

M. Bernardo¹
J. R. Azanza²
C. Rubio-Terrés³
J. Rejas⁴

Análisis coste-efectividad de la prevención de la reagudización de la esquizofrenia en el estudio longitudinal Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS)

¹ Servicio de Psiquiatría
Hospital Clínic i Provincial
Barcelona
² Servicio de Farmacología
Clínica Universitaria de Navarra
Pamplona

³ HERO Consulting
Madrid
⁴ Departamento de Investigación de Resultados
en Salud y Farmacoeconomía
Unidad Médica. Pfizer España
Alcobendas (Madrid)

Objetivo. Estimar el coste-efectividad de la prevención de la reagudización de la esquizofrenia en el estudio longitudinal Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia Study (ZEUS) en el que se compara ziprasidona con la opción de no tratar.

Métodos. Se analizó 1 año de tratamiento usando los datos de un ensayo clínico aleatorizado (estudio ZEUS) con un modelo determinista, del tipo análisis coste-efectividad, realizado desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Resultados. El coste medio anual adicional por reagudización evitada con ziprasidona fue de 186 € para la dosis media, oscilando entre -556 € (ahorro) con la dosis de 80 mg/día y 1.014 € con 160 mg/día, inferiores en todos los casos al coste mínimo de una reagudización (2.830 €), considerado como valor umbral para establecer el coste-efectividad del tratamiento con ziprasidona.

Conclusiones. La prevención de la reagudización de la esquizofrenia con ziprasidona a largo plazo es coste-efectiva en comparación con la opción de no tratar. El tratamiento con ziprasidona evita episodios de recidivas a un coste razonable generando ahorros para el SNS.

Palabras clave:
Estudio ZEUS. Coste-efectividad. Ziprasidona. Recidiva esquizofrénica. No tratar. Prevención.

Actas Esp Psiquiatr 2007;35(4):259-262

Cost-effectiveness analysis of the prevention of relapse of schizophrenia in the longitudinal study Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS)

Objective. Estimate the cost-effectiveness of the prevention of relapse of schizophrenia in the ZEUS (Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia Study) longitudinal

study that compares ziprasidone with the option of not treating.

Methods. One year of treatment was analyzed using the randomized clinical trial data (ZEUS study) with a deterministic model, having cost-effectiveness analysis type, conducted from the perspective of the National Health Care System (NHCS).

Results. Additional mean yearly cost for worsening avoided with ziprasidone was 186 € for the mean dose, ranging from -556 € (savings) with the 80mg/day dose and 1,014 € with 160 mg/day, which was always lower than the minimum cost of a relapse (2,830 €), considered as threshold value to establish cost-effectiveness of treatment with ziprasidone.

Conclusions. Prevention of relapse of schizophrenia with long-term ziprasidone is cost-effective in comparison with the option of not treating. Treatment with ziprasidone avoids relapse episodes at a reasonable cost, generating savings for the NHCS.

Key words:
ZEUS study. Cost-effectiveness. Ziprasidone. Schizophrenic relapse. Not treating. Prevention.

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico desafiante, tanto a nivel clínico como asistencial, para el paciente que la sufre, para su familia y para los responsables de su cuidado¹. Se asocia a una elevada tasa de morbilidad y mortalidad en comparación con otras enfermedades crónicas, muestra una prevalencia que suele situarse en torno al 1% de la población adulta y se asocia a menudo con incapacidad laboral y problemas de adaptación social².

Uno de los problemas principales asociados al tratamiento del paciente con esquizofrenia radica en el grado de seguimiento y cumplimiento del tratamiento antipsicótico, ya

Estudio realizado con una ayuda a la investigación de Pfizer España.

Correspondencia:
Javier Rejas Gutiérrez
Pfizer España
Av. de Europa, 20 B
28108 Alcobendas (Madrid).
Correo electrónico: javier.rejas@pfizer.com

que el abandono del mismo se acompaña de la recidiva de los síntomas y la aparición de una recaída que con frecuencia necesita el ingreso del paciente en una unidad de institucionalización psiquiátrica, con el consiguiente deterioro del control de la enfermedad, impacto negativo en la familia y consecuencias económicas para la sociedad derivadas del gasto en hospitalización e internamiento psiquiátrico^{2,3}. Se deduce, por tanto, que la esquizofrenia representa uno de los principales componentes del gasto sanitario, particularmente los debidos a institucionalización, de los países desarrollados, incluida España³⁻⁵.

