

A.T. Shearer<sup>1</sup>, A. Bagust<sup>2</sup>, F.J. Ampudia-Blasco<sup>3</sup>

## Coste-efectividad de la combinación oral con rosiglitazona para la diabetes tipo 2: revisión de aplicaciones de modelización europeas

<sup>1</sup>GlaxoSmithKline, Londres, Reino Unido. <sup>2</sup>Universidad de Liverpool, Liverpool, Reino Unido. <sup>3</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

### Correspondencia:

Arran Shearer. Global Health Outcomes. GlaxoSmithKline, Greenford Road, Greenford Middlesex, UB6 OHE, Reino Unido  
e-mail: arran.t.shearer@gsk.com

### RESUMEN

**Objetivo:** Describir el modelo DiDACT (*Diabetes Decision Analysis of Cost - Type 2*), un modelo económico a largo plazo establecido de progresión de la enfermedad y utilización de recursos sanitarios para las personas con diabetes tipo 2, y revisar su aplicación al tratamiento con rosiglitazona en diversos países europeos.

**Metodología:** El modelo DiDACT consta de dos módulos diferentes. El módulo central metabólico representa la progresión natural de la diabetes mellitus tipo 2 durante la vida del paciente, y genera trayectorias dinámicas de factores de riesgo que coinciden con estrategias terapéuticas preespecificadas. Éstas son incorporadas al módulo económico para hacer una proyección de la morbilidad relacionada con la diabetes a largo plazo y para estimar los resultados y costes sanitarios previstos. El modelo DiDACT facilita la comparación de estrategias simuladas para el tratamiento antidiabético durante el resto de la vida del paciente y ha demostrado ser un instrumento útil para los responsables de política sanitaria de diversos países europeos. Existe una heterogeneidad importante en los pacientes y en los sistemas de asistencia sanitaria entre los distintos países, lo cual limita la validez y la utilidad de cualquier comparación directa de los resultados de las evaluaciones económicas entre países.

**Resultados:** El modelo DiDACT predice que la combinación oral con rosiglitazona suele producir una mejora en el control de la glucemia en la mayoría de los pacientes en comparación con el tratamiento convencional. Se prevé que el control de la gluce-

### ABSTRACT

**Objective:** To describe the Diabetes Decision Analysis of Cost - Type 2 (DiDACT) model, an established long-term economic model of disease progression and healthcare resource utilisation for people with Type 2 diabetes and review its application to Rosiglitazone therapy in a number of European countries.

**Methodology:** DiDACT consists of two distinct modules. The metabolic core module represents the natural progression of Type 2 diabetes mellitus over a lifetime, generating dynamic risk factor trajectories consistent with pre-specified therapeutic strategies. These feed into the economic module to project long-term diabetes-related morbidity and mortality, and estimate expected health outcomes and costs. DiDACT facilitates the comparison of simulated approaches to anti-hyperglycaemic therapy over the remaining lifetime of patients and has proved a useful tool for health care policymakers in a number of European countries. Considerable patient and health care system heterogeneity exists between countries, which limits the validity and usefulness of any direct comparison of the results of the economic evaluations between countries.

**Results:** DiDACT predicts that oral combination treatment incorporating Rosiglitazone typically leads to improved glycaemia control in most patients compared with conventional treatment. Improved glycaemic control is projected to result in reductions in morbidity and mortality, due to reduced risk of developing or progressing to later stages of complications. Discounted lifetime incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) range from €9,406 to €23,514 per QALY and €15,668 to €29,860 per life-year gained in the Spain, €8,669 to €19,836 per QALY and €16,997 to €30,357 per life-year gained in Germany, and £11,492 to £16,529 per QALY and £19,831 to £21,059 per life-year gained in the UK.

**Conclusions:** DiDACT is an established long-term model and has provided evidence to suggest that Rosiglitazone in combination with another oral anti-diabetic is a cost-effective intervention

Recibido: 3 de Junio de 2005 / Aceptado: 14 de Julio de 2005

**Acronimos:** BDS, Belfast Diet Study; CODE-2, Cost of Diabetes in Europe Type 2; DiDACT, Diabetes Decision Analysis of Cost - Type 2; EQ-5D, EuroQol 5 Dimensions; ICER, cociente de coste-efectividad incremental; NHANES III, Third National Health and Nutrition Examination Survey; NICE, National Institute for Clinical Excellence; NT, nefropatía terminal; QALY, años de vida ajustados por la calidad; SMC, Scottish Medicines Consortium; UKPDS, UK Prospective Diabetes Study.

mia produzca reducciones de la morbimortalidad gracias a una reducción del riesgo de desarrollo o progresión a fases más avanzadas de las complicaciones. Los cocientes de coste-efectividad incremental (ICER) descontada durante la vida varían entre 9.406 EUR y 23.514 EUR por QALY y entre 15.668 EUR y 29.860 EUR por año de vida ganado en España, entre 8.669 EUR y 19.836 EUR por QALY y entre 16.997 EUR y 30.357 EUR por año de vida ganado en Alemania, y entre 11.492 GBP y 16.529 GBP por QALY y entre 19.831 GBP y 21.059 GBP por año de vida ganado en el Reino Unido.

