

## MODELO DE COSTE-EFECTIVIDAD DE LA COMBINACIÓN A DOSIS FIJAS DE SOLIFENACINA Y TAMSULOSINA EN EL TRATAMIENTO DE LOS STUI ASOCIADOS A HBP CON RESPUESTA INADECUADA A LA MONOTERAPIA

Antonio Alcántara<sup>1</sup>, José Manuel Cózar<sup>2</sup>, Carlos Errando<sup>3</sup>, Darío Rubio-Rodríguez<sup>4</sup>, Carlos Rubio-Terrés<sup>4</sup>, Ana M<sup>a</sup> Mora<sup>5</sup> y Aurea Duran<sup>6</sup>.

<sup>1</sup>Centro de Salud José María Álvarez. Don Benito. Badajoz. España.

<sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

<sup>3</sup>Fundación Puigvert. Barcelona. España.

<sup>4</sup>Health Value. Madrid. España

<sup>5</sup>Astellas Pharma. Madrid. España.

<sup>6</sup>Astellas Pharma Europe Ltd. Chertsey. Reino Unido.

**Resumen.-** **OBJETIVO:** Evaluar el coste-efectividad de la combinación a dosis fijas de 6 mg de solifenacina y 0,4 mg de tamsulosina en un sistema oral de absorción controlada (TOCAS) en el tratamiento de los pacientes con síntomas del tracto urinario inferior (STUI) moderados a graves asociados a la hiperplasia benigna de próstata (HBP) (STUI/HBP) y una respuesta inadecuada a la monoterapia, en comparación con el tratamiento de tolterodina más tamsulosina, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS).

**MÉTODOS:** Se realizó un modelo de Markov en Excel con un horizonte temporal de 1 año. Las probabilidades de transición del modelo se obtuvieron del ensayo clínico NEPTUNE y la literatura. Los costes unitarios se obtuvieron de fuentes españolas. El uso de recursos sanitarios fue validado por expertos clínicos españoles. Se realizaron análisis determinísticos y probabilísticos.

**RESULTADOS:** El tratamiento con la combinación a dosis fijas de solifenacina más TOCAS dio lugar a un menor coste anual (1.349 € vs. 1.619 €) y un aumento de años de vida ajustados por su calidad (AVAC) (0,8406 vs. 0,8386) por paciente en comparación con tolterodina más tamsulosina, siendo por tanto dominante. La probabilidad de que el tratamiento a dosis fijas de solifenacina más TOCAS sea coste-efectivo frente al tratamiento con tolterodina más tamsulosina sería del 100% para una disponibilidad a pagar de 20.000-30.000 € por AVAC ganado.

**CONCLUSIONES:** El tratamiento con dosis fijas de solifenacina más TOCAS en pacientes con STUI/HBP moderados a graves daría lugar a una ganancia de AVAC, siendo una estrategia coste-efectiva y dominante frente al tratamiento con tolterodina más tamsulosina.

**Palabras clave:** Hiperplasia benigna de próstata. Coste-efectividad. Síntomas del tracto urinario inferior. Solifenacina. Tamsulosina. Tolterodina.

### CORRESPONDENCIA



Aurea Duran  
Astellas Pharma Europe Ltd.  
2000 Hillswood Dr, Lyne,  
Chertsey KT16 6OPS (Reino Unido)

aurea.duran@astellas.com

Aceptado para publicar: 28 de enero 2018

**Summary.-** *OBJECTIVE:* To compare the cost-effectiveness of fixed dose combination of solifenacin 6 mg and tamsulosin 0.4 mg in a controlled absorption system (TOCAS) with free dose combination of tolterodine plus tamsulosin, when used for the treatment of patients with moderate to severe lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH) who do not respond adequately to monotherapy. The analysis was conducted from the perspective of the Spanish National Health System.

*METHODS:* A Markov model was developed in Excel, with 1-year time horizon. The transition probabilities of the model were obtained from the NEPTUNE clinical trial and published literature. Unit costs were obtained from Spanish sources. The use of healthcare resources was validated by Spanish clinical experts. Both deterministic and probabilistic analyses were performed to determine the key drivers of the model.

*RESULTS:* Treatment with fixed dose combination of solifenacin plus TOCAS was found to be dominant, as it resulted in lower annual costs (€ 1,349 vs. € 1,619) and greater quality-adjusted life years (QALY) gained per patient (0.8406 vs. 0.8386) when compared with free dose combination of tolterodine plus tamsulosin. According to the probabilistic analyses, the probability of the fixed dose combination treatment being cost-effective at a willingness to pay threshold of € 20,000 or 30,000 would be 100%.

*CONCLUSIONS:* This analysis suggests that fixed dose combination of solifenacin plus TOCAS represents a cost-effective choice for the treatment of patients with moderate to severe LUTS/HBP, compared to free dose combination of tolterodine plus tamsulosin.

**Keywords:** Benign prostatic hyperplasia. Cost-effectiveness. Lower urinary tract symptoms. Solifenacin. Tamsulosin. Tolterodine.

## INTRODUCCIÓN

Los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) son una causa frecuente de consulta médica, sobre todo en varones de 50 o más años de edad (1) y tienen un gran impacto sobre la calidad de vida de los pacientes (2). En un 60% de las ocasiones la causa de los STUI es la hiperplasia benigna de próstata (HBP) (2). Según sus características, los STUI se dividen en tres grupos: síntomas de llenado, síntomas de vaciado y síntomas posmiccionales (3).

