



ORIGINAL

Evaluación económica de la desvenlafaxina en el tratamiento de la depresión mayor en España



Javier Rejas Gutiérrez^{a,*}, Milagrosa Blanca Tamayo^b, Josep Gascón Barrachina^c
y Beatriz Armada Peláez^d

^a Departamento de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados en Salud, Pfizer, S. L. U., Alcobendas, Madrid, España

^b Unidad de Psiquiatría, Servicio de Medicina, Badalona Serveis Assistencials S. A., Badalona, Barcelona, España

^c Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Mútua Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

^d Departamento Médico, Pfizer, S. L. U., Alcobendas, Madrid, España

Recibido el 30 de marzo de 2015; aceptado el 19 de agosto de 2015

Disponible en Internet el 21 de octubre de 2015

PALABRAS CLAVE

Depresión;
Antidepresivos;
Inhibidor selectivo de
la recaptación
de serotonina;
Evaluación
económica;
Coste-efectividad

Resumen

Introducción: El objetivo del análisis fue evaluar el valor clínico y económico del uso de desvenlafaxina-50 mg comparado con la práctica médica (pool de pacientes tratados con duloxetine o venlafaxina) tras el fracaso del tratamiento de primera línea de la depresión mayor en España.

Materiales y métodos: Modelo Markov que sigue una cohorte de pacientes diagnosticados con depresión mayor, tras el fracaso del tratamiento de primera línea con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y estima la respuesta al tratamiento (porcentaje de remisión y días libres de depresión) y los costes directos incurridos durante el tratamiento. Los datos de eficacia considerados en el análisis fueron obtenidos de ensayos clínicos a partir de una revisión de la literatura. Los principales supuestos del modelo, así como el uso de recursos, fueron validados por expertos clínicos. El análisis se realizó en el año 2014 desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.

Resultados: Debido al menor número de discontinuaciones, iniciar el tratamiento de segunda línea con desvenlafaxina se asoció a un mayor número de días libres de depresión (+1,7) y un mayor porcentaje de pacientes en remisión (+0,5%). Esto se tradujo en un menor coste farmacológico y del manejo de los eventos y en un ahorro total para el Sistema Nacional de Salud de 108 €.

Conclusiones: En pacientes no respondedores al tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en primera línea de la depresión mayor, desvenlafaxina-50 mg mostró una efectividad clínicamente similar a los otros tratamientos usados en la práctica médica, pero con un menor coste para el Sistema Nacional de Salud.

© 2015 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Javier.rejas@pfizer.com (J. Rejas Gutiérrez).

KEYWORDS

Major depressive disorder;
Antidepressive agents;
Serotonin uptake inhibitors;
Economic evaluation;
Cost-effectiveness

Economic evaluation of desvenlafaxine in the treatment of major depressive disorder in Spain

Abstract

Introduction: The objective of this analysis was to evaluate the clinical and economic value of the use of 50 mg-desvenlafaxine compared to the usual care (mix of duloxetine and venlafaxine) in the outpatient treatment of major depressive disorder after first line treatment failure (relapse) in Spain.

Materials and methods: A Markov model was used to follow up a cohort of major depressive disorder patients for one year after failure of first-line treatment with a serotonin-specific reuptake inhibitor and estimate outcome measures (percentage remission and depression-free days) and accrued and direct costs incurred during outpatient treatment of major depressive disorder. In order to obtain the efficacy data related to the treatment alternatives, a literature review of clinical trials was performed. A panel of clinical experts validated the use of clinical resources employed in the estimation of economic outcomes together with model assumptions. The analysis was performed in 2014 from the perspective of the National Health System.

Results: Due to fewer discontinuations, initiating second line treatment with desvenlafaxine was associated with more depression-free days and a higher percentage of patients in remission versus usual care: 1.7 days and 0.5%, respectively. This was translated into lower drug and events management costs, and an overall cost reduction of € 108 for the National Health System.

Conclusions: In patients who have not responded to a first-line serotonin-specific reuptake inhibitor therapy, desvenlafaxine-50 mg was clinically similar in effectiveness, but a less costly option, compared with a weighted average of duloxetine and venlafaxine for the second-line treatment of major depressive disorder patients from a payer (National Health System) perspective in Spain.