**Conclusiones:** El modelo DiDACT es un modelo a largo plazo establecido que ha proporcionado información que sugiere que rosiglitazona en combinación con otro antidiabético oral es una intervención rentable en Europa para el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2 que no responden a la monoterapia con un antidiabético oral en comparación con el tratamiento convencional.

**Palabras Clave:** diabetes tipo 2, modelo económico, costes sanitarios.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 2 es una enfermedad progresiva frecuente que causa múltiples anomalías metabólicas y complicaciones que pueden afectar a la vida del paciente. Se considera que la resistencia a la insulina y la disfunción de las células beta son los defectos fundamentales en la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2. En 2003, se estimó que aproximadamente 48 millones de personas en Europa padecían diabetes, con una prevalencia de alrededor del 7,8%, de las cuales el 85-95% presentaban diabetes tipo 2<sup>1</sup>. Además, debido a la mejora en la esperanza de vida, el aumento de la frecuencia del diagnóstico y los cambios en el estilo de vida, se espera que la prevalencia de la diabetes aumente significativamente a medio plazo. Por consiguiente, se estima que en 2025 aproximadamente 59 millones de personas en Europa padecerán diabetes, con una prevalencia del 9,1%<sup>1</sup>.

La hiperglucemia parece ser el factor fundamental en el desarrollo de complicaciones microvasculares<sup>2</sup>, y se ha confirmado que constituye un factor de riesgo independiente de cardiopatía coronaria<sup>3</sup>. El estudio *Cost of Diabetes in Europe Type 2* (CODE-2) reveló que el 72% de los pacientes con diabetes tipo 2 en Europa presentaban al menos una complicación y que el estado de la complicación se deterioraba al aumentar la duración de la diabetes<sup>4</sup>. La diabetes y sus complicaciones imponen una carga importante a los presupuestos de las personas y de los sistemas de asistencia sanitaria. En el estudio CODE-2, los pacientes que padecían complicaciones, tanto microvasculares como macrovasculares,

in Europe for the treatment of patients with Type 2 diabetes who are failing on oral anti-diabetic monotherapy compared with conventional care.

**Key Words:** Type 2 diabetes; Insulin resistance; Thiazolidinediones; Metformin; Rosiglitazone.

comunicaron una puntuación de calidad de vida relacionada con la salud de 0,59 en comparación con una puntuación de 0,76 en los pacientes sin complicaciones, en una escala de 0 a 1 en la que 0 representa la muerte y 1, una salud perfecta<sup>5</sup>. Además, los pacientes con complicaciones microvasculares y macrovasculares precisaban asistencia sanitaria adicional, con un coste 3,5 veces mayor que el correspondiente a los pacientes que no presentaban complicaciones<sup>4</sup>.

Para mejorar los resultados en salud, pero controlando el gasto, es necesario que las nuevas intervenciones para la diabetes tipo 2 sean clínicamente eficaces y rentables. En las enfermedades crónicas a largo plazo, como la diabetes tipo 2, la morbimortalidad asociada tarda muchos años en desarrollarse. Por consiguiente, los ensayos clínicos a menudo evalúan los cambios en factores de riesgo subrogados tales como los valores de HbA<sub>1c</sub>, lípidos y presión arterial. La modelización facilita la relación entre criterios de valoración biológicos intermedios y los resultados en salud a largo plazo necesarios para la evaluación económica, como la incidencia y la prevalencia de complicaciones y de mortalidad.

El objetivo de este artículo es describir el modelo DiDACT (*Diabetes Decision Analysis of Cost - Type 2*), un modelo económico a largo plazo establecido de progresión de la enfermedad y utilización de recursos sanitarios para las personas con diabetes tipo 2<sup>6,7</sup>, y revisar su aplicación al tratamiento con rosiglitazona en diversos países europeos<sup>8,9,10</sup>, ilustrando cómo este modelo puede ser útil para estudiar las implicaciones a largo plazo de la diabetes tipo 2.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El modelo DiDACT (*Diabetes Decision Analysis of Cost Type 2*) es un modelo a largo plazo establecido de progresión de la enfermedad, resultados en salud y utilización de recursos sanitarios para la diabetes mellitus tipo 2, que consta de dos módulos diferentes. El módulo central metabólico representa la progresión natural de la diabetes mellitus tipo 2 durante la vida del paciente, y genera trayectorias dinámicas de factores de riesgo que coinciden con estrategias terapéuticas preespecificadas<sup>7</sup>. Éstas se incorporan al módulo económico para hacer una proyección de la morbilidad relacionada con la diabetes a largo plazo y estimar los resultados y costes sanitarios previstos<sup>6</sup>.