En estos momentos la amplia experiencia en el tratamiento con fármacos antipsicóticos ha dado lugar a una nueva etapa en la que se evalúan nuevos conceptos más allá de la eficacia incuestionable de estos fármacos. Así, en la actualidad se está evaluando la efectividad con estudios amplios de carácter pragmático como el CATIE⁶, y como consecuencia cada vez es más importante determinar la eficiencia (es decir, el coste por unidad de efectividad o coste-efectividad) de los nuevos tratamientos en cualquier área de la medicina y también en psiquiatría. En este sentido parece lógico desarrollar recomendaciones terapéuticas encaminadas a optimizar la utilización de recursos sanitarios en este ámbito, y en particular en la esquizofrenia. La recidiva de esta enfermedad que requiere hospitalización supone un coste considerable para la sociedad. Su evitación permitiría librar recursos económicos para otras partidas de la asistencia sanitaria, redundando en niveles mayores de eficiencia sanitaria^{7,8}.

Ziprasidona (ZIP) es un antipsicótico atípico que se ha mostrado eficaz, efectivo y eficiente y seguro en el tratamiento de la esquizofrenia y en la prevención de las recaídas de este trastorno^{9,10}. El objetivo del presente trabajo fue estimar el coste-efectividad de la prevención a largo plazo (52 semanas) de la reagudización del tratamiento de la esquizofrenia en comparación con la opción de no tratar.

MÉTODOS

Modelo farmacoeconómico

El estudio consistió en un modelo farmacoeconómico determinista del tipo análisis coste-efectividad. La población diana fueron pacientes españoles adultos con esquizofrenia crónica estable seguidos durante 12 meses. La perspectiva de la evaluación económica fue la del Sistema Nacional de Salud (SNS). Se siguieron las directrices generales para la realización de análisis farmacoeconómicos en España¹¹.

Estimación de la eficacia

Se utilizaron los resultados del estudio ZEUS, un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego controlado con placebo, de 52 semanas de duración, en el que se evaluó la eficacia

de ZIP (40, 80 y 160 mg/día frente a placebo) en la prevención de la reagudización de la esquizofrenia¹⁰. La variable principal fue la tasa de recidiva. ZIP redujo significativamente la tasa acumulada de recidiva en comparación con placebo, sin observarse diferencias significativas entre dosis. Las probabilidades de reagudización que requiere hospitalización fueron 0,43, 0,35, 0,36 y 0,38 a las dosis de 40, 80 y 160 mg/día o a la dosis media, respectivamente ($p < 0,01$ en todos los casos), en comparación con 0,77 con placebo.

El coste mínimo descrito en el estudio Psychosp (límite inferior del intervalo de confianza [IC] del 95%) para la recidiva que requiere ingreso hospitalario fue de 2.830,29 €⁸, valor considerado como umbral para considerar coste-efectivo el tratamiento con ZIP.

Estimación de los costes

Se consideraron los costes siguientes: adquisición de los fármacos (a sus dosis por el tiempo en tratamiento en el estudio ZEUS), tratamiento de los acontecimientos adversos (AA) relacionados con la medicación del estudio y de la recidiva que requiere ingreso hospitalario. No se consideraron los costes por protocolo, de la medicación de rescate en los pacientes con recidiva que motiva el abandono del estudio, los costes de bolsillo ni el absentismo laboral. El número medio de días de tratamiento y la proporción de pacientes en cada categoría han sido estimados a partir de la incidencia de AA y de las curvas de supervivencia del estudio ZEUS. El coste del tratamiento de los AA relacionados con ZIP se estimó mediante las asunciones siguientes: *a)* que los AA leves o moderados no tienen costes asociados; *b)* que los AA de intensidad grave ocasionan una visita no programada al psiquiatra; *c)* que los AA graves dan lugar, al menos, a una visita a un servicio de urgencias, y *d)* que los valores anormales de laboratorio generan una analítica adicional completa. Los AA observados en el estudio ZEUS (síntomas extrapiramidales, insomnio, etc.) serían tratados con biperideno, lorazepam y propranolol a sus dosis habituales. Finalmente se consideró que las reagudizaciones que requieren hospitalización tendrían un coste promedio igual al obtenido en el estudio Psychosp (3.421 €), que corresponde a una estancia media de 21,78 días, con un coste diario de 157 €⁸.