© 2015 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La depresión afecta en el mundo a unos 350 millones de personas según la OMS¹, y se prevé que en el año 2020 pase a convertirse en la segunda causa más común de discapacidad, después de las enfermedades cardiovasculares². Un estudio epidemiológico realizado sobre una muestra representativa de la población española observó una prevalencia-vida de trastornos mentales del 19% y una prevalencia-año del 8,4%, y reveló que la depresión mayor (DM) es el trastorno mental más frecuente, con una prevalencia-vida del 10,6% (6,4% en hombres y 14,5% en mujeres) y una prevalencia-año del 4,0%^{3,4}. Entre las variables que incrementan el riesgo de depresión se incluyen factores personales, cognitivos, sociales, familiares y genéticos⁵. Por otra parte, el 14,7% de los pacientes que acuden por cualquier motivo a las consultas de atención primaria presentan depresión; de ellos, el 72% están diagnosticados, y el 34% reciben tratamiento con antidepresivos⁶. Aunque tanto las tasas de detección como las de tratamiento son mayores en las formas más graves de depresión⁷.

La depresión es una de las causas principales de discapacidad y de costes para el sistema sanitario y para la sociedad en su conjunto. Su alto coste es el resultado de una combinación de factores como son su alta prevalencia, el incremento de la incidencia en los países desarrollados, el elevado consumo de recursos sanitarios, los efectos sobre el funcionamiento general, la pérdida asociada de productividad y empleo, y porque su impacto sobre la discapacidad es proporcionalmente mayor que el derivado de

otras enfermedades crónicas⁸. Una estimación de los costes totales de los trastornos mentales en España mostró que los trastornos afectivos (depresión y trastorno bipolar) supusieron unos costes de 2.332 millones de euros en 2002, de los cuales los costes directos sanitarios supusieron 648 millones de euros (27,8% del coste total), y los costes indirectos, 1.685 millones de euros (72,2% del coste total). Los costes directos sanitarios de los trastornos afectivos representaron el 1,8% del gasto total sanitario público en 2002 en España⁹. Existen diversas estimaciones internacionales sobre la carga y el coste de la depresión. En 2004 se estimaron los costes totales en Europa de la depresión en 117.851 millones de euros. De estos, el 35,4% correspondería a costes directos y el 64,5% a costes indirectos¹⁰, pérdida de productividad atribuible a morbilidad o a muerte prematura por suicidio y otras causas. Otro estudio indica que los costes de la depresión en Suecia se doblaron entre 1997 y 2005 hasta alcanzar los 3.500 millones de euros¹¹. Los costes directos anuales, incluyendo el coste de la atención sanitaria y farmacéutica, eran más elevados que aquellos soportados por el paciente típico del sistema sanitario. Estos costes, además, se incrementan de forma notable en relación con la gravedad del cuadro y la falta de respuesta terapéutica¹².

La mayoría de las Guías de Práctica Clínica publicadas desde 2008 recomiendan los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como fármacos de primera elección en el tratamiento de la DM moderada-grave. El *National Institute for Health and Care Excellence* recomienda continuar el tratamiento antidepresivo durante al menos 6 meses tras la remisión del episodio, y en ese

momento valorar la posibilidad de prolongarlo teniendo en cuenta el número de episodios previos¹³. Alrededor del 38% de los pacientes con DM no responden al tratamiento con ISRS durante 6-12 semanas y el 54% no alcanzan la remisión¹⁴, con lo cual deberían iniciar tratamiento de segunda línea con otro grupo de fármacos, entre los que se encuentran en primera instancia los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-noradrenalina (ISRSN). En España hay actualmente comercializados 3 ISRSN: venlafaxina, duloxetine y desvenlafaxina. Las principales diferencias farmacocinéticas de desvenlafaxina en comparación con venlafaxina y duloxetine son: presentar una elevada biodisponibilidad, no ser sustrato ni tener actividad sobre la glucoproteína P, y tener un metabolismo que prácticamente no depende del sistema del citocromo P450, siendo especialmente importantes su mínima actividad sobre la isoenzima 2D6 y el no comportarse como sustrato de dicha isoenzima. Por otra parte, la enzima CYP2D6 metaboliza aproximadamente el 25-30% de los medicamentos actuales y la consecuencia sería la aparición de variaciones en la respuesta clínica comunicadas con venlafaxina u otros antidepresivos o la necesidad de ajuste de dosis en función del genotipo¹⁵. Dado que es frecuente que el paciente con depresión tome otros fármacos, la comedicaación con un inhibidor potente del CYP2D6 puede convertir a un paciente metabolizador rápido o ultrarrápido en un metabolizador lento¹⁶. En este sentido, el empleo de fármacos como la desvenlafaxina, en cuyo metabolismo apenas interviene la ruta metabólica de CYP2D6, no solo propicia una farmacocinética similar en individuos con fenotipo metabolizador lento y rápido, sino que además no interfiere en la acción de otros fármacos concomitantes con metabolización a través del CYP2D6¹⁷.