El módulo central metabólico se desarrolló con la finalidad de reforzar la modelización económica de la diabetes tipo 2, pasando del paradigma descriptivo y epidemiológico creado por modelos previos<sup>11-14</sup> a un enfoque predictivo para estimar de manera más adecuada las repercusiones a largo plazo de las intervenciones terapéuticas.

Se consideró que la resistencia a la insulina y la disfunción progresiva de las células beta son los defectos fundamentales que subyacen al trastorno definitorio, la hiperglucemia. El módulo central metabólico incorpora varias variables directa o indirectamente relacionadas con la insensibilidad a la insulina o con la función de las células beta, como el peso corporal, la presión arterial, los triglicéridos y los lípidos. Sólo se permitió establecer conexiones entre las variables bioquímicas si existían pruebas claras de la existencia de una relación causal directa o si existía una vía causal sugerida creíble en la literatura médica. Se utilizaron diversas fuentes de datos sólidos para caracterizar y calibrar relaciones modelizadas, tales como los estudios *Belfast Diet Study* (BDS), *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES3) y *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS). En otras publicaciones puede encontrarse una descripción exhaustiva de la metodología y de las fuentes de datos empleadas en la elaboración del módulo central metabólico<sup>7</sup>.

El módulo económico fue desarrollado originalmente para el Reino Unido<sup>6</sup> y tenía tres objetivos principales. En primer lugar, caracterizar las experiencias durante la vida de trastornos relacionados con la diabetes y el uso de recursos sanitarios entre los pacientes que tienen un diagnóstico de diabetes tipo 2. En segundo lugar, estimar los resultados en salud previstos y los costes sanitarios atribuibles a la diabetes tipo 2 durante la vida del paciente. En tercer lugar, proporcionar la base para la evaluación de los tratamien-

tos para la diabetes tipo 2. Este objetivo se ha reforzado con el subsiguiente desarrollo del enfoque predictivo empleado en el módulo central metabólico.

El módulo económico consta de una serie de modelos de Markov interconectados, que modelizan la progresión durante la vida de las enfermedades microvasculares (nefropatía, neuropatía y retinopatía) y macrovasculares (cardiopatía coronaria e ictus). Por motivos de uniformidad, el modelo concilia cada cadena de Markov al final de cada ciclo para hacer coincidir el número de pacientes vivos en todas las cadenas con la supervivencia total central. Un modelo de Markov está constituido por una serie de estados de salud mutuamente excluyentes y colectivamente exhaustivos. Cada sujeto del modelo debe estar en un único estado de salud en un momento dado. Por ejemplo, en el modelo de Markov de nefropatía, los sujetos están caracterizados con uno de los siguientes estados de salud: ausencia de nefropatía, oligoalbuminuria, proteinuria o nefropatía terminal (NT). En incrementos fijos de tiempo, conocidos como duración del ciclo de Markov, los sujetos transitan entre los estados de salud de acuerdo con un conjunto de probabilidades de transición. El módulo económico tiene una duración de ciclo de cinco años. La estructura de Markov del módulo económico se hace operativa asignando valores a cada estado de salud que representan los costes y los resultados en salud asociados a un ciclo en ese estado. Por ejemplo, los sujetos que están en el estado de salud de NT del modelo de Markov de nefropatía incurrir en costes sanitarios por el tratamiento de diálisis o la cirugía de trasplante. Asimismo, las repercusiones de la NT sobre la calidad de vida relacionada con la salud de un sujeto se captan en un valor de utilidad de preferencia social.

El módulo económico ofreció una alternativa a la metodología de costes empleada en modelos publicados previamente<sup>11-14</sup>, que se basaban en una estimación bruta de la asistencia sanitaria durante la vida por una enfermedad o en el coste "total" teórico. El modelo DiDACT no limita los costes a acontecimientos o episodios, sino que incluye todos los recursos utilizados en el tratamiento de las complicaciones relacionadas con la diabetes y de las demás enfermedades. Esto representa exactamente la observación común de que la diabetes influye negativamente en problemas de salud aparentemente no relacionados y en los recursos empleados en su tratamiento<sup>15,16</sup>. En el módulo económico, los costes sanitarios se registran en un nivel específico de la complicación y se resumen en función del tipo de recurso sanitario, tales como la hospitalización, la atención

ambulatoria, la atención primaria, los medicamentos relacionados con la diabetes y los demás medicamentos. El modelo DiDACT toma la perspectiva del sistema de asistencia sanitaria, por lo que sólo se incluyen los costes soportados por el sistema de asistencia sanitaria. Por tanto, se deducen los co-pagos del paciente. Además, tampoco se incluyen los costes indirectos para la sociedad, como la asistencia informal y las pérdidas de productividad. En otras publicaciones puede encontrarse una descripción exhaustiva de la metodología y de las fuentes de datos empleadas en la elaboración del módulo económico<sup>6</sup>.

