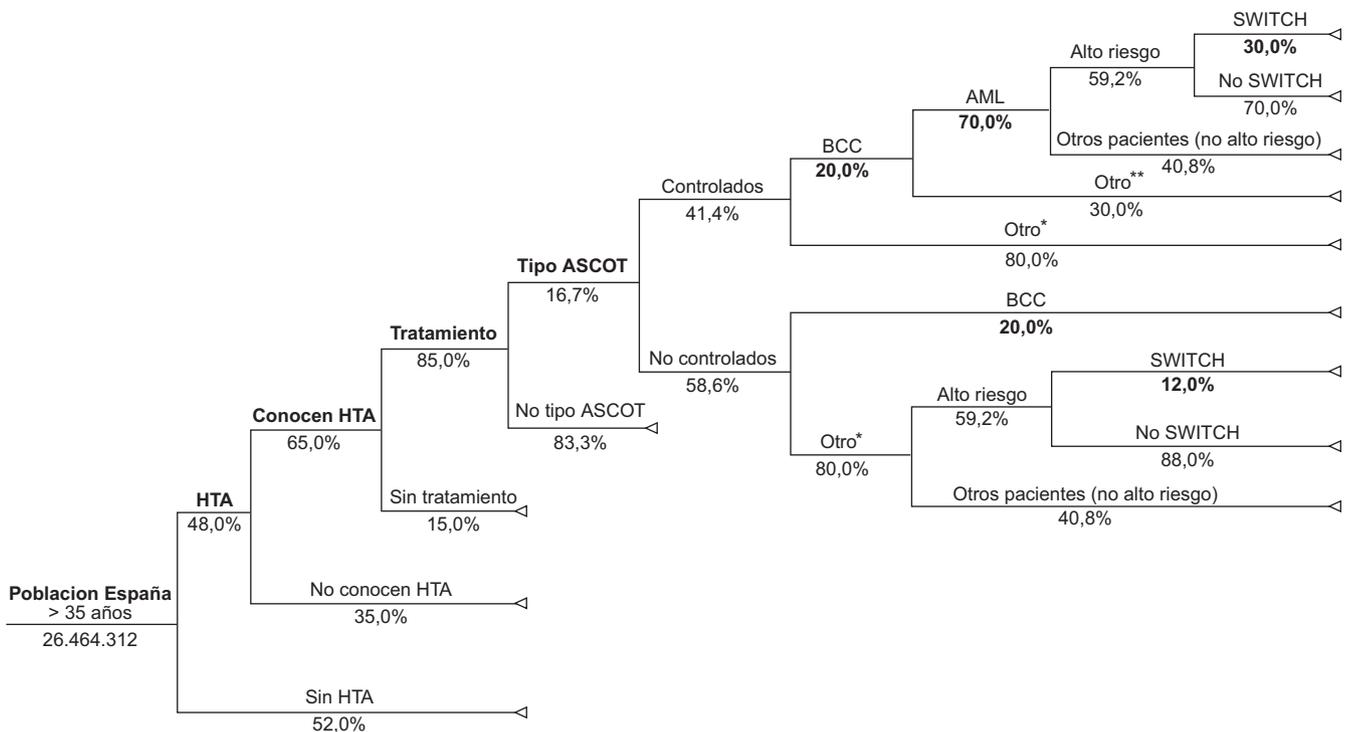
El análisis de impacto presupuestario (AIP) consiste en la estimación cuantitativa de la alteración prevista en el gasto sanitario por la atención de una patología o grupo de pacientes concretos con la introducción de una nueva intervención sanitaria para dicha patología/grupo de pacientes. Para su realización, es importante conocer el número de pacientes susceptibles de utilizarla y asumir una tasa, desconocida a priori, de introducción del tratamiento que nos permita cuantificar el impacto económico de la adopción de ésta intervención sanitaria. La función principal del AIP consiste en proporcionar al decisor una estimación de la alteración en su factura sanitaria debido a la introducción de una nueva intervención, una vez descontados los posibles ahorros esperables en otros componentes del gasto sanitario, derivados de una reducción de morbilidad, asistencia sanitaria, sustitución de fármacos, etc.<sup>22,23</sup> Cabe la posibilidad de distinguir los diferentes impactos que una intervención pueda tener para distintos decisores (pagadores) relacionados con la atención a los pacientes con la patología tributaria de la nueva intervención. En nuestro caso serían el sistema nacional de salud (SNS) para un AIP a nivel nacional y las CCAA para los diferentes AIP parciales a nivel regional o SNS descentralizado.

El objetivo del presente trabajo ha sido realizar un AIP desde la perspectiva del SNS, tanto único como descentralizado, durante los años 2009–2011 (con su correspondiente análisis de sensibilidad para controlar el nivel asociado de incertidumbre) de la introducción de la combinación fija

de amlodipino 5/10 mg+atorvastatina 10 mg en el perfil de pacientes considerado en su indicación aprobada en España; pacientes hipertensos, con tres o más FRCV concomitantes, con niveles de colesterol normales o ligeramente elevados y sin evidencia clínica de enfermedad coronaria<sup>24</sup>.

### Material y métodos

El AIP de la combinación fija (CF) de amlodipino+atorvastatina se ha realizado mediante un modelo de decisión epidemiológico en forma de árbol de decisión que refleja las distintas poblaciones de pacientes hipertensos junto con sus probabilidades de ocurrencia, dando lugar a un árbol de pacientes (fig. 1). Las probabilidades de las distintas ramas del árbol están basadas en los datos demográficos para la población actual y su proyección en los próximos 3 años; los datos epidemiológicos relativos a la prevalencia de hipertensión arterial en España y a su grado de control, diagnóstico y tratamiento, y datos procedentes de estudios epidemiológicos para caracterizar la población susceptible de recibir la CF en el resto de variables necesarias para la construcción del modelo. El modelo se ha completado con datos de investigación de mercado y consultas a expertos en los casos en que fue necesario realizar asunciones y no había datos disponibles publicados, particularmente las tasas de introducción en el mercado de la CF. Una vez calculada la población susceptible de ser tratada, se ha calculado el coste de tratamiento durante los 3 años de proyección, sustrayendo los costes de sustitución de amlodipino y otros tratamientos antihipertensivos



AML: amlodipino; ASCOT: Anglo-Scandinavian-Cardiac-Outcomes-Trial; BCC: Fármacos Bloqueantes de los Canales del Calcio; HTA: Hipertensión arterial; SWITCH: Cambio; Alto riesgo: pacientes hipertensos con diabetes y/o síndrome metabólico (Estudio PALPITATES. 77<sup>th</sup> EAS Congress 2008). Otro tratamiento antihipertensivo diferente a BCC. Otro tratamiento antihipertensivo diferente a AML.

Figura 1 Árbol de pacientes con las probabilidades de cada rama, expresadas en porcentaje, en el escenario base.

reemplazados y el coste de los ECV prevenidos que se obtiene de la evaluación económica española del estudio ASCOT-LLA<sup>25</sup>.