Todos los costes unitarios incluidos en el modelo se expresan en euros de 2005. Los costes de adquisición de los medicamentos se obtuvieron de la base de datos de medicamentos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos y los costes de los demás recursos sanitarios a partir de la base de costes sanitarios del Instituto Soikos.

RESULTADOS

El número necesario de pacientes a tratar (NNT) para evitar un episodio de reagudización de la esquizofrenia con ZIP (40, 80, 160 mg/día o la dosis media) en comparación con

placebo fue de 2,9 (IC 95%: 1,8-3,1), 2,3 (2,2-4,2), 2,4 (2,1-4,0) y 2,6 (2,0-3,7), respectivamente. El NNT para observar una recidiva fue de 2,3, 2,9, 2,8 y 2,6 para las dosis respectivas de ZIP y de 1,3 pacientes para el grupo placebo. El coste anual aproximado por paciente tratado con ZIP (40, 80, 160 mg/día o la dosis media) fue de 2.724, 2.446, 3.100 y 2.754 €, respectivamente, en comparación con los 2.682 € por paciente del grupo placebo. Es decir, con ZIP se produjeron costes incrementales de 42, -236 (ahorro), 418 y 72 €, respectivamente. Estos resultados se dieron a pesar del coste añadido de adquisición de ZIP, principalmente debido a que el coste anual por recidivas fue muy superior en el paciente no tratado (2.634 €) en comparación con el tratado con ZIP (entre 1.183 y 1.417 €, aproximadamente).

El coste medio anual adicional por reagudización evitada con ZIP fue de 186 € para la dosis media, oscilando entre -556 € (ahorro) con la dosis de 80 mg/día y 1.014 € con 160 mg/día, aproximadamente (tabla 1). Estos valores fueron inferiores en todos los casos al coste medio de una reagudización (3.421 €) y, en consecuencia, también al coste mínimo de la recidiva (2.830 €), considerado como valor umbral para establecer el coste-efectividad del tratamiento con ZIP.

DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados del presente modelo la prevención de la reagudización de la esquizofrenia con ziprasidona es coste-efectiva en comparación con la opción de no tratar. Los resultados muestran que ZIP produce ahorros, mostrando unos costes incrementales netamente inferiores al coste de la recidiva que evita, por lo que desde un punto estrictamente económico parece razonable considerar esta intervención como coste-efectiva. Un aspecto a destacar, aunque no se consideró en el análisis, es la incidencia de los ingresos hospitalarios ocasionados por las exacerbaciones de la psicosis en la pérdida de jornadas labora-

les. A este respecto, en comparación con la opción de no tratar, el ahorro anual con ZIP sería de unos 71 € por paciente. Este valor, aunque modesto, se calculó a partir del importe del salario mínimo interprofesional, lo que podría estar subestimando el impacto real perdido en productividad laboral. No hemos encontrado evaluaciones económicas semejantes en nuestro medio que nos permitieran contrastar si los resultados encontrados en nuestra evaluación son consistentes y próximos a la realidad de la práctica médica habitual en nuestro entorno sanitario. El único estudio comparable es el de Osterheider et al.¹², que también encontró coste-efectiva la prevención de la reagudización de la esquizofrenia con antipsicóticos.