Las opciones generalmente recomendadas para el tratamiento de los STUI de moderados a gra-

ves son los  $\alpha$ -bloqueantes, los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa (en los pacientes con una próstata grande,  $\geq 40$  mL) y agentes antimuscarínicos (en aquellos en los que predominan los síntomas de llenado) (2,4). Varios ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento combinado de un  $\alpha$ -bloqueante y un antimuscarínico es más efectivo que la monoterapia con un  $\alpha$ -bloqueante en los pacientes con STUI leves-moderados y con síntomas de llenado confirmados (5-11). El ensayo clínico de fase III (NEPTUNE), que incluyó 1.334 hombres con STUI (con síntomas moderados-graves de llenado y vaciado), mostró que el tratamiento con la combinación a dosis fijas de 6 mg de solifenacina y 0,4 mg de tamsulosina en un sistema oral de absorción controlada (TOCAS) mejoró significativamente los síntomas de llenado y la calidad de vida de los pacientes en comparación con TOCAS, y los síntomas de vaciado frente a placebo (10).

El objetivo de este estudio fue evaluar el coste-efectividad del tratamiento diario con la combinación a dosis fijas de 6 mg de solifenacina y 0,4 mg de TOCAS en pacientes con STUI moderados o graves asociados a la HBP (STUI/HBP) y una respuesta inadecuada a la monoterapia, en comparación con el tratamiento diario de tolterodina (cápsulas de 4 mg de liberación prolongada) y tamsulosina (cápsulas de 0,4 mg de liberación modificada), desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS).

## MÉTODOS

Se realizó un modelo de Markov para simular el manejo de los STUI/HBP, con un horizonte temporal de 1 año y ciclos de 4 semanas de duración. La descripción completa del modelo ha sido publicada con anterioridad por Nazir y cols. (12) (Tabla I).

### Pacientes

El modelo incluyó hombres con STUI/HBP moderados o graves, tanto de llenado ( $\geq 8$  micciones/día y  $\geq 2$  episodios de urgencia/día, grados 3 ó 4 en la *Patient Perception of Intensity of Urgency Scale* [PPIUS]) (13) como de vaciado, que no responden adecuadamente al tratamiento con monoterapia (12).

### Flujo de tratamientos

Los hombres que entran en el modelo son tratados diariamente con la combinación a dosis fijas de 6 mg de solifenacina y 0,4 mg de TOCAS, o bien con el tratamiento diario concomitante de tolterodina (cápsulas de 4 mg de liberación prolongada) y tamsulosina (cápsulas de 0,4 mg de liberación modificada) (Figura 1). Después de un periodo de tratamiento

Tabla 1. Principales características del modelo de coste-efectividad (12).

Ítem	Descripción
<b>Método analítico</b>	Modelo de Markov que incorpora un árbol de decisión
<b>Perspectiva</b>	Sistema Nacional de Salud español
<b>Horizonte temporal</b>	1 año
<b>Duración de los ciclos</b>	4 semanas
<b>Población de pacientes</b>	Hombres con STUI/HBP que padecen síntomas de moderados a graves de llenado ( $\geq 8$ micciones/día y $\geq 2$ episodios de urgencia/día)* y síntomas de vaciado
<b>Tratamientos</b>	Un comprimido diario de la combinación a dosis fijas de solifenacina 6 mg más TOCAS 0,4 mg  Una dosis diaria de tolterodina de liberación prolongada 4 mg más tamsulosina 0,4 mg, dadas concomitantemente
<b>Resultados</b>	Costes totales de los tratamientos  Años de vida ajustados por la calidad de vida  Ratio coste-efectividad incremental (coste de ganar 1 AVAC con el tratamiento más efectivo)

\*Grados 3 ó 4 en la escala Patient Perception of Intensity of Urgency (PPIUS).

AVAC: año de vida ajustado por la calidad de vida; HBP: hiperplasia benigna de próstata; STUI: síntomas en el tracto urinario inferior; TOCAS: formulación de tamsulosina con el Sistema Oral de Absorción Controlada (OCAS®).

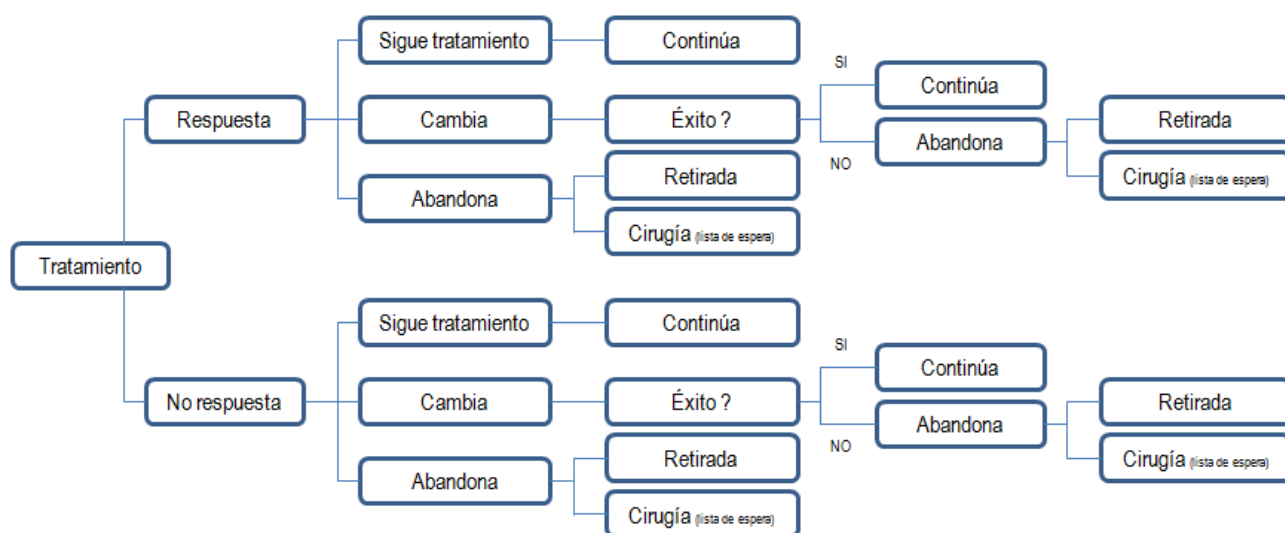


Figura 1. Flujo de pacientes en el modelo económico (12).

Tabla II. Probabilidades de transición en los primeros tres ciclos del modelo de Markov (10).