Después de su publicación original<sup>6</sup>, se ha revisado y mejorado en dos áreas el módulo económico. En primer lugar, se ha recalibrado la sección de enfermedades cardiovasculares y mortalidad sustituyendo los modelos de riesgo cardiovascular de Framingham por los algoritmos de estimación de riesgos del estudio *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS), más apropiados<sup>3,17</sup>. En segundo lugar, se han atribuido valores de utilidad de preferencia social para la calidad de vida relacionada con la salud del instrumento EQ-5D (*EuroQol 5 Dimensions*) a resultados en salud modelizados con objeto de generar años de vida ajustados por la calidad (QALY)<sup>18</sup>. Los QALY son útiles debido a que capturan simultáneamente las ganancias de resultados de la reducción de la morbilidad (ganancias de calidad) y la mortalidad (ganancias de cantidad) y las combinan en una única medida.

El modelo DiDACT facilita la comparación de estrategias simuladas para el tratamiento antidiabético durante el resto de la vida de 1.000 pacientes y permite evaluar los costes y los resultados en salud para estrategias alternativas. El usuario define un conjunto de parámetros fundamentales, como las características del paciente en el momento del diagnóstico (combinación de edad, sexo y etnia, prevalencia de complicaciones y media del índice de masa corporal [IMC]), la secuencia en la que se prescriben las opciones de tratamiento, el umbral de cambio del tratamiento (nivel de glucemia en el que se considera que un tratamiento no consigue mantener un control adecuado de la glucemia), la velocidad de aumento de la dosis y tasas de descuento para los costes y para los resultados en salud a fin de tener en cuenta esta preferencia de tiempo.

El cociente de coste-efectividad incremental (ICER) es una medida estándar utilizada en la evaluación económica de las intervenciones sanitarias. Indica el coste de cada unidad adicional de resultado. El numerador del ICER es la diferencia de coste entre dos estrategias de tratamiento y el deno-

minador es la eficacia adicional, medida en DiDACT como años de vida adicionales o QALY. Se considera que una intervención es rentable si su ICER se encuentra por debajo de un umbral social de "disposición a pagar". Existen diferencias internacionales en los umbrales de la "disposición a pagar". El *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) del Reino Unido recomienda una "disposición a pagar" de aproximadamente 30.000 GBP (o 44.100 EUR; 1 GBP = 1,47 EUR) por QALY<sup>19</sup>. Sin embargo, el umbral de la "disposición a pagar" en España es de 30.000 EUR por QALY<sup>20</sup> y por año de vida<sup>21</sup>.

La diabetes plantea una serie de problemas a los responsables de política sanitaria, que tienen que estimar la demanda futura de servicios, evaluar el potencial de las nuevas tecnologías para mejorar los resultados y estimar los costes y beneficios probables de la aplicación de programas de prevención y directrices de tratamiento. A estos problemas se une la acumulación de incertidumbres que implican hacer una proyección de la evolución del estado de salud de los pacientes y del uso de servicios sanitarios dentro de muchos años en un momento en el que existe una presión cada vez mayor para demostrar la eficacia clínica y la relación coste-efectividad de las intervenciones sanitarias nuevas. El modelo DiDACT ha demostrado ser un instrumento útil para los responsables de política sanitaria del Reino Unido, y se utilizó inicialmente para estimar la carga económica de la diabetes<sup>6</sup>. En 2002, después del desarrollo del módulo central metabólico, se utilizó el modelo DiDACT para generar datos de coste-efectividad para la presentación al NICE de un expediente de una combinación oral con rosiglitazona. El modelo DiDACT fue objeto de una evaluación crítica meticulosa por el grupo de revisión de evaluaciones de tecnologías sanitarias del NICE y fue utilizado posteriormente por el grupo de revisión para realizar un análisis de sensibilidad<sup>22</sup>. Durante 2003 se utilizó el modelo DiDACT para generar datos de coste-efectividad para la presentación al *Scottish Medicines Consortium* (SMC) de un expediente de rosiglitazona en monoterapia.

Más recientemente se ha adaptado el modelo DiDACT a la práctica clínica y a las normas de financiación de la asistencia sanitaria en Alemania, España y Portugal. La adaptación requería una cantidad importante de datos epidemiológicos, datos de uso de recursos médicos y datos de costes médicos. En otras publicaciones puede encontrarse una descripción exhaustiva de las fuentes de datos empleados en estas adaptaciones europeas<sup>8-10</sup>. Después de la adaptación, se ha utilizado el modelo DiDACT para generar datos