Los datos relativos a la proporción de pacientes con presión arterial controlada y no controlada que cambiarían a la CF se han obtenido mediante investigación cualitativa y cuantitativa con clínicos expertos en el manejo de la hipertensión, con más de 3 años de experiencia, de entre 28–55 años de edad, adscritos al SNS y que fueran prescriptores de amlodipino en alguna ocasión. En particular, se realizaron reuniones de 2 h de duración con 10 grupos de médicos de atención primaria (85 médicos en total), 2 grupos de cardiólogos (11), 4 grupos de especialistas de unidades de hipertensión (23) y 6 entrevistas en profundidad (1h) con 6 internistas. Las reuniones se realizaron en Barcelona (4), Madrid (4), Sevilla (4), Valencia (2) y A Coruña (2), y las entrevistas en Sevilla (2), Valencia (2) y A Coruña (2). Se calcularon los valores resumen en 2 oleadas o fases.

### Perspectiva y horizonte temporal del estudio

Dado que se trata de un AIP la perspectiva elegida fue la del financiador, en este caso el SNS español, de forma universal

y descentralizada, por lo que sólo se han incluido aquellos recursos sanitarios financiados públicamente. No se han incluido, por tanto, los costes financiados por el paciente o las pérdidas de productividad laboral u otros costes indirectos. El horizonte temporal considerado fue de 3 años, a saber de 2009–2011.

### Estimación de la población de pacientes susceptible de tomar la combinación fija de Amlodipino y Atorvastatina: Escenario base

El escenario base para el AIP de la CF se ha elaborado a partir del censo y de las proyecciones para la población española de más de 35 años del Instituto Nacional de Estadística para los años 2009, 2010, y 2011 (tabla 1)<sup>26</sup>. Sobre esta población, se han extraído las poblaciones correspondientes a la prevalencia de HTA ponderada > 35 años<sup>27</sup>, prevalencia de HTA conocida (diagnosticada), tratada y controlada<sup>27,28</sup> y con el perfil correspondiente a la población hipertensa del estudio ASCOT-LLA<sup>18–20</sup>, (hipertensos con 3 o más FRCV, sin enfermedad coronaria conocida y niveles de colesterol total en plasma < 250 mg/dl), que se ha obtenido del estudio PALPITATES<sup>29</sup> (tabla 1), por ser representativo de la población española. Sobre esta

**Tabla 1** Datos demográficos, de prevalencia y asunciones, junto con sus fuentes de información, realizadas en el Análisis de Impacto Presupuestario de la combinación fija de amlodipino 5/10 mg+atorvastatina 10 mg en el escenario base

| Asunción   | Año   |       |       | Fuente de información                                  |
|--|-------|-------|-------|--|
|  | 2009  | 2010  | 2011  |  |
| Crecimiento de la población española   | –     | 1,94% | 1,87% | INE, 2009  |
| Prevalencia ponderada de HTA en población española ≥ 35 años                         | 48,0% | 48,0% | 48,0% | Banegas. Hipertensión 2005; 22: 353–362                |
| Prevalencia HTA conocida   | 65,0% | 65,0% | 65,0% | Banegas. Hipertensión 2005; 22: 353–362                |
| Prevalencia HTA tratada  | 85,0% | 85,0% | 85,0% | Banegas. Hipertensión 2005; 22: 353–362                |
| Prevalencia de HTA sin EC+3 o más FRCV y CT < 250mg/ml (perfil ASCOT-LLA)            | 16,7% | 16,7% | 16,7% | Estudio PALPITATES. 77 <sup>th</sup> EAS Congress 2008 |
| Prevalencia de hipertensos con PA controlada   | 41,4% | 41,4% | 41,4% | Estudio PRESCAP 2006. Med Clin 2008; 130: 681–687      |
| % de pacientes con la PA controlada con amlodipino que cambian a CF                  | 30,0% | 35,0% | 40,0% | Investigación de Mercado y opinión de expertos         |
| % de pacientes con la PA controlada con fármacos distintos a un BCC que cambian a CF | 0,0%  | 0,0%  | 0,0%  | Investigación de Mercado y opinión de expertos         |
| % de pacientes con la PA no controlada y no tratados con BCC que cambian a CF        | 12,0% | 15,0% | 18,0% | Investigación de Mercado y opinión de expertos         |
| % de pacientes con la PA no controlada y tratados con BCC que cambian a CF           | 0,0%  | 0,0%  | 0,0%  | Investigación de Mercado y opinión de expertos         |
| Prevalencia de hipertensos con diabetes y/o síndrome metabólico (alto riesgo)        | 59,2% | 59,2% | 59,2% | Estudio PALPITATES. 77 <sup>th</sup> EAS Congress 2008 |
| % de pacientes tratados con antihipertensivos distintos a un BCC                     | 80,0% | 80,0% | 80,0% | IMS (enero 2009)                                       |
| % de pacientes tratados con amlodipino de entre los que reciben un BCC               | 70,0% | 70,0% | 70,0% | IMS (enero 2009)                                       |
| % de pacientes tratados con:   |       |       |       |  |
| 5 mg/día de amlodipino   | 65,0% | 65,0% | 65,0% | IMS (año 2008)   |
| 10 mg/día de amlodipino  | 35,0% | 35,0% | 35,0% |  |

BCC: bloqueantes de los canales del calcio; CF: combinación fija de Amlodipino 5/10 mg y Atorvastatina 10 mg; CT: colesterol total; EC: enfermedad coronaria conocida; FRCV: factor de riesgo cardiovascular.

población se ha conformado el escenario base tras proyectar las prevalencias nacionales de HTA controlada y no controlada<sup>28,30</sup>, la proporción de pacientes en ambos subtipos de pacientes que están recibiendo tratamiento antihipertensivo con bloqueantes de los canales del calcio (BCC) y con fármacos distintos de los BCC, y de aquellos, la proporción y distribución de pacientes en cada dosis (65% de 5 mg y 35% de 10 mg según la auditora IMS en el año 2008) de amlodipino. Tanto en los pacientes controlados con amlodipino como en los no controlados con fármacos distintos a BCC, se ha proyectado la prevalencia de pacientes con perfil de más alto riesgo de sufrir un evento cardiovascular dentro del perfil de paciente ASCOT (con diagnóstico concomitante de diabetes y/o síndrome metabólico (SM) según criterios NCEP-ATP III)<sup>29</sup>, y que serían los pacientes que según los expertos serían candidatas a considerar el cambio del tratamiento antihipertensivo previo a la CF. Finalmente, se ha aplicado un porcentaje esperado de cambio a la CF según criterio de expertos en cada una de las ramas a tratar con la CF con valores distintos según el tipo de paciente hipertenso (fig. 1 y tabla 1). En el modelo se han considerado, por tanto, dos fuentes de pacientes susceptibles de cambiar a la CF: a) pacientes hipertensos con perfil tipo ASCOT-LLA controlados con amlodipino y de alto riesgo, en los que se esperaría una tasa elevada de cambio (al menos el 30%), y b) pacientes hipertensos con perfil tipo ASCOT-LLA no controlados con fármacos distintos de los BCC y de alto riesgo, en los que se esperaría una tasa baja de cambio (12%).