El estudio STAR*D fue diseñado para evaluar el efecto de 4 líneas de tratamiento secuencial en pacientes que no habían respondido al tratamiento inicial con citalopram, con un diseño que pretendía imitar en lo posible la práctica clínica habitual¹⁸. La probabilidad de remisión del 37 y 31% en primera y segunda línea, respectivamente, decrecía de forma sustancial al 14 y 13% en tercera y cuarta líneas¹⁹, indicando la importancia de establecer correctamente, y a tiempo, los tratamientos en primera y segunda línea. Dada la falta de evidencia clínica y económica entre diferentes pautas de tratamiento con ISRSN recomendados en segunda línea, en condiciones de práctica médica habitual, el objetivo de este estudio fue realizar una evaluación sobre el valor clínico y económico del uso de la desvenlafaxina frente a la práctica clínica habitual representada por una mezcla de venlafaxina y duloxetine en el tratamiento de la DM en España.

Material y métodos

Se estudió una cohorte hipotética de pacientes tratados por DM tras el fracaso (recaída) del tratamiento de primera línea con ISRS. Las características de esta cohorte reflejan el diseño del ensayo clínico STAR*D¹⁸. Así, todos los datos utilizados para modelizar el manejo de esta cohorte reflejan resultados de estudios publicados (obtenidos mediante una revisión de la literatura), donde los pacientes incluidos

tenían características similares a los pacientes incluidos en el STAR*D.

Descripción del modelo farmacoeconómico

El análisis económico se realizó a través de un modelo de Markov definido por 3 estados de salud: remisión, DM con síntomas y muerte (suicidio), que replicaba la evolución de la enfermedad y la respuesta de los pacientes en distintas líneas de tratamiento (fig. 1)²⁰.

Los modelos de Markov se utilizan para representar la historia natural de las enfermedades que cursan con estados de salud que cambian con el tiempo y que presentan eventos debidos a la exposición de riesgos. En estos modelos, los individuos solo pueden permanecer en un estado concreto hasta que al final de un periodo definido el paciente puede «transitar» entre estados.

Asimismo, con el fin de simular el flujo de los pacientes por las diferentes líneas de tratamiento de la DM, los pacientes entraban en el modelo en la primera línea de tratamiento en el estado «DM con síntomas», y en función de la eficacia del tratamiento, podían remitir («remisión») o no. En caso de no remisión, los pacientes cambiaban de tratamiento a la siguiente línea terapéutica y se volvía a evaluar la respuesta a este. La evaluación de la eficacia al tratamiento se realizó cada 8 semanas. El cambio de tratamiento se produjo por no remisión, debido a los eventos adversos (EA), e incluso a pesar de haber alcanzado la remisión.

Este proceso se repitió en todas las líneas de tratamiento hasta llegar a un horizonte temporal de un año o hasta que los pacientes abandonaban el tratamiento. Debido al horizonte temporal del estudio no se realizó ningún tipo de descuento.

Al final del horizonte temporal analizado, se compararon los resultados económicos (coste farmacológico, manejo de la enfermedad, EA, etc.) y clínicos (remisión, días libres de depresión) generados durante los ciclos considerados para las 2 alternativas de tratamiento: desvenlafaxina o tratamiento según práctica médica habitual (representada por una mezcla de venlafaxina y duloxetine según su cuota de mercado como alternativas de segunda línea tras fracaso con un ISRS) (fig. 2).

Para evaluar la consistencia de los resultados frente a la incertidumbre en cuanto a los *inputs* se realizaron varios análisis de sensibilidad variando aquellos parámetros que se identificaron como claves de los resultados del análisis farmacoeconómico.

Manejo de la enfermedad

Se ha perfilado el manejo de la DM en España a partir del estudio de las Guías de Práctica Clínica y la opinión de 2 expertos clínicos representativos de la enfermedad. Para ello se realizó una consulta mediante un cuestionario estructurado con el cual se buscó identificar la práctica clínica habitual de cada uno de ellos y validar los principales *inputs* del modelo. Posteriormente, se validaron las asunciones y se consensuaron los resultados del análisis.