Ciclo del modelo	Desde respuesta a		Desde no respuesta a	
	Respuesta	No respuesta	Respuesta	No respuesta
1	0,000	0,000	0,539	0,461
2	0,843	0,157	0,278	0,722
3	0,878	0,122	0,248	0,752

de 4 semanas, los pacientes pueden responder o no al tratamiento, si los cambios producidos en la escala TUFS (*Total Urgency and Frequency Score*) son de  $\geq 6$  puntos o  $< 6$  puntos, respectivamente, estimando esa diferencia como la mínima clínicamente relevante (14). Los pacientes que responden o no al tratamiento pueden seguir con el mismo o bien abandonarlo (por lo que seguirían sintomáticos *sine die* o bien pasarían a la lista de espera quirúrgica) en cada ciclo de 4 semanas (Figura 1). En el modelo se permite que después de 12 semanas, los pacientes puedan cambiar el tratamiento a otra combinación de fármacos. En el caso de que el paciente responda al tratamiento en ese periodo, se asume que el efecto del tratamiento será estable (sin mejorías o deterioro en TUFS) (12). Si el paciente cambia de tratamiento, igualmente podrá continuarlo o abandonarlo, y en este caso podrá o no ser derivado a cirugía.

### Medida de los resultados

Se estimaron el coste total por paciente con uno u otro de los tratamientos comparados, los años de vida ajustados por su calidad (AVAC) ganados por paciente, y el coste de ganar un AVAC con el tratamiento más efectivo. Véase el concepto de AVAC y utilidades en el glosario adjunto a este artículo.

### Asunciones del modelo

Con el objetivo de reflejar la práctica clínica, en el modelo se adoptaron varias premisas consideradas previamente en el estudio de Nazir y cols. (12), que fueron validadas por un médico de Atención Primaria y dos urólogos españoles, coautores del presente artículo (AA, JMC, CE) de acuerdo con su experiencia. Se asumió lo siguiente: (i) Los pacientes pueden abandonar el tratamiento por no cumplir con sus expectativas o por la aparición de efectos adversos (15); (ii) El 66% (60-70%) de los pacientes que abandonan el tratamiento se somete a cirugía en un plazo de 6 meses; (iii) Los pacientes que no responden realizan 2-3 consultas al médico de Atención Primaria en un plazo de 6 meses; (iv) El 10% de la

cirugía de próstata se realiza mediante adenomectomía y el 90% restante mediante resección transuretral de la próstata (RTUP) o con láser; (v) La tasa de éxito a corto plazo de la cirugía es del 80%; (vi) La tasa de respuesta a la cirugía es independiente del tratamiento previo; (vii) La segunda línea de tratamiento farmacológico, después de solifenacina más TOCAS en dosis fijas, es fesoterodina más tamsulosina; después de tolterodina más tamsulosina concomitante es solifenacina más tamsulosina; (viii) El 75-80% de los pacientes que abandonan el tratamiento de primera línea recibirá un tratamiento de segunda línea; (ix) Las utilidades de los pacientes que abandonan o se retiran del tratamiento son iguales a la utilidad basal; (x) La utilidad de la segunda línea de tratamiento equivale al promedio de las utilidades de los estados de Markov en los que el paciente responde o no al tratamiento (HS1 y HS2); (xi) Después de los primeros 3 meses de tratamiento, la efectividad se estabiliza (no se produce mejoría o empeoramiento en PPIUS); (xii) El modelo no incluye el incremento de la mortalidad por aumento en el riesgo de cáncer de próstata, debido a que no se ha demostrado de manera definitiva una relación entre los STUI/HBP y el cáncer de próstata (16,17); (xiii) En el caso de sufrir reacciones adversas al tratamiento o si se produce abandono del tratamiento, el paciente acudirá a una consulta médica adicional.

### Probabilidades de transición

Para ambos tratamientos en los tres primeros ciclos se obtuvieron a partir del estudio NEPTUNE (10) (Tabla II). Se asume que los tratamientos comparados tienen el mismo efecto y probabilidades de transición, dado que no se ha realizado una comparación directa de ambos.

### Persistencia, cambio y cirugía

La diferencia entre los tratamientos comparados no está en su eficacia, que se asume igual, sino en la persistencia de los pacientes en los tratamientos. El abandono del tratamiento con los fármacos

Tabla III. Tasas de abandono y cambio de tratamiento en pacientes respondedores y no respondedores\*.

	Respondedores		No respondedores	
	2 años	4 semanas	2 años	4 semanas
<b>Tasas de abandono</b>				
<b>Dosis fijas de solifenacina</b>	43,0%	0,023	53,0%	0,031
<b>6 mg + TOCAS</b>				
<b>Tolterodina + tamsulosina</b>	59,8%	0,037	69,8%	0,049
<b>Tasas de cambio</b>				
<b>Dosis fijas de solifenacina</b>	15,3%	0,007	15,3%	0,007
<b>6 mg + TOCAS</b>				
<b>Tolterodina + tamsulosina</b>	23,3%	0,011	23,3%	0,011

TOCAS: formulación de tamsulosina con el Sistema Oral de Absorción Controlada (OCAS®).

\*Referencia 18 y Panel de expertos.

antimuscarínicos es un problema bien documentado. La tasa de cambio de tratamiento se obtuvo del estudio THIN, un reciente estudio realizado a partir de una base de datos del Reino Unido en hombres con STUI/HBP (18), en el que se observó que, con una mediana de seguimiento de 2 años, abandonaron el tratamiento el 43,0% de los pacientes tratados con

solifenacina y el 59,8% de los tratados con tolterodina. Además, en el estudio THIN se observaron tasas de cambio de tratamiento en el 15,3% y 23,3% de los pacientes tratados con solifenacina y tolterodina, respectivamente (18). En el modelo se adoptaron las tasas de abandono y cambio del tratamiento indicadas en la Tabla III.

Tabla IV. Utilidades de los estados de salud del modelo (12).