Se asume que la prevalencia de HTA es constante a lo largo de los tres años de estudio, así como la prevalencia de tratamiento de hipertensión, el número de pacientes controlados y los que tienen perfil tipo ASCOT-LLA, ya que en un periodo de 3 años no se esperan grandes variaciones de estos valores. No obstante, en el escenario base se ha incluido un aumento progresivo de las tasas de cambio a CF en las dos fuentes de pacientes durante el 2.º y 3.º año de modelización, que es del 5% anual en el caso de los pacientes que cambian de amlodipino y del 3% anual en el caso de pacientes que cambien de fármacos no BCC (tabla 1).

### Estimación de los costes anuales de los tratamientos

Los costes medios diarios y anuales del tratamiento con la CF se estimaron a partir del Catálogo del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España<sup>31</sup>, a sus PVP-IVA, siendo de 26,44€ para Duet<sup>®</sup> 5/10 y de 34,00€ para Caduet<sup>®</sup> 10/10. Para amlodipino se usaron los precios de referencia actualmente aprobados (año 2009), que son de 8,08€ (5 mg) y 16,17€ (10 mg). El cómputo del coste anual del tratamiento con la CF se realiza multiplicando su PVP-IVA, ponderado según la proporción de uso de las presentaciones disponibles, por el grado de cumplimiento (número de días que el paciente efectivamente toma el tratamiento) en un año. Se ha considerado que la mejor estimación del cumplimiento terapéutico, al menos desde un punto de vista de coste, es la intensidad de uso del fármaco medido como la proporción de días en un año cubiertos por las prescripciones retiradas por el paciente en la oficina de farmacia. La mejor estimación encontrada corresponde al 82,4%, que corresponde a 301 días de tratamiento efectivo por año<sup>32</sup>. Para el 2010 y 2011 se

considera el mismo escenario de cumplimiento con el tratamiento. Según la auditora IMS, se establece que los pacientes consumirán en un 65% la CF de 5/10 mg y en un 35% la de 10/10 mg, respectivamente. Se considera que durante el periodo de análisis, dicha proporción se mantiene constante (tabla 1). El coste computado de esta manera corresponde al coste farmacéutico del uso de la CF.

Una vez calculados los costes farmacéuticos para el SNS de la introducción de la CF, se deben descontar, por un lado, el coste farmacéutico de los tratamientos que son sustituidos por la CF y, por otro lado, se deben descontar los costes de los ECV prevenidos<sup>7</sup> en el periodo de 3 años. El coste anual del tratamiento sustituido presenta dos componentes: coste de amlodipino, a precio de referencia, en el caso de los pacientes que están controlados con amlodipino y cambian a la CF (un 30% estimado en el escenario base, figura 1, pacientes switch), y un coste promedio de fármacos antihipertensivos en el caso de los pacientes no controlados con fármacos distintos a los calcioantagonistas que cambian a la CF (12% estimado en el escenario base, figura 1 y tabla 1), y que son considerados pacientes nuevos para la CF. El coste promedio de los fármacos antihipertensivos por día de tratamiento se ha obtenido después de dividir el coste anual en antihipertensivos en 2008 por el número total estimado de hipertensos en tratamiento al inicio del año 2009 según el árbol de pacientes. El coste anual en antihipertensivos se ha obtenido tras proyectar la tasa de gasto farmacéutico acumulada desde el año 2001 a la actualidad (según el Ministerio de Sanidad y Política Social) al coste anual en antihipertensivos calculado en 2001 por García del Pozo et al<sup>33</sup>. El coste tto/día estimado ha sido de 0,753€ en el año 2008 para el escenario base.

Los costes de los ECV prevenidos se derivan de los costes evitados en recursos sanitarios directos no empleados por el uso de la CF y cuantificados a partir de los resultados del estudio ASCOT y de la evaluación económica con costes españoles realizada a partir del mencionado estudio<sup>25</sup>. Según ésta evaluación, el ahorro promedio por paciente, una vez actualizado por la inflación acumulada, es de 524€ en 3 años. Este dato se multiplica por el número de pacientes estimados que van a ser tratados con la CF asumiendo que en el 1er año de tratamiento los costes evitados que suponen los eventos CV prevenidos es del 15%, en el 2.º del 50% y en el 3.º del 100%. Esta estimación se ha basado en los propios resultados del estudio ASCOT en el que se observó el beneficio clínico en la prevención de eventos cardiovasculares tan pronto como a los 90 días del inicio del estudio<sup>7</sup>. De esta manera, los pacientes que inician el tratamiento con la CF durante el 1er año se benefician del 100% de los eventos cardiovasculares prevenidos, distribuyéndose los costes evitados en un 15% el 1.º año, un 35% el 2.º año y el 50% restante durante el 3.º año. Sin embargo, los pacientes que entran en el modelo de AIP durante el 2.º año solo se benefician de un 50% de los costes evitados (de nuevo un 15% en su 1.º año y un 35% en su 2.º). Finalmente, los pacientes que entran en el 3.º año, únicamente se benefician de un 15%.

### Análisis de sensibilidad

Dado que todo modelo económico lleva asociado cierto nivel de incertidumbre debido a las asunciones realizadas, en el presente AIP se ha realizado un análisis de sensibilidad

univariante y del tipo umbral con aquellas variables que se ha estimado tenían incertidumbre asociada, variando los valores adoptados en el escenario base dentro de un rango de oscilación plausible en la práctica clínica habitual. Para ello, las siguientes asunciones fueron analizadas dentro de un rango que osciló entre  $\pm 50 - \pm 25\%$ , según variable, sobre el valor utilizado en el escenario base. Las asunciones variadas fueron: el coste del tratamiento con amlodipino, la cuota de mercado de la distribución porcentual de las presentaciones de la CF, el porcentaje de pacientes de alto riesgo, el porcentaje de pacientes tipo ASCOT, el porcentaje de pacientes que está en tratamiento con amlodipino y con calcioantagonista, el porcentaje de los pacientes tipo ASCOT con HTA controlada y de alto riesgo tratados con AML que harán el cambio a la CF, así como los pacientes tipo ASCOT con HTA no controlada, de alto riesgo y con tratamiento distinto a un calcioantagonista que pasan a la CF. De la misma manera, se incluyeron variantes de los parámetros como el porcentaje de pacientes de alto riesgo, que se modificó por los pacientes diabéticos, y por los pacientes que solo padecen SM. Los resultados de estos análisis de sensibilidad se presentan en un gráfico tipo tornado (fig. 2).