La figura 2 muestra la proporción de pacientes tratados con cada fármaco y dosis por línea de tratamiento en España según datos obtenidos de IMS. La alternativa de tratamiento

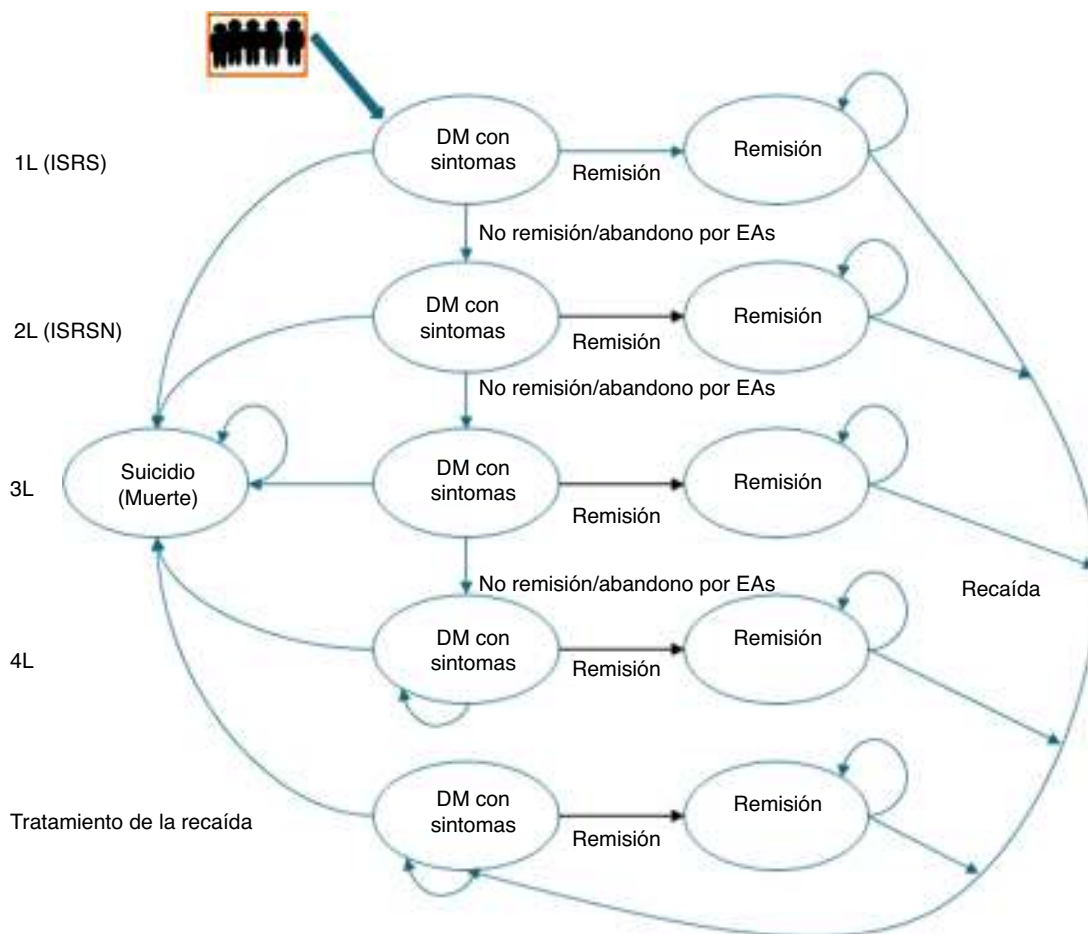


Figura 1 Modelo de Markov para estudiar la evolución de la enfermedad y la respuesta de los pacientes a los distintos tratamientos de la depresión mayor en España.

DM: depresión mayor; EA: eventos adversos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ISRSN: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina.

de elección tras el fallo en segunda línea de los ISRSN fue el tratamiento con antidepresivos tetracíclicos (ADT). Además, para reflejar la práctica clínica se consideró el retratamiento con ISRSN en tercera línea. Asimismo, en cuarta línea los pacientes se tratarían tanto con psicofármacos (tras fallo de los ADT) como con ADT (tras fallo de los ISRSN).