**TABLA I. Estrategias para el tratamiento durante la vida**

Estrategia de tratamiento		Dieta y ejercicio	SU (5 mg/d)	SU (10 mg/d)	Meformina (1.700 mg/d)	Meformina (2.550 mg/d)	SU (10 mg/d) + meformina (2.550 mg/d)	SU (10 mg/d) + meformina (1.700 mg/d)	SU (10 mg/d) + rosiglitazona (8 mg/d)	SU (10 mg/d) + meformina (2.550 mg/d)	SU (10 mg/d) + meformina (2.550 mg/d) + insulina	Meformina (2.550 mg/d) + rosiglitazona (4 mg/d)	Meformina (2.550 mg/d) + rosiglitazona (8 mg/d)	Meformina (2.550 mg/d) + insulina	Insulina
RU	Metformina + SU	1			2	3	4			5					6
	Metformina + rosiglitazona	1			2	3						4	5		6
Alemania	SU + metformina	1	2	3				4		5	6				7
	Metformina + SU	1			2	3	4			5					6
	Metformina en monoterapia	1			2	3								4	5
	SU + rosiglitazona	1	2	3					4		5				6
	Metformina + rosiglitazona	1			2	3						4	5		6
España	Metformina + SU	1			2	3	4			5					6
	Metformina + insulina	1			2	3								4	5
	Metformina + rosiglitazona	1			2	3						4	5		6

de coste-efectividad para la presentación de un expediente de combinación con rosiglitazona al sistema de salud pública español.

En otras publicaciones puede encontrarse toda la información sobre los resultados de las evaluaciones económicas de rosiglitazona en el tratamiento de la diabetes tipo 2 realizadas utilizando el modelo DiDACT en el Reino Unido, Alemania y España<sup>8-10</sup>. En este artículo presentamos un resumen de los resultados de estas evaluaciones. Al llevar a cabo una evaluación económica de una nueva intervención sanitaria, es necesario compararla con la intervención de referencia actual o con el tratamiento recomendado por las directrices actuales (tratamiento convencional). Así, el análisis coste-efectividad se realizó comparando las recomendaciones de las directrices nacionales para el tratamiento de la diabetes tipo 2 con tratamientos alternativos propuestos que incluían rosiglitazona en combinación con otros antidiabéticos orales (tratamiento alternativo). En la Tabla I se resumen los detalles de las estrategias de tratamiento conven-

cional y alternativo comparadas en los análisis del Reino Unido, Alemania y España.

En todas las situaciones modelizadas, los pacientes comienzan con el tratamiento habitual de control de la dieta y ejercicio. Si la dieta y el ejercicio solos no consiguen mantener el control de la glucemia, en todas las situaciones modelizadas los pacientes reciben un antidiabético oral en monoterapia (metformina o sulfonilureas [SU]). Si el antidiabético oral en monoterapia no consigue mantener el control de la glucemia, se cambia el tratamiento de los pacientes por una combinación con otro antidiabético oral o insulina. En este punto es cuando se realizó el análisis coste-efectividad para comparar las recomendaciones de las directrices con los tratamientos alternativos con rosiglitazona utilizando el DiDACT en el Reino Unido, Alemania y España.

Es importante señalar que existe una importante heterogeneidad en los pacientes y en los sistemas de asistencia sanitaria entre los distintos países. Un ejemplo de la heterogeneidad de los pacientes es que la distribución por edad

y sexo de la prevalencia de la diabetes tipo 2 es diferente en los distintos países. Un ejemplo de heterogeneidad de los sistemas de asistencia sanitaria es el grado de financiación de la asistencia sanitaria en los diferentes países. Por ejemplo, en el Reino Unido y en España el coste de la asistencia se limita a las hospitalizaciones, la Atención Primaria, la Secundaria y los medicamentos, mientras que en Alemania los fondos de enfermedad también proporcionan una compensación de baja por enfermedad a los pacientes empleados que no pueden trabajar por problemas de salud. Dada la considerable heterogeneidad de los pacientes y de los sistemas de asistencia sanitaria, consideramos que no es válido ni útil realizar una comparación directa de los resultados de las evaluaciones económicas realizadas en el Reino Unido, Alemania y España.

## RESULTADOS

En la Tabla II se presenta un resumen de los resultados de las evaluaciones económicas de la combinación con rosiglitazona para el tratamiento de la diabetes tipo 2 realizadas con el modelo DiDACT en el Reino Unido, Alemania y España. El modelo DiDACT predice que la combinación con rosiglitazona generalmente produce una mejora del control de la glucemia en la mayoría de los pacientes en comparación con el tratamiento convencional. Además, la combinación oral con rosiglitazona suele ampliar la viabilidad de la combinación antes de que el paciente necesite insulina en aproximadamente 6,5 a 7,5 años en el Reino Unido<sup>8</sup>, 3,5 a 8,5 años en Alemania<sup>9</sup> y 6 a 13 años en España<sup>10</sup>.