Por otro lado, se realizaron análisis umbrales univariantes, para hallar el punto de corte que pudiera producir un cambio de valor en el AIP (de ahorro a costes incremental) con las variables de coste/día promedio de un tratamiento antihipertensivo diferente a un calcioantagonista, número de días de cumplimiento del tratamiento por año, coste en 3 años del ECV prevenido, y proporción de monoterapia con la CF en los pacientes que cambian de un antihipertensivo no calcioantagonista.

## Resultados

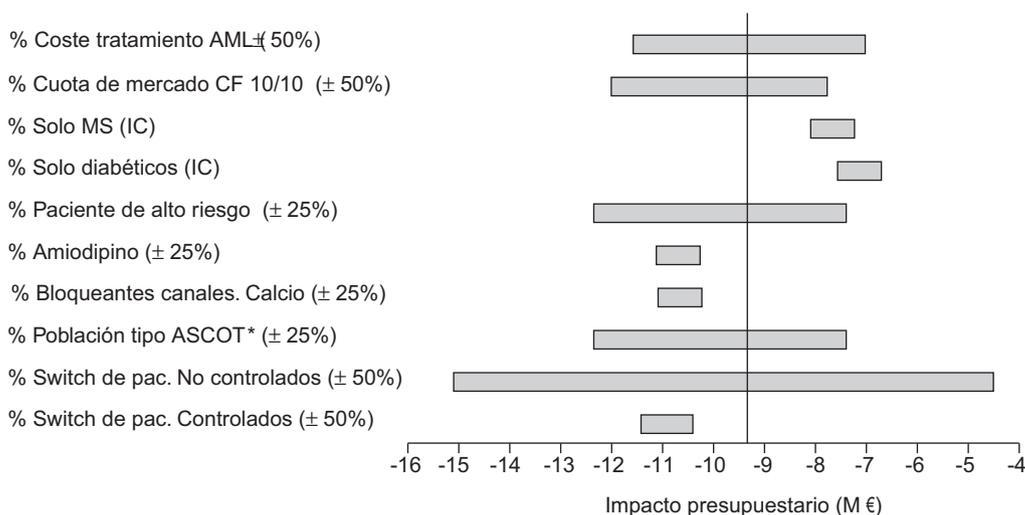
La figura 1 muestra las estimaciones de población a tratar con la CF según el modelo de árbol de pacientes desarrollado

para el AIP. A partir del censo de 2009, y de las prevalencias estimadas de hipertensión arterial, HTA tratada, controlada, etc. y proporciones de pacientes que cambian a la CF, el modelo muestra un número total de posibles pacientes a tratar con la CF en el 1.º año (2009) de 51.104 sujetos, que se incrementan a 64.095 en el 2.º año y a 77.520 en el 3.º año (tabla 2) para el total de España. A partir de la asunción de que la distribución porcentual de las dos presentaciones comercializadas de la CF fueran del 65% (5/10 mg) y 35% (10/10 mg), un total de 33.218 pacientes serían tratados con la CF 5/10 mg y 17.887 con la CF 10/10 mg en el 1.º año, lo que supone un coste farmacéutico a nivel nacional de 15.913.127 € en el año 2009, 19.958.123 en el 2010, y 24.138.639 en el 2011 (tabla 3). El impacto presupuestario global en estos tres años si sólo se contemplan los costes de adquisición de la CF sería de 60.009.889 €.

A partir del impacto global, se descuentan, por un lado el coste del tratamiento que es sustituido por la CF, siendo estos ahorros de 10.171.968 € en el 1.º año, 12.849.169 € en el 2.º, y 15.616.429 € en el 3.º, totalizando en el periodo 38.637.566 € (tabla 3). Por otro lado, y dado el efecto esperado de la CF en la reducción de ECV esperados (eventos prevenidos), se computan como ahorros los costes evitados del tratamiento de los mencionados eventos, que suponen unos ahorros de 4.016.808 € en el 1.º año, 10.393.594 € en el 2.º, y 16.827.042 € en el 3.º. Sumados ambos tipos de costes evitados totalizarían 69.875.011 € en el periodo de 3 años (tabla 3).

Finalmente, el impacto neto de la introducción de la CF, una vez descontados los costes evitados es de +1.724.351 € en el 1.º año (2009), de -3.284.640 € en el 2.º año (2010) y de -8.304.833 € en el 3.º año de tratamiento (2011). Al final de los 3 años el impacto presupuestario neto global es de -9.865.121 € (tabla 3).

Teniendo en cuenta el reparto de la población mayor de 35 años, todos los datos y asunciones anteriormente citados, así como los diferentes cálculos realizados por las todas las



AML: Amlodipino; \*Se ha estimado que el grupo de alto riesgo correspondería al 59,2% de los pacientes tipo ASCOT, que además tienen síndrome metabólico (SM) y/o diabetes. Switch: cambio de tratamiento; pac.: pacientes

Figura 2 Gráfico tipo tornado mostrando los resultados del análisis de sensibilidad univariante de algunas variables con nivel de incertidumbre en el análisis de impacto presupuestario de la combinación fija de amlodipino 5/10 mg y atorvastatina 10 mg.

**Tabla 2** Estimación del número de pacientes susceptibles de recibir tratamiento con la combinación fija de amlodipino 5/10 mg y de atorvastatina 10 mg en el escenario base\*

|   | Año<br>2009   | 2010          | 2011          |
|---|---------------|---------------|---------------|
| Población > 35 años según censo   | 26.464.312    | 26.977.717    | 27.483.506    |
| Población con HTA   | 12.702.870    | 12.949.304    | 13.192.083    |
| Población con HTA conocida  | 8.256.865     | 8.417.048     | 8.574.854     |
| Población con HTA en tto farmacológico  | 7.018.336     | 7.154.491     | 7.288.623     |
| Población tipo ASCOT <sup>a</sup>   | 1.172.194     | 1.194.934     | 1.217.337     |
| Población tipo ASCOT y PA controlada <sup>b</sup>                                       | 485.288       | 494.703       | 503.978       |
| Población controlada con fármacos BCC   | 97.058        | 98.941        | 100.796       |
| Población controlada con amlodipino   | 67.941        | 69.259        | 70.557        |
| Población controlada con amlodipino de alto riesgo de ECV <sup>c</sup>                  | 40.221        | 41.001        | 41.770        |
| Población que cambia de Amlodipino 5 a CF 5/10  | 7.843         | 9.328         | 10.860        |
| Población que cambia de Amlodipino 10 a CF 10/10  | 4.223         | 5.023         | 5.848         |
| Total población que cambian de amlodipino a CF  | 12.066        | 14.350        | 16.708        |
| Población tipo ASCOT y PA NO controlada <sup>b</sup>                                    | 686.906       | 700.231       | 767.359       |
| Población NO controlada con fármacos distintos a BCC                                    | 549.525       | 560.185       | 613.887       |
| Población NO controlada con fármacos distintos a BCC de alto riesgo de ECV <sup>c</sup> | 325.319       | 331.630       | 363.421       |
| Población que cambia de fármaco distinto a BCC a CF 5/10                                | 25.375        | 32.334        | 39.528        |
| Población que cambia de fármaco distinto a BCC a CF 10/10                               | 13.663        | 17.411        | 21.284        |
| Total población que cambian a CF (nuevos pacientes)                                     | 39.038        | 49.744        | 60.812        |
| <i>Total pacientes estimados que se tratarían con la CF</i>                             | <i>51.104</i> | <i>64.095</i> | <i>77.520</i> |
| Con CF 5/10   | 33.218        | 41.662        | 50.388        |
| Con CF 10/10  | 17.887        | 22.433        | 27.132        |

BCC: bloqueantes de los canales del calcio; CF: combinación fija; ECV: evento cardiovascular; tto: tratamiento.