Parámetros clínicos

Para modelizar la evolución de los pacientes y evaluar la respuesta a los fármacos utilizados en el tratamiento de la DM se consideraron las probabilidades de remisión tras recibir el tratamiento y las probabilidades de recaída tras haber remitido previamente. La evidencia clínica indicaba que la eficacia de los fármacos incluidos dentro de los grupos de tratamientos antidepresivos (ISRS, ISRSN, ADT o psicofármacos) no era significativamente diferente dentro de cada grupo de fármacos, por lo cual en el análisis, las probabilidades de remisión y recaída se consideraron iguales dentro de cada grupo (tabla 1). Un paciente diagnosticado de DM se consideró que remitía si obtenía una puntuación <7 en la escala de valoración de la depresión de Hamilton¹³. Los pacientes que no remitieron con un tratamiento cambiaron

este, con unos porcentajes del 67% con ISRS, del 61% con ISRSN y del 48% con ADT y psicofármacos. Además, se consideró que el 23% de los pacientes cambiaban de tratamiento a pesar de haber obtenido la remisión¹⁹. La tabla 2 muestra los principales EA de los ISRSN. El análisis consideró la probabilidad de abandonar el tratamiento como resultado de un EA grave y se asumió que todos estos pacientes continuaban en tratamiento en una línea posterior. El análisis contempló, además, la probabilidad de que los pacientes con DM con síntomas se suicidaran, independientemente de que estuvieran o no tomando medicación antidepresiva (tabla 2).

Los datos de eficacia considerados en el análisis se obtuvieron de ensayos clínicos a partir de una revisión de la literatura. Los principales supuestos del modelo y los datos de eficacia utilizados, así como el uso de recursos, fueron validados por expertos clínicos en el tratamiento de la depresión en España.

Uso de recursos y costes

Para este análisis se tuvieron en cuenta el uso de recursos y los costes unitarios del manejo de la DM expuestos

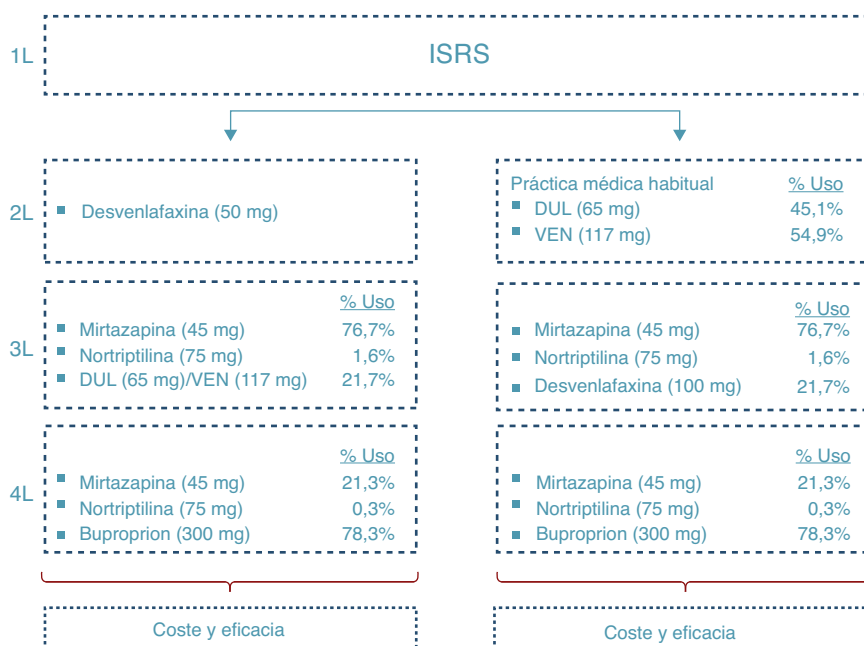


Figura 2 Secuencia de tratamiento de la depresión mayor en España.

DUL: duloxetina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; VEN: venlafaxina.

en la [tabla 3](#). Se consideró que la mayoría de los EA se produjeron en las primeras 2 semanas de empezar el tratamiento para evitar la redundancia en la asignación de costes. Para estimar el coste de los EA se asumió la cuantía de una visita al médico especialista para el 10% de los pacientes ([tabla 3](#)). Se consideró que un intento de suicidio con éxito (muerte) no incurría en ningún coste directo adicional. El coste directo del suicidio en España se calculó como 10 días de hospitalización a consecuencia de un intento fallido de suicidio. Esta cifra se obtuvo a partir del número medio de días de hospitalización de los pacientes ingresados por eventos posiblemente relacionados con el suicidio: envenenamiento o efecto tóxico de fármacos (GRD 449, GRD 450), neurosis depresiva (GRD 426) y psicosis (GRD 430)⁴³, y se multiplicó por el coste medio por día de hospitalización estimado a partir de la misma base de datos, resultando en 7.835,90€. El modelo se desarrolló desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS); solo se incluyeron los

costes directos médicos: coste farmacológico y coste directo del tratamiento de la enfermedad ([tabla 3](#)).