Estado de salud	Obtención	Utilidad
<b>Basal</b>	Promedio de las utilidades basales de los pacientes	0,848
<b>Respuesta</b>	Valor en la semana 12	0,887
<b>No respuesta</b>	Valor en la semana 12	0,870
<b>Segunda línea de tratamiento</b>	Promedio de los estados de respuesta y no respuesta	0,879
<b>Retirada del tratamiento</b>	Se asume igual que la utilidad basal	0,848
<b>Abandono del tratamiento</b>	Se asume igual que la utilidad basal	0,848
<b>Postquirúrgico</b>	Se obtuvo combinando la utilidad en caso de respuesta en el estudio NEPTUNE con la pérdida de utilidades a partir de DiSantostefano (19) y las probabilidades de mejoría, no mejoría y reacciones adversas postquirúrgicas (19)	0,839
<b>Muerte</b>	La menor utilidad posible	0,000

Tabla V. Costes unitarios del modelo (€ 2016).

Recurso	Descripción	Coste	Fuentes
<b>Combinación a dosis fija de solifenacina 6 mg + TOCAS 0,4 mg</b>	Vesomni®, 30 comprimidos de liberación prolongada*	52,48 €	21
<b>Tolterodina 4 mg</b>	Tolterodina Neo Actavis EFG, 28 cápsulas de liberación prolongada**	28,58 €	21
<b>Tamsulosina 0,4 mg</b>	Tamsulosina Alter EFG, 30 cápsulas de liberación modificada**	10,96 €	21
<b>Solifenacina 5 mg</b>	Vesicare®, 30 comprimidos recubiertos*	46,28 €	21
<b>Fesoterodina 4 mg</b>	Toviaz®, 28 comprimidos de liberación prolongada*	44,07 €	21
<b>Consulta al médico de Atención primaria</b>	Promedio de los precios públicos de las comunidades autónomas	44,12 €	PPCA
<b>Prostatectomía</b>	Promedio de la intervención con y sin complicaciones	4.953,61 € (3.962,89-5.944,33 €)	PPCA
<b>Retención urinaria aguda</b>	-	4.355,90 €	PPCA
<b>Cateterización vejiga</b>	GRD 309	952,00 €	PPCA

\*Precio de venta al público con una deducción del 7,5%. \*\*Precio de venta al público. PPCA: Precios públicos de las comunidades autónomas. TOCAS: formulación de tamsulosina con el Sistema Oral de Absorción Controlada (OCAS®).

## Utilidades

Los valores de utilidad se obtuvieron directamente de los pacientes del estudio NEPTUNE (10) mediante el instrumento EQ-5D (EuroQol de 5 dimensiones) (12) y del estudio de DiSantostefano (19) (Tabla IV). Véase el concepto de AVAC y utilidades en el glosario adjunto a este artículo.

## Mortalidad

La edad media de los pacientes del modelo se estimó en 66 años, en concordancia con la del estudio NEPTUNE (65,4 años) (10). La mortalidad anual utilizada en el modelo es la de un hombre de 66 años de la población general española (20).

## Uso de recursos y costes

El uso de recursos en el paciente con STUI/HBP moderados-graves fue validado por el panel de expertos clínicos españoles. En el modelo se incluyeron los siguientes costes unitarios (en euros [€] de 2016) obtenidos de fuentes españolas: el de adqui-

sición de los medicamentos (21); el de otros recursos sanitarios como la consulta al médico de Atención Primaria, la prostatectomía, la retención urinaria y la cateterización de la vejiga, que se obtuvieron de los promedios de los precios públicos de las comunidades autónomas (Tabla V).

## Análisis de sensibilidad

Se analizó un caso base, utilizando los valores promedio de todas las variables, así como análisis determinísticos y probabilísticos para determinar la influencia de la incertidumbre en los resultados del caso base. En cada análisis determinístico (univariante) se modificó una sola variable (eficacia, valor de utilidad, probabilidad de abandono del tratamiento, probabilidad de cirugía, etc.). Tanto los costes como las utilidades se descontaron anualmente un 3% en un análisis de sensibilidad para un horizonte temporal de 10 años.

En el análisis probabilístico se realizó una simulación de Monte Carlo (1.000 análisis) modificándose en cada análisis y al azar todas las variables

Tabla VI. Resultados del caso base: Distribución de los pacientes en los estados de salud después de 1 año de tratamiento.

Paciente que...	Dosis fijas de solifenacina 6 mg + TOCAS	Tolterodina + tamsulosina
Responde al tratamiento	41,4%	32,8%
No responde al tratamiento	23,6%	17,8%
Pasa a la segunda línea de tratamiento	4,3%	6,5%
Es retirado del tratamiento	6,9%	9,6%
Abandona el tratamiento	8,8%	11,9%
Ha sido intervenido quirúrgicamente	13,5%	19,9%
Muere	1,5%	1,5%

TOCAS: formulación de tamsulosina con el Sistema Oral de Absorción Controlada (OCAS®).

conforme a unas determinadas distribuciones estadísticas (gamma para los costes, beta para las utilidades y las probabilidades y Dirichlet para las transiciones en las primeras 12 semanas del modelo) (22,23).

En el caso base del análisis se consideró que un tratamiento sería más coste-efectivo que otro para una disponibilidad a pagar de 30.000 € por AVAC ganado con el tratamiento de mayor efectividad (en este caso, asociada a los efectos adversos, ya que se asumieron eficacias terapéuticas similares). Este umbral fue el considerado en el caso base del análisis ya que es el utilizado habitualmente en España desde su publicación hace 15 años (24). No obstante, también se realizaron análisis adicionales para disponibilidades a pagar de 20.000 € y 25.000 € por AVAC ganado, conforme a lo estimado en un modelo econométrico recientemente publicado (25).