\*Los valores de prevalencia y porcentajes usados en los diferentes pasos de estimación pueden verse en la [figura 1](#) o en la [tabla 1](#).

<sup>a</sup>Población tipo ASCOT: población hipertensa (PA  $\geq$  140/90), sin enfermedad coronaria conocida, colesterol total < 250 mg/dl y 3 factores de riesgo cardiovascular.

<sup>b</sup>PA controlada: presión arterial < 140/90; PA no controlada: presión arterial  $>$  140/90.

<sup>c</sup>Alto riesgo: pacientes diabéticos tipo I o II y/o síndrome metabólico.

CCAA, se deduce que el AIP produciría un resultado neto negativo en todas ellas, es decir, se producirían ahorros con la introducción de la CF ([tabla 4](#)). Las CCAA que más ahorrarían serían por este orden Andalucía (-1.649.489 €), Cataluña (-1.579.199 €), y la Comunidad de Madrid (-1.326.545 €), [tabla 4](#).

## Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad practicados ([figs. 2–5](#)) muestran que el AIP estimado para el periodo estudiado de 2009–2011, es muy robusto ya que el resultado neto en diferentes escenarios apenas varía, manteniéndose negativo en la mayoría de los nuevos escenarios. Así, para cualquier distribución de las presentaciones de la CF de 5/10 o 10/10, coste/día del tratamiento con amlodipino, prevalencia de pacientes tipo ASCOT y de alto riesgo (incluido diabéticos o con SM) que cambian a la CF, porcentaje de pacientes que cambian de amlodipino o de un tratamiento no calcioantagonista y porcentaje de pacientes tratados con amlodipino o con un calcioantagonista, el resultado del AIP se mantiene siempre negativo, generando ahorros para el SNS, tanto centralizado como descentralizado (gráfico tornado, [fig. 2](#)).

Los análisis de sensibilidad univariados tipo umbral muestran, asimismo, que el AIP sería siempre negativo (produce ahorros para el SNS) independientemente del número de días al año que los pacientes tomaran la CF, mientras que el AIP sería sensible a las variaciones del coste/día de tratamiento de antihipertensivos no calcioantagonistas, al porcentaje de pacientes que usan la CF en monoterapia cuando cambian de un tratamiento distinto de un calcioantagonista o cuando se modifica el coste/paciente promedio del ECV prevenido ([figs. 3–5](#)). En este sentido, el AIP en 3 años sería positivo (coste adicional para el SNS) si el coste/día del antihipertensivo no calcioantagonista se redujera por debajo de 0,54 €/día, el % de monoterapia de la CF descendiera por debajo del 72% de los pacientes que cambian de un antihipertensivo no calcioantagonista o el coste/paciente promedio del ECV prevenido se redujera hasta los 361 € por evento. No obstante, en cada uno de los valores de inflexión mencionados que cambian el resultado neto del AIP de negativo a positivo en 3 años, en el último año de valoración el AIP muestra todavía ahorros para el SNS, aunque no serían suficientes para compensar los costes incrementales durante los 2 primeros años. Sería necesario reducir hasta 0,29 €/día, 39%, y 265 €, respectivamente, para que el AIP dejara de mostrar ahorros a partir del 3.<sup>er</sup> año de modelización ([figs. 3–5](#)).

**Tabla 3** Estimación de los costes anuales (€) del tratamiento con la combinación fija de amlodipino 5/10 mg y atorvastatina 10 mg en el escenario base a partir de las estimaciones de población tratada

|  | Año              |                   |                   | IP 3 años <sup>a</sup> |
|--|------------------|-------------------|-------------------|------------------------|
|  | 2009             | 2010              | 2011              |                        |
| Costes pacientes tratados con CF 5/10                              | 9.398.667        | 11.787.736        | 14.256.847        |                        |
| Costes pacientes tratados con CF 10/10                             | 6.514.460        | 8.170.387         | 9.881.792         |                        |
| Coste anual  | 15.913.127       | 19.958.123        | 24.138.639        | 60.009.889             |
| Costes evitados por sustitución de tto con amlodipino <sup>b</sup> | 1.323.838        | 1.574.440         | 1.833.095         | 4.731.374              |
| Costes evitados por sustitución de tto no BCC <sup>c</sup>         | 8.848.130        | 11.274.728        | 13.783.334        | 33.906.192             |
| Total costes evitados por sustitución ttos                         | 10.171.968       | 12.849.169        | 15.616.429        | 38.637.566             |
| Costes evitados por ECV prevenido en 3 años <sup>d</sup>           | 4.016.808        | 10.393.594        | 16.827.042        | 31.237.445             |
| Total costes evitados  | 14.188.776       | 23.242.763        | 32.443.472        | 69.875.011             |
| <i>Resultado neto (coste anual -costes evitados)</i>               | <i>1.724.351</i> | <i>-3.284.640</i> | <i>-8.304.833</i> | <i>-9.865.121</i>      |

BCC: bloqueantes de los canales del calcio; CF: combinación fija; ECV: evento cardiovascular; tto: tratamiento.

<sup>a</sup>IP: Impacto presupuestario asumiendo un promedio de 301 días de tratamiento al año.

<sup>b</sup>Calculado con amlodipino a precio de referencia año 2009.

<sup>c</sup>Calculado como un promedio de coste día de 0,753 € a partir de la referencia 31.

<sup>d</sup>Coste actualizado ECV en 3 años sin ttos farmacológicos estimado en 524 € según referencia 24 y ponderado anualmente según referencia 7 (ver explicación del cálculo en texto).

## Discusión

El modelo de AIP que se presenta en este trabajo ha estimado que el número total de posibles pacientes a tratar con la CF en el 1.º año de análisis (2009) sería de 51.104 sujetos, que se incrementan a 64.095 en el 2.º año y a 77.520 en el 3.º año para el total de España. Estimación que parece razonable si tenemos en cuenta la dinámica del mercado antihipertensivo tanto en nuestro entorno sanitario como en escenarios de otros países parecidos al nuestro, las recomendaciones de las guías clínicas<sup>33-35</sup> y la lógica resistencia de los clínicos a la incorporación rápida de innovaciones terapéuticas.