La mejora del control de la glucemia produce reducciones de la morbilidad gracias a la disminución del riesgo de desarrollo o progresión a fases más avanzadas de las complicaciones<sup>2,3</sup>. Además de una reducción de la morbilidad, se prevé que los pacientes tratados con rosiglitazona tendrán una esperanza de vida más larga (Tabla II), ya que la mejora del control de la glucemia reduce el riesgo de morbilidad por cardiopatía coronaria<sup>3</sup>. Los años de vida adicionales estimados son conservadores, ya que la enfermedad progresa con demasiada rapidez en algunos pacientes como para ser elegibles para la combinación y es necesario iniciar el tratamiento con insulina. Las reducciones modelizadas de la morbilidad y el retraso en el inicio del tratamiento con insulina, junto con los años de vida adicionales estimados, generan años de vida ajustados por la calidad (QALY) adicionales (Tabla II). Los costes incrementales netos son moderados, ya que los costes adicionales de rosi-

glitazona se compensan en parte por el ahorro derivado del retraso en el inicio del tratamiento con insulina y la disminución de la morbilidad (Tabla II). Los cocientes de coste-efectividad incremental (ICER) descontada durante la vida varían entre 9.406 EUR y 23.514 EUR por QALY y entre 15.668 EUR y 29.860 EUR por año de vida ganado en España, entre 8.669 EUR y 19.836 EUR por QALY y entre 16.997 EUR y 30.357 EUR por año de vida ganado en Alemania, y entre 11.492 GBP y 16.529 GBP por QALY y entre 19.831 GBP y 21.059 GBP por año de vida ganado en el Reino Unido.

## DISCUSIÓN

Se ha utilizado el modelo DiDACT para evaluar las consecuencias sanitarias y rentabilizarla relación coste-efectividad durante la vida de estrategias de tratamiento propuestas que incluyen rosiglitazona en combinación con otros antidiabéticos orales. A pesar de la considerable heterogeneidad de los pacientes y de los sistemas de asistencia sanitaria existente entre los países, el modelo DiDACT ha demostrado que rosiglitazona en combinación con otros antidiabéticos orales es una opción rentable en comparación con el tratamiento convencional. Los cocientes de coste-efectividad incremental (ICER) estimados para el Reino Unido y España se encuentran por debajo de los respectivos umbrales de "disposición a pagar"<sup>19-21</sup>. Aunque no se ha identificado un umbral de "disposición a pagar" para Alemania, los ICER estimados para Alemania son inferiores a los umbrales de "disponibilidad a pagar" del Reino Unido<sup>19</sup>. Teniendo en cuenta que todos los ICER estimados se encuentran por debajo de los umbrales de "disposición a pagar", podemos concluir que rosiglitazona en combinación con otro antidiabético oral es una intervención rentable para el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2 que no responden a la monoterapia con un antidiabético oral en comparación con el tratamiento convencional en España, Alemania y el Reino Unido. Sin embargo, no podemos hacer ninguna generalización más allá de las evaluaciones económicas comparativas realizadas (Tabla I).

Un resultado común de todos los análisis de coste-efectividad realizados en el Reino Unido, Alemania y España, es que rosiglitazona en combinación con otros antidiabéticos orales produce el mayor beneficio económico gracias al retraso del inicio del tratamiento con insulina, ya que la insulina se asocia a un aumento de los costes y a una reducción de la calidad de vida relacionada con la salud<sup>18,23</sup>. De hecho, los valores de utilidad de preferencia social derivados del