## RESULTADOS

### Caso base

Al cabo de 1 año, con la combinación a dosis fijas de solifenacina más TOCAS se obtuvo un mayor porcentaje de pacientes que permanecían en el estado de respuesta al tratamiento (41,4%) que con el tratamiento diario con tolterodina más tamsulosina (32,8%). Además, el porcentaje de hombres en el estado post-quirúrgico fue menor con solifenacina más TOCAS (13,5%) que con tolterodina más tamsulosina (19,9%) (Tabla VI).

Después de 1 año de tratamiento, el coste total por paciente fue de 1.349,25 € y 1.619,58 € con

la combinación a dosis fijas de solifenacina más TOCAS y tolterodina más tamsulosina, respectivamente, obteniéndose un ahorro de 270,33 € con la combinación (Tabla VII). Por otra parte, en el paciente tratado con la combinación a dosis fijas de solifenacina más TOCAS se obtuvieron más AVAC (0,002) que con tolterodina más tamsulosina (Tabla VII). En consecuencia, el tratamiento con solifenacina más TOCAS fue "dominante" (más eficaz, con menores costes) en comparación con el tratamiento con tolterodina más tamsulosina (Tabla VII).

### Análisis de sensibilidad

En el análisis de sensibilidad determinístico univariante (Figura 2) la variable con mayor impacto fue el horizonte temporal. Con un horizonte de 10 años, la diferencia de costes al cabo de ese periodo ya no fue negativa (a mayor horizonte temporal mayor porcentaje de pacientes tratados con solifenacina más TOCAS persiste en el tratamiento en comparación con tolterodina más tamsulosina) sino que se generaría un coste adicional con solifenacina más TOCAS frente a tolterodina más tamsulosina, en concreto un coste adicional por paciente de 503,31€ y una diferencia de AVAC de 0,004 resultando un coste por AVAC ganado igual a 131.811€. En todos los demás análisis, solifenacina más TOCAS fue el tratamiento dominante (más eficaz, con menores costes que los tratamientos de comparación) (Figura 2).

Según el análisis de sensibilidad probabilístico, para una disponibilidad a pagar de 30.000 € por AVAC ganado, la probabilidad de que el tratamiento con la combinación de solifenacina más TOCAS a dosis fijas sea coste-efectivo sería del 100% en compara-

Tabla VII. Análisis determinístico del caso base: resultados de coste-efectividad por paciente en 1 año.

	Dosis fijas de solifenacina 6 mg + TOCAS	Tolterodina + tamsulosina
<b>Costes totales por paciente (€)</b>	1.349,25	1.619,58
• <b>Diferencia (€)</b>	-270,33	-
<b>AVAC</b>	0,8406	0,8386
• <b>Diferencia de AVAC</b>	0,0020	-
<b>RCEI (€ por AVAC ganado)</b>	Dominante*	-

\*El tratamiento con solifenacina 6 mg + TOCAS es más eficaz, con menores costes, que el tratamiento con tolterodina + tamsulosina. AVAC: año de vida ajustado por la calidad de vida; RCEI: coste de ganar un AVAC con el tratamiento más eficaz frente al menos eficaz; TOCAS: formulación de tamsulosina con el Sistema Oral de Absorción Controlada (OCAS®).

ción con tolterodina más tamsulosina (Figura 3). Para disponibilidades a pagar de 20.000 € y 25.000 € por AVAC ganado, la probabilidad de coste-efectividad del tratamiento con solifenacina más TOCAS también sería del 100% en ambos casos.

menores tasas de abandono y un mayor beneficio clínico, siendo una estrategia coste-efectiva y dominante en comparación con el tratamiento con tolterodina más tamsulosina en el SNS de España, confirmando el previamente obtenido para el Reino Unido (12).

### DISCUSIÓN

Según los resultados del análisis, el tratamiento con la combinación a dosis fijas de solifenacina más TOCAS en pacientes con STUI/HBP da lugar a

El modelo económico simuló la evolución de hombres con STUI/HBP moderados o graves, tanto de llenado como de vaciado, que no responden adecuadamente al tratamiento con monoterapia (12). Sin embargo, debe constatar que en el estudio NEPTUNE (10), cuyos datos fueron utilizados en el modelo,