El resultado neto de la introducción de la CF muestra ahorros relevantes para el SNS en el periodo de 3 años analizados, presentando una tendencia creciente en los ahorros producidos conforme progresa el tiempo de análisis y, particularmente, cuando se incrementa el número de pacientes que cambian el tratamiento actual por la CF de amlodipino y atorvastatina. Esto último puede explicarse a la luz del estudio ASCOT-LLA<sup>7,18-21</sup>, por el mayor número de ECV prevenidos al aumentar la exposición a la CF, aunque en el análisis realizado, al ser proyectado exclusivamente durante 3 años, no se puede observar los ahorros completos derivados de los ECV prevenidos en los pacientes que inician tratamiento durante el 2.º o 3.º año de AIP. Por este motivo durante el primer año de tratamiento el balance económico que supone la introducción de la CF resulta a pagar por parte del SNS. Sin embargo, el resultado de los costes y los ahorros producidos en el ejercicio durante el segundo año de tratamiento, se van compensado, llegando incluso a suponer ya, un pequeño ahorro económico, que se ve netamente incrementado a partir del tercer año hasta totalizar un ahorro neto en el escenario base de 9,9M€ para el total nacional. Estos resultados se observan tanto para el SNS centralizado como descentralizado.

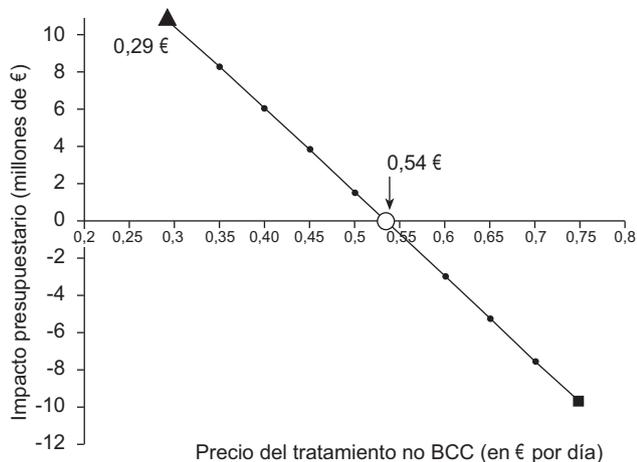
Dado que el sistema de información en salud no es perfecto, los resultados obtenidos en el AIP no están exentos

**Tabla 4** Análisis del impacto presupuestario en el periodo 2009-2011 según CCAA

| Comunidad autónoma | Impacto presupuestario en 3 años (millones de €) |                 |                |
|--------------------|--|-----------------|----------------|
|                    | Coste tto con CF                                 | Costes evitados | Resultado neto |
| Andalucía          | 10.074.762                                       | -11.724.248     | -1.649.486     |
| Aragón             | 1.815.535  | -2.115.279      | -299.744       |
| Asturias           | 1.560.779  | -1.820.092      | -259.313       |
| Baleares           | 1.351.876  | -1.571.899      | -220.023       |
| Canarias           | 2.613.508  | -3.038.687      | -425.179       |
| Cantabria          | 798.526  | -929.995        | -131.469       |
| Castilla la Mancha | 2.623.861  | -3.051.631      | -427.770       |
| Castilla León      | 3.586.316  | -4.181.112      | -594.796       |
| Cataluña           | 9.562.288  | -11.141.486     | -1.579.199     |
| Ceuta              | 83.444   | -97.247         | -13.803        |
| Extremadura        | 1.413.892  | -1.648.085      | -234.193       |
| Galicia            | 3.869.139  | -4.510.951      | -641.813       |
| Madrid             | 8.080.582  | -9.407.126      | -1326.545      |
| Melilla            | 74.565   | -87.121         | -12.557        |
| Murcia             | 1.728.670  | -2.009.481      | -280.812       |
| Navarra            | 828.195  | -964.522        | -136.326       |
| País Vasco         | 3.034.135  | -3.538.329      | -504.195       |
| Rioja              | 425.815  | -495.926        | -70.111        |
| Valencia           | 6.484.000  | -7.541.783      | -1.057.783     |

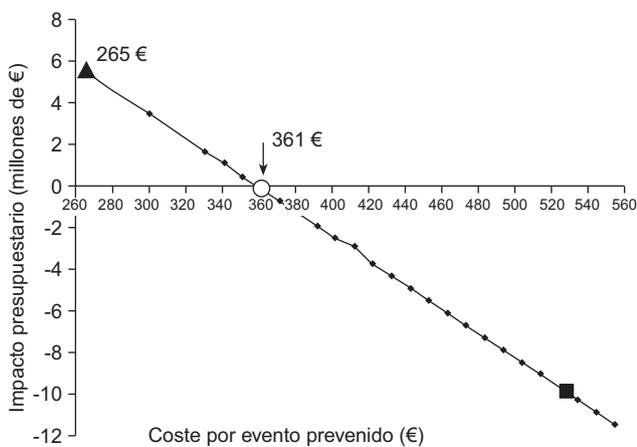
CF: combinación fija; tto: tratamiento.

de cierto grado de incertidumbre de las proyecciones y estimaciones realizadas. En este sentido, el análisis de sensibilidad realizado incluyendo más de 14 parámetros, aunque de forma univariante, nos ha permitido minimizar los posibles errores y aumentar la certidumbre de las estimaciones realizadas. Este análisis nos ha permitido comprobar la robustez del AIP cuando se modifican la



BCC: fármacos bloqueantes de los canales del calcio.  
 ■ Escenario base; ○ Punto de inflexión en el que el AIP no muestra ahorros netos en 3 años; ▲ Punto en el que el AIP no muestra ahorros en ninguno de los 3 años de análisis.

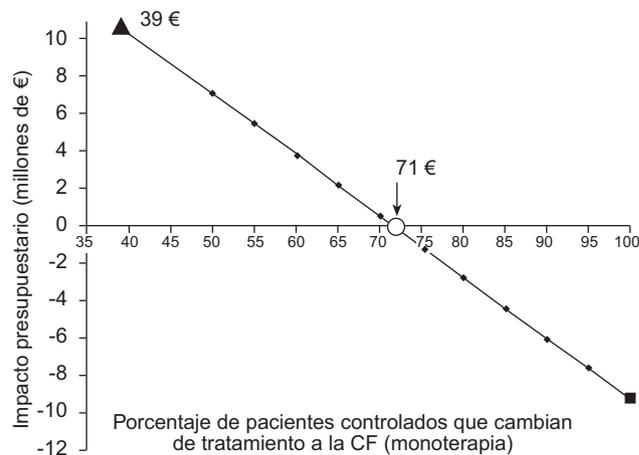
**Figura 3** Análisis de sensibilidad univariante tipo umbral del coste/día promedio del tratamiento antihipertensivo cuando se cambia de un tratamiento distinto de un calcioantagonista (BCC) a la combinación fija de amlodipino 5/10 mg y atorvastatina 10 mg.



■ Escenario base; ○ Punto de inflexión en el que el AIP no muestra ahorros netos en 3 años; ▲ Punto en el que el AIP no muestra ahorros en ninguno de los 3 años de análisis.