**TABLA II. Resumen de coste-efectividad durante la vida por 100 pacientes con diabetes tipo 2<sup>8-10</sup>**

Comparación de las estrategias de tratamiento		Análisis principal				
		Incremental			ICER por	
		Coste*	QALY	Años de vida	QALY	Año de vida
España	<i>Sobrepeso (IMC = 27,5 kg/m<sup>2</sup>)</i>					
	<b>Metformina + rosiglitazona frente a metformina + sulfonilurea</b>					
	Sin descuento	€2,7 m	206	175	€13.297	€15.668
	Con descuento	€2,0 m	124	85	€16.414	€23.755
	<b>Metformina + rosiglitazona frente a metformina + insulina</b>					
	Sin descuento	€2,2 m	238	136	€9.363	€16.371
	Con descuento	€1,6 m	169	63	€9.406	€25.205
	<i>Obesidad (IMC = 34,0 kg/m<sup>2</sup>)</i>					
	<b>Metformina + rosiglitazona frente a metformina + sulfonilurea</b>					
	Sin descuento	€2,6 m	134	145	€19.659	€18.164
	Con descuento	€2,0 m	85	73	€23.514	€27.225
	<b>Metformina + rosiglitazona frente a metformina + insulina</b>					
Sin descuento	€2,1 m	177	106	€11.713	€19.533	
Con descuento	€1,5 m	137	51	€11.174	€29.860	
Alemania	<i>Sobrepeso (IMC = 26,0 kg/m<sup>2</sup>)</i>					
	<b>Sulfonilurea + rosiglitazona frente a sulfonilurea + metformina</b>					
	Sin descuento	€5,9 m	214	140	€27.373.00	€41.890.00
	Con descuento	€4,3 m	214	140	€19.836.00	€30.357.00
	<b>Metformina + rosiglitazona frente a metformina + sulfonilurea</b>					
	Sin descuento	€6,4 m	286	167	€22.547	€38.546
	Con descuento	€5,3 m	286	167	€18.425	€31.499
	<i>Obesidad (IMC = 34,0 kg/m<sup>2</sup>)</i>					
	<b>Metformina + rosiglitazona frente a metformina + sulfonilurea</b>					
	Sin descuento	€6,4 m	295	188	€21.516	€33.787
	Con descuento	€5,2 m	295	188	€17.523	€27.516
	<b>Metformina + rosiglitazona frente a metformina en monoterapia</b>					
Sin descuento	€3,9 m	346	177	€11.222	€22.004	
Con descuento	€3,0 m	346	177	€8.669	€16.997	
RU	<b>Metformina + rosiglitazona frente a metformina + SU</b>					
	<i>Sobrepeso (IMC = 27,5 kg/m<sup>2</sup>)</i>					
	Sin descuento	£2,1 m	209	140	£9.967	£14.835
	Con descuento	£1,7 m	148	86	£11.492	£19.831
	<i>Obesidad (IMC = 34,0 kg/m<sup>2</sup>)</i>					
	Sin descuento	£2,0 m	131	123	£14.984	£16.019
Con descuento	£1,6 m	99	78	£16.529	£21.059	

\*Cifras redondeadas al decimal más próximo.

Abreviaturas: ICER = cociente de coste-efectividad incremental; m = millones; QALY = años de vida ajustados por la calidad.

EQ-5D usados en el modelo DiDACT atribuyen un efecto negativo sobre la calidad de vida relacionada con la salud de una magnitud aproximadamente equivalente a una complicación mórbida moderada adicional<sup>18</sup>.

El umbral de cambio del tratamiento es un parámetro de entrada fundamental en el modelo DiDACT, ya que determina de manera eficaz el control de la glucemia y la duración del tratamiento o la rapidez con la que los pacientes pasan del tratamiento con dieta y ejercicio a los antidiabéticos orales, y de éstos al tratamiento con insulina. Cuanto más bajo es el umbral, mejor es el control de la glucemia y más corta es la duración de los pasos de tratamiento y antes pasan los pacientes al tratamiento con antidiabéticos orales e insulina. Los niveles de umbral de cambio del tratamiento suelen estar recomendados en las directrices de tratamiento y pueden variar entre los países. En Alemania se recomienda un umbral de cambio del 7,0% de HbA1c, mientras que en el Reino Unido y España se recomiendan umbrales del 7,5 y 8,0% de HbA1c, respectivamente. Esto explica por qué se estima que la duración del tratamiento con antidiabéticos orales es más alta en España y más baja en Alemania. Además, la importancia del umbral de cambio del tratamiento se demostró en un análisis con el modelo DiDACT realizado en Alemania<sup>24</sup>, que comunicó que el deterioro del control de la glucemia durante la vida con un umbral mayor aumenta el riesgo de desarrollo de complicaciones y, con el tiempo, aumenta la morbimortalidad. Por el contrario, la mayor duración del tratamiento oral antes de que el paciente necesite insulina con un umbral más alto da lugar a mejorías en la calidad de vida relacionada con la salud. Por tanto, al elegir el umbral de cambio hay que considerar una compensación a largo plazo entre el control de la glucemia y la calidad de vida relacionada con la salud.

La modelización a largo plazo de una enfermedad crónica multifactorial como la diabetes requiere realizar una serie de suposiciones, que se extrapolan más allá de los datos disponibles. Previamente se ha presentado un examen crítico de las suposiciones generales realizadas en el modelo

DiDACT<sup>6,18</sup>. Por tanto, nuestros resultados deben considerarse con la debida precaución. Sin embargo, en las enfermedades crónicas a largo plazo, como la diabetes tipo 2, el uso de la modelización es un enfoque establecido para determinar las repercusiones a largo plazo de las intervenciones terapéuticas en los resultados en salud. El modelo DiDACT es un modelo a largo plazo establecido<sup>6,7</sup>. Este modelo ha demostrado ser un instrumento útil para los responsables de política sanitaria y ha proporcionado información que sugiere que rosiglitazona en combinación con otro antidiabético oral es una intervención rentable en Europa para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2 que no responden a la monoterapia con un antidiabético oral en comparación con el tratamiento convencional<sup>8-10</sup>.

#### AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por GlaxoSmithKline.

#### CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

La utilización de modelos económicos predictivos facilita la relación entre criterios de valoración biológicos intermedios y los resultados en salud a largo plazo necesarios para la evaluación económica, como la incidencia y la prevalencia de complicaciones y de mortalidad.