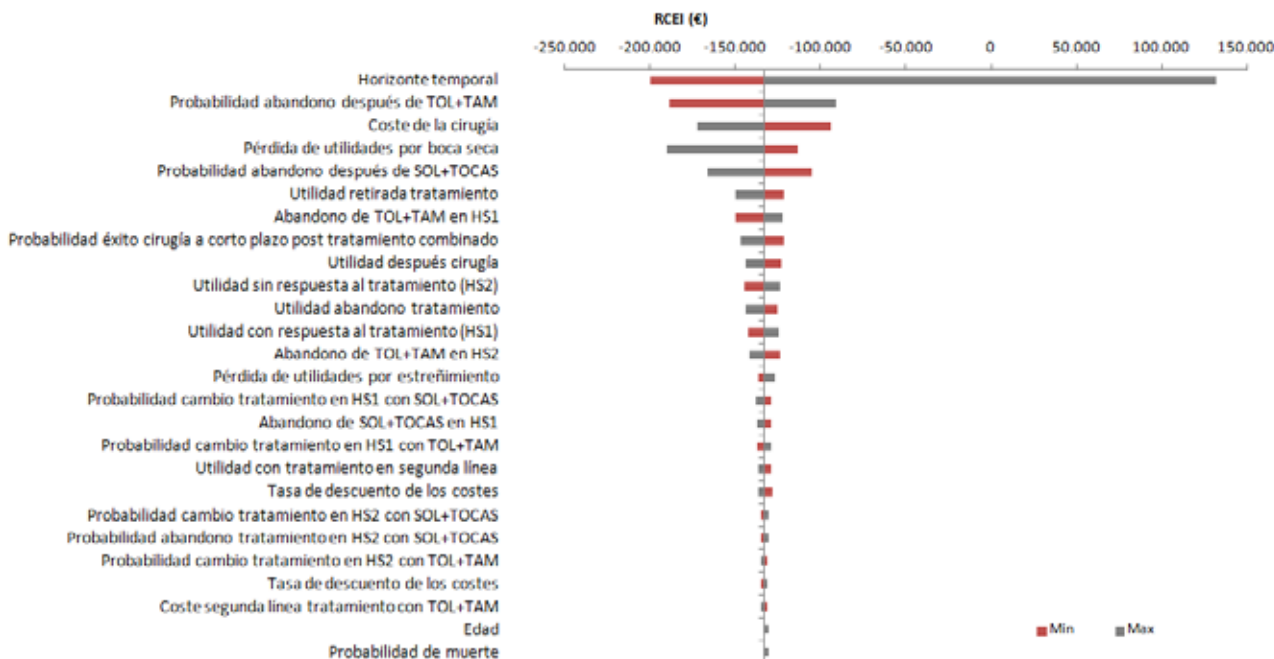


Figura 2. Diagrama de tornado con los resultados del análisis de sensibilidad determinístico.

HS1: Estado de Markov en el que el paciente responde al tratamiento; HS2: Estado de Markov en el que el paciente no responde al tratamiento; SOL+TOCAS: solifenacina + TOCAS (formulación de tamsulosina con el Sistema Oral de Absorción Controlada [OCAS®]); TOL+TAM: tolterodina + tamsulosina.

se incluyeron pacientes no neurógenos con STUI (de llenado/vaciado) y una flujometría compatible con obstrucción ( $Q_{\text{máx}}$  4-12 ml/s con un volumen miccional  $\geq 120$  ml durante la flujometría libre), por lo que puede decirse que dichos pacientes fueron en realidad varones con STUI (11). En nuestro estudio se modelizaron pacientes con STUI/HBP, al igual que en el modelo del Reino Unido (12).

La estabilidad del modelo económico (el mantenimiento del sentido del resultado del caso base determinístico en los análisis de sensibilidad) se confirmó en los resultados obtenidos en los análisis de sensibilidad. En el análisis determinístico univariante, el tratamiento con solifenacina más TOCAS a dosis fijas dejaría de ser coste-efectivo para una disponibilidad a pagar de 30.000 € por AVAC ganado únicamente en el caso de un horizonte temporal de 10 años. Esto se debe al hecho de que al cabo de 10 años de tratamiento se produciría un coste incremental de 521 € por paciente en lugar de un ahorro de 270 € por paciente en el primer año de tratamiento. Este cambio en la tendencia de los costes a largo plazo se debería al hecho de que cuanto mayor es el horizonte temporal mayor es el porcentaje de pacientes tratados con solifenacina más TOCAS que persiste en el tratamiento en comparación con tolterodina más tamsulosina. No obstante, debe considerarse que para un horizonte temporal de 10 años se ganarían así mismo más AVAC por paciente (+0,002) en comparación con el horizonte temporal de 1 año.

Respecto a la ganancia de AVAC por paciente (0,002 en 1 año, aproximadamente 0,004 en 10 años), debe tenerse en cuenta que, según algunos estudios (26,27), se considera clínicamente relevante una ganancia mínima de 0,03 ó 0,04 AVAC. Es decir, se supone que por debajo de esas magnitudes el paciente no sería capaz de detectar ganancias en su calidad de vida. Si este criterio se aplicara en nuestro estudio, habría que analizar únicamente los costes de las opciones comparadas, concluyéndose que en el caso base del análisis determinístico el ahorro por paciente sería de 270,33 € en el horizonte temporal de un año (Tabla III).

La variable determinante del resultado del análisis es la menor tasa de abandono con solifenacina en comparación con tolterodina. Este dato se obtuvo de la base de datos THIN, que contiene datos clínicos de pacientes del Reino Unido (12). Este resultado podría deberse al mejor perfil de eficacia (urgencia y micciones) y tolerabilidad (sequedad de boca) descrito para solifenacina en comparación con tolterodina (28), lo que podría contribuir a un aumento de la persistencia con solifenacina, reduciéndose los costes por cambios de tratamiento y/o cirugía, y mejorándose la calidad de vida. Esto justificaría los mejores resultados tanto en ganancia de AVAC como en la reducción de costes globales observados en este análisis, al igual que en el análisis realizado en el Reino Unido (12).

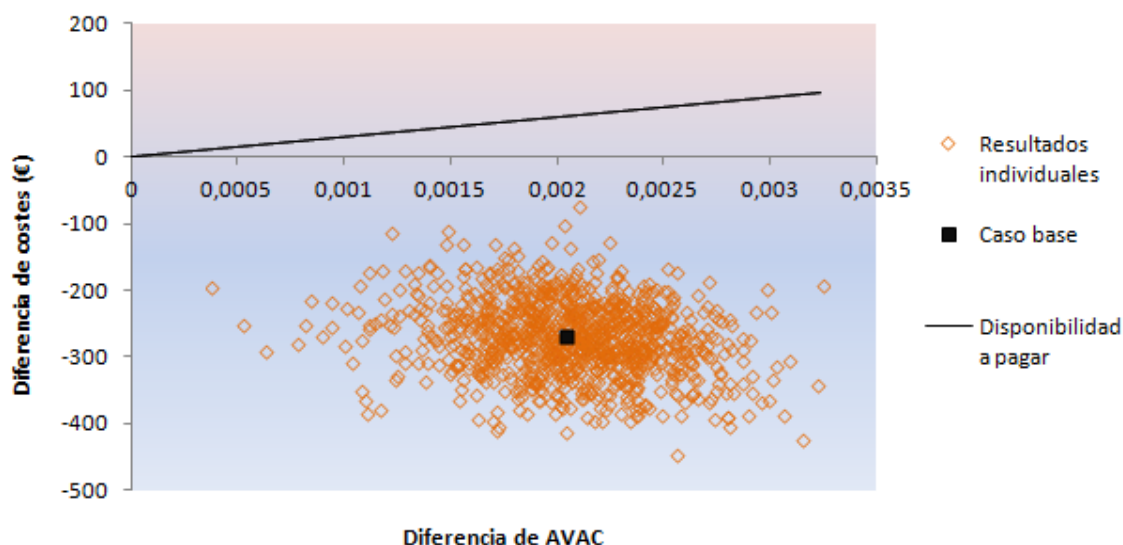


Figura 3. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico. Para una disponibilidad a pagar de 30.000 € por AVAC ganado, la probabilidad de que el tratamiento con solifenacina 6 mg + TOCAS a dosis fijas sea coste-efectivo es del 100% en comparación con tolterodina + tamsulosina.