**Figura 4** Análisis de sensibilidad univariante tipo umbral del coste promedio por paciente de un evento cardiovascular prevenido en 3 años cuando se cambia a la combinación fija de amlodipino 5/10 mg y atorvastatina 10 mg.

mayoría de las variables sujetas a incertidumbre, incluido el coste de adquisición de amlodipino o el número de días que los pacientes toman el tratamiento de forma efectiva, mostrando ahorros en todos los casos. Únicamente, el coste/paciente del ECV prevenido, el porcentaje de pacientes que reemplazan con la CF a un tratamiento antihipertensivo distinto de un calcioantagonista, y el coste por día promedio del tratamiento antihipertensivo han mostrado ser sensibles en este análisis presentando puntos de inflexión en los que el AIP no muestra ahorros netos cuando se suma el periodo de 3 años (aunque se siguen observando ahorros a partir del 3.º año de AIP) o no muestra



■ Escenario base; ○ Punto de inflexión en el que el AIP no muestra ahorros netos en 3 años; ▲ Punto en el que el AIP no muestra ahorros en ninguno de los 3 años de análisis.

**Figura 5** Análisis de sensibilidad univariante tipo umbral del porcentaje de pacientes tratados con la combinación fija de amlodipino 5/10 mg y atorvastatina 10 mg en monoterapia cuando cambian de un antihipertensivo distinto de un calcioantagonista.

ningún año de estimación con ahorros como puede verse en las figuras de este trabajo.

A este respecto cabe señalar que, primero, el presente AIP es conservador, por cuanto no imputa los beneficios monetarios completos derivados de la prevención de eventos cardiovasculares en los pacientes que inician tratamiento en el 2.º o 3.º año, no ha incluido ningún copago por parte de los pacientes subsidiarios de tratamiento con la CF, ha sobrestimado el número de días de cumplimiento terapéutico efectivo hasta algo más del 82% de los días posibles de terapia cuando la literatura científica señala que podría ser inferior al 70%<sup>36-38</sup>, y no se han computado aumentos en la productividad laboral derivados de la disminución de las bajas laborales imputables a aquellos pacientes en los que se previene un ECV. Además, hay que señalar que la plausibilidad de que se alcancen los mencionados puntos de inflexión es baja. Así, que el coste/día del antihipertensivo no calcioantagonista se redujera por debajo de 0,54€/día, punto en el que AIP no muestra ahorros en 3 años aunque si se observan desde el 3.º año de estimación, parece poco probable en el entorno sanitario actual dadas las tendencias de gasto farmacéutico en antihipertensivos en nuestro medio<sup>33</sup>. De la misma manera, parece altamente improbable que pudiera reducirse el coste/día promedio por debajo de 0,29€/día que es el valor por debajo del cual no habría ningún año mostrando ahorros para el SNS. Algo parecido se puede deducir para el porcentaje de pacientes usando la CF en monoterapia cuando cambian de un antihipertensivo distinto de un calcioantagonista. Es necesario que el porcentaje de pacientes que añaden la CF a su tratamiento antihipertensivo existente supere el 28% para que el AIP global no muestre ahorros (aunque se observarían a partir del 3.º año) o que llegara a ser del 61% para que en ningún año del modelo se observaran ahorros. Esto ciertamente parece improbable si tenemos en cuenta que en el estudio PRESCOT reciente-

mente realizado en España en Atención Primaria, más del 59% de los cerca de 12.000 pacientes hipertensos incluidos estaban recibiendo tratamiento antihipertensivo en monoterapia<sup>28</sup>. Por último, tampoco parece plausible que el coste/paciente del ECV prevenido se redujera hasta los 361 € por evento, punto en el que se hace a pagar el AIP, si se mantienen los protocolos actuales de manejo clínico del paciente con un ECV<sup>39</sup>. A este respecto cabe señalar que el riesgo de sufrir un ECV, incluso en población española, podría nos ser muy diferente a la del estudio original ASCOT, nórdica y escocesa, cuando la población reúne los mismo FRCV que la muestra del ensayo clínico, precisamente el tipo de paciente que se beneficiaría del uso de la CF de amlodipino y atorvastatina<sup>40</sup>.

No hemos encontrado otros estudios semejantes que muestren el AIP con otras combinaciones fijas de hipolipemiantes, con lo que no es posible hacer una comparación directa. No obstante, en el estudio CARPE donde se investiga el uso de la combinación fija en un único comprimido de amlodipino y atorvastatina como estrategia para mejorar el cumplimiento de los pacientes con múltiples riesgos cardiovasculares, demuestra la efectividad de dicha combinación a la hora de tratar los dos principales factores de riesgo en enfermedades cardiovasculares<sup>37</sup>. Además, la CF de amlodipino y atorvastatina parece trasladarse en una mejora del cumplimiento terapéutico del paciente, al menos durante el primer año de tratamiento, aunque todavía a cifras de cumplimiento inferiores a las utilizadas en nuestro modelo de AIP<sup>36,38</sup>.

### Limitaciones del modelo

Este modelo de AIP, como todos los modelos, presenta limitaciones. La primera de todas que no deja de ser un modelo de proyección futura de uso de un medicamento basado, en algunas asunciones, en la actitud esperada de los clínicos frente a la introducción en el arsenal terapéutico de una CF cuya indicación recomienda el uso de un fármaco en condiciones que tradicionalmente no se usaba como son los niveles normales de colesterol, lo que puede hacer que los porcentajes de cambio o uso de la CF puedan variar sensiblemente en la vida real. No obstante, aún siendo cierta esta aseveración, el análisis de sensibilidad ha mostrado que los resultados no son sensibles a esta variable, mostrando ahorros crecientes conforme aumenta el número de pacientes con la CF.

En segundo lugar se ha señalado que el modelo no ha podido estimar el nivel de copago esperado por parte de los pacientes subsidiarios de tratamiento con la CF, lo que impactaría positivamente en los presupuestos del SNS si hubiesen sido imputados, ni tampoco ha podido estimar el impacto monetario positivo derivado de los aumentos en la productividad laboral por disminución de las bajas laborales imputables a aquellos pacientes en los que se previene un ECV. El resto de posibles limitaciones imputables al uso de asunciones, incluido la tasa de descuento, han sido manejadas mediante los análisis de sensibilidad realizados, independizando cada parámetro para permitir una mejor valoración de los cambios incluidos.

## Conclusiones

Aun con las limitaciones expuestas, el AIP de la CF de amlodipino 5/10 mg y atorvastatina 10 mg cuando es usado en la indicación aprobada podría generar ahorros netos anuales de 9,9 millones de euros para el SNS en un periodo de 3 años. Estos ahorros, observados de forma proporcional en cada CCAA, podrían multiplicarse si se aumentara el periodo de estimación o se considerara un mayor número de pacientes que reciben la combinación.

## Financiación

Este trabajo ha sido financiado por Pfizer España.

## Conflicto de intereses

Javier Rejas y Belén Ferro son empleados de Pfizer España. Marina De Salas trabaja en TFS, consultora empleada por Pfizer. Jaime Fernández de Bobadilla no tiene ningún conflicto de interés.