El modelo DiDACT facilita la comparación de estrategias simuladas en el tratamiento de la diabetes tipo 2 durante el resto de la vida del paciente y ha demostrado ser un instrumento útil para los responsables de política sanitaria de diversos países europeos.

El modelo DiDACT sugiere que rosiglitazona en combinación con otro antidiabético oral en Europa es una intervención rentable para el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2 que no responden a la monoterapia con un antidiabético oral en comparación con el tratamiento convencional.



**BIBLIOGRAFÍA**

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 2003. Brussels: International Diabetes Federation, 2003.
2. Klein R. Hyperglycaemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 258-68.
3. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, Holman RR, on behalf of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKDPS 56). *Clin Sci* 2001; 101: 671-9.
4. Williams R, Van Gaal L, Lucioni C, CODE-2 Advisory Board. Assessing the impact of complications on the costs of Type II diabetes. *Diabetologia* 2000; 45: S13-17.
5. Koopmanschap M., CODE-2 Advisory Board. Coping with Type II diabetes: the patient's perspective. *Diabetologia* 2000; 45: S18-22.
6. Bagust A, Hopkinson PK, Maier W, Currie CJ. An economic model of the long-term health care burden of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 2140-55.
7. Bagust A, Evans M, Beal S, Home P, Perry A, Stewart M. A Model of Long-term Metabolic progression of Type 2 Diabetes Mellitus for Evaluating Treatment Strategies. *Pharmacoeconomics* 2005 (En prensa).
8. Beale SJ, Bagust A, Shearer A, Martin A, Hulme L. Cost-effectiveness of Rosiglitazone Combination Therapy for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in the UK. *Pharmacoeconomics* 2005 (En prensa).
9. Shearer A, Bagust A, Liebl A, Schoeffski O, Goertz A. Cost-effectiveness in Germany of rosiglitazone-metformin combination in overweight patients with Type 2 diabetes in Germany. *Pharmacoeconomics* 2005 (En prensa).
10. Shearer A, Bagust A, Ampudia-Blasco FJ, Martínez-Lage Álvarez B, Pérez Escolano I, París G. Lifetime health consequences and cost-effectiveness of rosiglitazone in combination with metformin for the treatment of Type 2 diabetes in Spain. *Pharmacoeconomics* 2005 (En prensa).
11. Eastman RC, Javitt JC, Herman WH, Dasbach EJ, Zbrozek AS, Dong F, et al. Model of complications of NIDDM. I. Model construction and assumptions. *Diabetes Care* 1997; 20: 725-34.
12. Eastman RC, Javitt JC, Herman WH, Dasbach EJ, Copley-Merriman C, Maier W, et al. Model of complications of NIDDM. II. Analysis of the health benefits and cost-effectiveness of treating NIDDM with the goal of normoglycemia. *Diabetes Care* 1997; 20: 735-44.
13. Brown JB, Russell A, Chan W, Pedula K, Aickin M. The global diabetes model: user friendly version 3.0. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50: S15-S46.
14. Palmer AJ, Brandt A, Gozzoli V, Weiss C, Stock H, Wenzel H. Outline of a diabetes disease management model: principles and applications. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50: S47-S56.
15. Currie CJ, Morgan CL, Peters JR. The epidemiology and cost of inpatient care for peripheral vascular disease, infection, neuropathy and ulceration in diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 42-8.
16. Carr F, Aguilar M, Oliveira G, Mangas A, Domenech I, Torres I. Increased hospital expenditures in diabetic patients hospitalized for cardiovascular diseases. *J Diabetes Complications* 2003; 17: 331-6.
17. Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, Stratton IM, Manley SE, Neil A, et al. (UKPDS 60) Risk of Stroke in Type 2 Diabetes Estimated by the UK Prospective Diabetes Risk Engine. *Stroke* 2002; 33: 1776-81.
18. Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ* 2004.
19. Raftery J. NICE: Faster access to modern medicine? Analysis of guidance on health technologies. *British Medical Journal* 2001; 323: 1300-3.
20. Ortún V. 30.000 euros por avac. *Economía y Salud Boletín informativo* nº 49. 2004. Barcelona, Asociación de Economía de la Salud.
21. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, et al. What is an efficient health technology in Spain? *Gac Sanit* 2002; 16: 334-43.
22. Czoski-Murray C, Warren E, Chilcott J, Beverley C, Psyllaki MA, Cowan J. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pioglitazone and rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2004; 8.
23. Mata M, Antoñanzas F, Tafalla M, Sanz P. El coste de la diabetes tipo 2 en España. El estudio CODE-2. *Gac Sanit* 2002; 16: 511-20.
24. Bagust A, Shearer A, Schoeffski O, Liebl A, Goertz A. Impact of changes in Therapy Switching Threshold on Clinical and Cost-Effectiveness outcomes of treatments for obese patients with Type 2 Diabetes in Germany. *Diabetologia* 2004; 47: A356-357.