AVAC: año de vida ajustado por la calidad de vida; TOCAS: formulación de tamsulosina con el Sistema Oral de Absorción Controlada [OCAS®].

De forma similar a lo reportado en el trabajo publicado por Nazir y cols. (12) en nuestro estudio también se realizaron análisis considerando la tasa de abandono del tratamiento con tolterodina más tamsulosina publicada por Wagg y cols. (29) y manejando las utilidades obtenidas mediante OAB-q en lugar de las derivadas del EQ-5D. En ambos casos, solifenacina más TOCAS a dosis fijas siguió siendo el tratamiento dominante, lo que confirma la robustez del modelo.

Este modelo económico tiene algunas limitaciones. La primera es la inexistencia de estudios clínicos que comparen directamente los dos tratamientos. Además, algunas de las asunciones del estudio se hicieron conforme a las opiniones de un panel de expertos clínicos españoles. En tercer lugar, aunque el modelo incluye tratamientos frecuentemente utilizados para los STUI/HBP como tamsulosina, solifenacina, fesoterodina y tolterodina, no se consideraron otros posibles tratamientos  $\alpha$ -bloqueantes como la alfuzosina, doxazosina, terazosina y silodosina, o antimuscarínicos como la oxibutinina o trospio, ni agonistas  $\beta$ -3 adrenérgicos como mirabegrón. En cuarto lugar, se permitió el abandono del tratamiento en cualquier ciclo, pero no se permitió el cambio de tratamiento hasta la semana 12; esta asunción es consistente con los ensayos clínicos aleatorizados realizados en pacientes con STUI (4,9). En quinto lugar, en el presente modelo se consideró que la tasa de cambio de tratamiento con los fármacos en monoterapia (solifenacina, tolterodina) obtenida del estudio THIN (18),

sería igual para el tratamiento con solifenacina más TOCAS y la combinación de tolterodina más tamsulosina. Sin embargo, esta asunción podría ser puesta en duda conforme al estudio de Cindolo y cols. (30), según el cual en los pacientes con tratamiento combinado hubo más abandonos que con la monoterapia. No obstante, esta asunción sería cuestionable únicamente en el caso del tratamiento con tolterodina más tamsulosina, siendo desfavorable para la opción de solifenacina más TOCAS.

Se ha demostrado que el tratamiento con solifenacina más TOCAS mejora significativamente los síntomas de llenado y la calidad de vida en comparación con TOCAS solamente (10). El presente análisis muestra que el tratamiento con la combinación a dosis fijas de solifenacina más TOCAS sería también coste-efectivo y dominante en comparación con tolterodina más tamsulosina en los pacientes con STUI/HBP moderados-graves (tanto de llenado como de vaciado) y una respuesta inadecuada a la monoterapia.

## CONCLUSIONES

Según el presente modelo, el tratamiento con dosis fijas de solifenacina más TOCAS en pacientes con STUI/HBP moderados a graves daría lugar a una modesta ganancia de AVAC, siendo una estrategia coste-efectiva y dominante frente al tratamiento con tolterodina más tamsulosina.

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

<p>AVAC (año de vida ajustado por la calidad de vida)</p>	<p>El AVAC (QALY, quality-adjusted life-year en inglés) es una medida de efectividad que mide al mismo tiempo la cantidad y la calidad de vida. Los años de vida son ajustados de acuerdo con la utilidad (cómo percibe el paciente su calidad de vida en un determinado estado de salud). Esta utilidad puede oscilar entre el valor 0 (que indica la muerte o un estado de salud equivalente) y el valor 1 (que indica el mejor estado de salud posible).</p>
<p>Análisis de sensibilidad</p>	<p>Los análisis de sensibilidad se realizan para comprobar la "robustez" o estabilidad del resultado del caso base, mediante la variación sistemática de las principales variables del estudio económico. Las principales variables que se someten a análisis de sensibilidad son los costes, las variables de eficacia y las utilidades. Los análisis de sensibilidad pueden ser determinísticos, modificando en cada análisis una sola variable, o bien probabilísticos, modificando todas las variables a la vez, mediante simulaciones de Monte Carlo.</p>

Disponibilidad a pagar	El coste por ganar un AVAC adicional que está dispuesto a pagar el "pagador" del medicamento más eficaz (el Sistema Nacional de Salud si se hace desde esa perspectiva).
Horizonte temporal	El tiempo que dura la simulación de la evolución de una cohorte hipotética de pacientes, realizada mediante el modelo económico.
Modelo de Markov	Modelo que simula la evolución de una enfermedad asumiendo que el paciente se encuentra siempre en uno de un número finito de estados de salud (por ejemplo, salud, enfermedad o muerte) que deben ser exhaustivos y mutuamente excluyentes.
Perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS)	Se consideran únicamente los costes directos sanitarios (ingresos, consultas, pruebas, etc).
Ratio coste-efectividad incremental (RCEI)	Coste de ganar 1 AVAC con el fármaco más efectivo (más eficaz o que genera menos efectos adversos) en comparación con otro fármaco.
Simulación de Monte Carlo	La simulación de Monte Carlo es un análisis probabilístico que realiza repetidos cálculos al azar en cada paciente de una cohorte hipotética. En cada cálculo el paciente sigue una evolución diferente y toma diferentes valores de costes, utilidades y probabilidades de transición, que se ajustan generalmente a distribuciones Log-Normal, Gamma y Beta, respectivamente.
Utilidades de los estados de Markov	Cómo percibe el paciente su calidad de vida en un determinado estado de salud (ver AVAC), medida entre el 0 (la muerte) y el 1 (la salud perfecta).

**BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (\*lectura de interés y \*\*lectura fundamental)**

1. Brenes FJ. Síntomas del tracto urinario inferior (STUI) no neurogénicos en el varón. En: Educación sanitaria e interrogantes en patologías para la Oficina de Farmacia. Madrid: Instituto Tomás Pascual Sanz, 2012.
- \*\*2. Gravas S, Bach T, Bachmann A, Drake M, Gacci M, Gratzke S, et al. Guidelines of Non-Neurogenic Male LUTS. European Association of Urology, 2016. Disponible en URL: <http://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/> (consulta; 23/12/16).
3. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002; 21:167-78.

- \*\*4. American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) 2010. Disponible en URL: [www.auanet.org/education/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia.cfm](http://www.auanet.org/education/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia.cfm) (consulta: 25/11/16).
5. Yokoyama T, Uematsu K, Watanabe T, Sasaki K, Kumon H, Nagai A, et al. Naftopidil and propiverine hydrochloride for treatment of male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia and concomitant overactive bladder: a prospective randomized controlled study. *Scand J Urol Nephrol.* 2009;43:307-14.
6. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296:2319-28.
7. Kaplan SA, McCammon K, Fincher R, Fakhoury A, He W. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy

- to alpha-blocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol.* 2009;182:2825–30.
8. Lee KS, Choo MS, Kim DY, Kim JC, Kim HJ, Min KS, et al. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Urol.* 2005;174:1334–8.
  9. Chapple C, Herschorn S, Abrams P, Sun F, Brodsky M, Guan Z. Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with alpha-blockers. *Eur Urol.* 2009;56:534–41.
  - \*10. van Kerrebroeck P, Chapple C, Drogendijk T, Klaver M, Sokol R, Speakman M, et al. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. *Eur Urol.* 2013;64:1003–12.
  - \*11. van Kerrebroeck P, Haab F, Angulo JC, Vik V, Katona F, Garcia-Hernandez A, et al. Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin OCAS in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: results from a phase 2, dose-finding study (SATURN). *Eur Urol.* 2013;64:398–407.
  - \*\*12. Nazir J, Heemstra L, van Engen A, Hakimi Z, Ivanescu C. Cost-effectiveness of a fixed-dose combination of solifenacin and oral controlled adsorption system formulation of tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *BMC Urol.* 2015;15:41.
  13. Cartwright R, Srikrishna S, Cardozo L, Robinson D. Validity and reliability of the patient's perception of intensity of urgency scale in overactive bladder. *BJU Int.* 2011;107:1612–7.
  14. Hakimi Z, Mathias SD, Crosby R, Odeyemi IA, Nazir J. Defining clinically meaningful changes for the patient perception of intensity of urgency scale (PPIUS) in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Value Health.* 2013;16:PRM150.
  15. Benner JS, Nichol MB, Rovner ES, Jumadilova Z, Alvir J, Hussein M, et al. Patient-reported reasons for discontinuing overactive bladder medication. *BJU Int.* 2010;105:1276–82.
  16. Kopp RP, Freedland SJ, Parsons JK. Associations of benign prostatic hyperplasia with prostate cancer: the debate continues. *Eur Urol.* 2011;60:699–700.
  17. Ørsted DD, Bojesen SE, Nielsen SF, Nordestgaard BG. Association of clinical benign prostate hyperplasia with prostate cancer incidence and mortality revisited: a nationwide cohort study of 3,009,258 men. *Eur Urol.* 2011;60:691–8.
  18. Hakimi Z, Johnson M, Nazir J, Blak BT, Odeyemi IA. Drug treatment patterns for the management of men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia who have both storage and voiding symptoms: a study using The Health Improvement Network UK primary care data. *Curr Med Res Opin.* 2015;31:43–50.
  - \*19. DiSantostefano RL, Biddle AK, Lavelle JP. The long-term cost effectiveness of treatments for benign prostatic hyperplasia. *Pharmacoeconomics.* 2006;24:171–91.
  20. The human mortality database. Spain Life Tables. Disponible en URL: <http://www.mortality.org/> (consulta: 15/02/17).
  21. BotPlus 2.0. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en URL: <https://botplusweb.portalfarma.com/> (consulta: 26/11/16).
  22. Rubio-Terrés C, Cobo E, Sacristán JA, Prieto L, del Llano J, Badia X, por el Grupo ECOMED. Análisis de la incertidumbre en las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clín (Barc.)* 2004;122:668–74.
  23. Gray AM, Clarke PM, Wolstenholme JL, Wordsworth S. Applied methods of cost-effectiveness analysis in health care. Oxford: Oxford University Press, 2012.
  24. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología eficiente en España? *Gac Sanit* 2002; 16: 334–43.
  - \*25. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Castilla I, Valcárcel Nazco C, García-Pérez L, Linertová R, et al. Valor Monetario de un Año de Vida Ajustado por Calidad: Estimación empírica del coste de oportunidad en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
  26. Kaplan RM. The minimally clinically important difference in generic utility-based measures. *COPD.* 2005; 2: 91–7.
  27. Wee HL, Machin D, Loke WC, et al. Assessing differences in utility scores: a comparison of four widely used preference-based instruments. *Value Health.* 2007; 10: 256–65.
  28. Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith EJ. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD005429.
  29. Wagg A, Compion G, Fahey A, Siddiqui E. Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience. *BJU Int.* 2012;110:1767–74.
  30. Cindolo L, Pirozzi L, Sountoulides P, Fanizza C, Romero M, Castellan P, et al. Patient's adherence on pharmacological therapy for benign prostatic hyperplasia (BPH)-associated lower urinary tract symptoms (LUTS) is different: is combination therapy better than monotherapy? *BMC Urol.* 2015; 15: 96.