## Agradecimientos

Los autores desean agradecer las aportaciones realizadas por Cristina Sánchez-Maestre y Silvia Fernández en la realización del presente trabajo.

## Bibliografía

- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Kuerrt W, Koller JH, Benerion Z, et al. on behalf of HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*. 1998; 351:1755–62.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke and coronary disease. Part2, Short term term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990;335:827–8.
- Asmar R, Vol S, Pannier B, Brisac AM, Tichet J, El Hasnaoui A. High blood pressure and associated cardiovascular risk factors in France. *J Hypertens*. 2001;19:1727–32.
- Tremollieres FA, Pouilles JM, Caunielle C, Ribot C. Coronary heart disease risk factors and menopause: a study in 1684 French women. *Atherosclerosis*. 1999;142:415–23.
- Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive in men according to presence of associated risk factors. *Hypertension*. 2001;37: 1256–61.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. on behalf of the SCORE Project Group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24 903–87.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149–58.

8. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7–22.
9. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. CARDS investigadores. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multi-centre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685–96.
10. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;326:1419.
11. Olalla MT, Medrano MJ, Sierra MJ, Almazán J. Time trends, cohort effect and spatial distribution of cerebrovascular disease mortality in Spain. *Eur J Epidemiol*. 1999;15:331–9.
12. Barrado MJ, Medrano MJ, Almazán J. Mortalidad por cardiopatía isquémica en España: tendencia y distribución geográfica. *Rev Esp Cardiol*. 1995;48:106–14.
13. Medrano MJ, Almazán J, Sierra MJ, Olalla MT. Situación Epidemiológica de las enfermedades cardiovasculares (I): mortalidad y morbilidad. *Bol Epidemiol Semanal*. 1998;6:149–53.
14. Medrano MJ, López-Abente G, Barrado MJ, Pollán M, Almazán J. Effect of age, birth cohort and period of death on cerebrovascular mortality in Spain, 1952 through 1991. *Stroke*. 1997;28:40–4.
15. Banegas JR, Alberdi JC, Rodríguez-Artalejo F, Domínguez V, del Rey Calero J. Age-period-cohort analysis of mortality caused by ischemic cardiopathy in Spain 1965–1985. *Gac Sanit*. 1992;6:97–04.
16. Pérez G, Pena A, Sala J, Roset P, Masiá R, Marrugat J, et al. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Gerona, Spain, 1990–1992. *Int J Epidemiol*. 1998;27:599–04.
17. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary events rates to changes in coronary heart disease mortality: 10 year results from 37 WHO MONICA Project populations (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease). *Lancet*. 1999;353:1547–57.
18. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. on behalf of the ASCOT investigators. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Journal of hypert*. 2001;19:1139–47.
19. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J*. 2006;27:2982–8.
20. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentration, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome trial- Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149–58.
21. Extended ASCOT-lipid lowering (ASCOT-LLA) study shows positive results of atorvastatin [editorial]. *Cardiovasc J Afr*. 2008;19:49–51.
22. Brosa M, Gisbert R, Rodríguez JM, Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoeconomics Spa Res Articl*. 2005;2:65–79.
23. Marshall DA, Douglas PR, Drummond MF, Torrance GW, Macleod S, Manti O, Lázaro P, Méndez I, García Vargas M, et al. Guidelines for conducting pharmaceutical budget impact analyses for submission to public drug plans in Canada. *Pharmacoeconomics*. 2008;26:477–95.
24. Ficha técnica Caduet. Pfizer SA.
25. Fernández de Bobadilla J, Calvo C, Gómez-Gerique JA, Lázaro P, Méndez I, García Vargas M, et al. Coste por año de vida ganado con atorvastatina 10 mg en pacientes hipertensos españoles en riesgo moderado: Evaluación económica del estudio ASCOT-LLA con costes españoles. *Pharmacoeconomics Spa Res Articl*. 2007;4:11–24.
26. Instituto Nacional de Estadística (INE). Proyecciones de población estimadas para la región (Padrón municipal 1 enero de 2006). Acceso: 15 de enero de 2009. (<http://www.ine.es/www.ine.es>).
27. Banegas Banegas JR. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipertensión*. 2005;22:353–62.
28. Barrios V, Escobar C, Listerri JL, Calderón A, Alegría E, Muñoz J, et al. Control de presión arterial y lípidos y riesgo coronario en la población hipertensa asistida en Atención primaria en España. Estudio PRESCOT. *Rev Clin Esp*. 2007;207:172–8.
29. Gabriel R, Moreno R, García-Puig J, Abanades JC, Aristegui R, Fernandez de Bobadilla J. The metabolic Syndrome in the PALPITATES study (Prevalence of ASCOT-LIKE patient: Integral Territorial Assessment to obtain epidemiological data in Spain). *Atherosclerosis (Suppl.)*. 2008;9:128.
30. Llisterrri JL, Rodríguez GC, Alonso FJ, Banegas JR, González-Segura D, Lou S, et al. Control of blood pressure in Spanish hypertensive population attended in primary health-care. PRESCAP 2006 study. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:681–7.
31. Base de datos del Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Disponible en URL:<http://www.portalfarma.com/home.nsf> (acceso: 15 de enero 2009).
32. Sicras Mainar A, Fernández de Bobadilla J, Rejas Gutiérrez J, García Vargas M. Patrón de cumplimiento terapéutico de antihipertensivos y/o hipolipemiantes en pacientes hipertensos y/o dislipémicos en Atención Primaria. *An Med Interna*. 2006;23:1–14.
33. García del Pozo J, Ramos Sevillano E, de Abajo FJ, Mateos Campos R. Utilización de antihipertensivos en España (1995–2001). *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:241–9.
34. Grupo de trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la European Society of Hipertensión/ESH y la European Society of Cardiology (ESC) Guía 2007 para el manejo de la Hipertensión. *J Hipertensión*. 2007;25:1105–87.
35. Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet*. 2005;365:434–41.
36. Patel BV, Leslie RS, Thiebaud P, Nichols MB, Tang SS, Solomon H, et al. Adherence with single-pill amlodipine/atorvastatin versus a two-pill regimen. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:673–81.
37. Hobbs FD. Can combining different risk interventions into a single formulation contribute to improved cardiovascular disease risk reduction? The single pill of amlodipine/atorvastatin. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3:711–9.
38. Howell N, Trotter R, Mottram DR, Rowe PH. Compliance with statins in primary care. *Pharm J*. 2004;272:223–6.
39. Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith Jr SC. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA*. 2009;301:831–41.
40. Sicras-Mainar A, Fernández de Bobadilla J, Navarro-Artieda R, Rejas-Gutiérrez J. Mortalidad por cualquier causa e incidencia de enfermedad cardiovascular en hipertensos con perfil ASCOT en un ámbito poblacional español. *Aten Primaria*. 2010 (APRIM-D-09-00241, in press).