Debemos tener en cuenta una serie de limitaciones del estudio. En primer lugar, se trata de un modelo basado en un ensayo clínico no pragmático, por lo que sus resultados deben considerarse como estimaciones para un paciente tipo, que pueden ser útiles como una herramienta para la toma de decisiones clínicas. En segundo lugar debe considerarse que no se ha establecido una relación dosis-dependiente de la eficacia de ZIP, lo que dificulta la interpretación de los resultados, ya que la dosis diaria es un importante determinante del coste final. No obstante, la prolongada duración del estudio ZEUS (52 semanas), inusual en ensayos clínicos en el área de la esquizofrenia, y el hecho de que tanto la utilización de recursos como los costes unitarios de los mismos se hayan obtenido de estudios y fuentes españolas apoyan la consistencia y aplicabilidad de los resultados para la práctica clínica en España.

Con las consistencias y limitaciones indicadas anteriormente puede concluirse que la prevención de la reagudización de la esquizofrenia a largo plazo con ZIP es coste-efectiva en comparación con la opción de no tratar en España. El tratamiento de los pacientes con esquizofrenia crónica estable con ZIP evita un número considerable de episodios de recidivas, con un coste razonable, generando ahorros para el SNS.

Tabla 1

Resultados del análisis farmacoeconómico de la prevención de la reagudización de la esquizofrenia con ziprasidona en comparación con placebo. Caso básico y análisis de sensibilidad según la dosis diaria de ziprasidona

Grupo	Coste anuales por paciente					Coste anual recidiva evitada
	Tratamiento principal	Medicación concomitante	Acontecimientos adversos	Recidiva	Totales	
Placebo (n =75)	0,00 €	29,83 €	17,84 €	2.634,39 €	2.682,05 €	—
Ziprasidona 40 mg/día (n =75)	1.193,83 €	33,04€	26,44 €	1.471,15 €	2.724,47 €	124,74 €
Ziprasidona 80 mg/día (n =72)	1.218,40 €	25,64 €	18,24 €	1.183,76 €	2.446,04 €	-556,63 €
Ziprasidona 160 mg/día (n =71)	1.817,77 €	32,91 €	24,61 €	1.224,82 €	3.100,11 €	1.014,70 €
Ziprasidona dosis ponderada (n = 218)	1.405,16 €	30,55 €	23,14 €	1.296,01 €	2.754,85 €	186,09 €

BIBLIOGRAFÍA

1. Bernardo M. Redefining schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr* 2003;31:1-2.
2. Ciompi L. The effect of psychosocial factors in schizophrenia. Theoretical and practical-therapeutic consequences. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1995;146:207-14.
3. Almond S, Knapp M, Francois C, Toumi M, Brugha T. Relapse in schizophrenia: costs, clinical outcomes and quality of life. *Br J Psychiatry* 2004;184:346-51.
4. Terkelsen KG, Menikoff A. Measuring the costs of schizophrenia. Implications for the post-institutional era in the US. *Pharmacoeconomics* 1995;8:199-222.
5. Haro JM, Salvador-Carulla L, Cavases J. Utilization of mental health services and cost of patients with schizophrenia in three areas of Spain. *Br J Psychiatry* 1998;173:334-40.
6. Álvarez E, Bernardo M, Roca M. CATIE: bienvenido al mundo real. *Actas Esp Psiquiatr* 2006;34:213-5.
7. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
8. Peiró S, Gómez G, Navarro M. Length of stay and antipsychotic treatment costs of patients with acute psychosis admitted to hospital. Description and associated factors. The Psychosp study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004;39:507-13.
9. Bagnall AM, Lewis RA, Leitner ML. Ziprasidona para la esquizofrenia y la enfermedad mental severa. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005, número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library. 2005, Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
10. Arato M, O'Connor R, Meltzer HY, ZEUS Study Group. A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:207-15.
11. Rovira J, Antoñanzas F. Economic analysis of health technologies and programmes. A Spanish proposal for methodological standardisation. *Pharmacoeconomics* 1995;8:245-52.
12. Osterheider M, Franken-Hiep K, Horn R. Total illness costs of schizophrenia and monetary evaluation of prevention of recurrence exemplified by a standard depot neuroleptic (flupenthixol decanoate). *Psychiatr Prax* 1998;25:38-43.