Análisis de sensibilidad

En primer lugar, se realizaron 2 análisis adicionales, comparando el uso de desvenlafaxina con venlafaxina y duloxetina, respectivamente, de forma separada. Para destacar el impacto económico de la variación de las dosis empleadas en la práctica clínica se realizaron diferentes análisis de sensibilidad: un análisis considerando la dosis de 150 mg de venlafaxina, siendo esta la dosis empleada en mayor medida por los especialistas; variando las dosis de duloxetina y venlafaxina según las indicadas en la ficha técnica (60 mg duloxetina y 75 mg venlafaxina) y, finalmente, considerando una dosis promedio de 67 mg de desvenlafaxina (asumiendo que dos tercios de los pacientes

Tabla 1 Probabilidades de remisión y recaídas (evaluadas a 8 semanas)

	Probabilidad de remisión con antidepresivos, %	Probabilidad de remisión sin antidepresivos, %	Probabilidad de recaída ^a 19, %
ISRS	27 ²¹	24 ^{19,21}	34
ISRSN	24 ^{19,21-24}	19 ^{19,22-24}	47
ADT	16 ²⁵	14 ^{19,21}	43
Psicofármacos (bupropion)	10 ²⁶	9 ^{19,26}	50
Tratamiento recaída ^b	24 ^c	19 ^c	

ADT: antidepresivos tetracíclicos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ISRSN: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-noradrenalina.

^a Se asumió que los pacientes no tratados tenían una probabilidad anual de recaída del 72%²⁶.

^b Se refiere a la tasa de remisión asociada al tratamiento de pacientes que alcanzan la remisión y posteriormente presentan una recaída.

^c Se ha asumido igual que la tasa de remisión de los ISRSN.

Tabla 2 Incidencia de los eventos adversos más relevantes de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-noradrenalina, abandono debido a estos y tasas de suicidio

Incidencia EA ²⁷	Desvenlafaxina, %	Duloxetina, %	Venlafaxina, %
Náuseas	22	20	37
Boca seca	11	15	22
Estreñimiento	9	11	15
Vómitos	3	5	6
Pérdida de peso	2	2	1
Mareo	13	9	19
Somnolencia	4	7	23
Temblores	2	3	5
Ansiedad	3	3	6
Insomnio	9	11	18
Sudor	4	6	12
Abandono debido a EA	Porcentaje de pacientes		
ISRS	9% ²¹		
ISRSN	5% (DES) ²²⁻²⁴ ; 9,1% (PMH) (9,2% DUL/9% VEN) ²⁸⁻³⁷		
ADT	32% ¹⁹		
Psicofármacos (bupropion)	34% ¹⁹		
Intentos de suicidio	Tasa de suicidio		
<i>Intentos de suicidio que resultan en muerte (tasa semestral)</i>			
Pacientes que toman tratamiento antidepresivo	40/100.000 ³⁸		
Pacientes sin tratamiento antidepresivo	27/100.000 ³⁹		
<i>Intentos de suicidio que no resultan en muerte (tasa semestral)</i>			
Pacientes que toman tratamiento antidepresivo	93/100.000 ³⁸		
Pacientes sin tratamiento antidepresivo	62/100.000 ^{38,39}		

ADT: antidepresivos tetracíclicos; DES: desvenlafaxina; DUL: duloxetina; EA: evento adverso; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ISRSN: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina; PMH: práctica médica habitual; VEN: venlafaxina.

reciben la dosis indicada de 50 mg y un tercio una dosis de 100 mg).

También se evaluó el efecto sobre los resultados del porcentaje de pacientes que usan ISRSN en terceras líneas de tratamiento (en un 10,9 y un 32,6%) y del porcentaje de pacientes en remisión tras el tratamiento con algunas de las alternativas terapéuticas (variándolo un \pm 20%). Por otro lado, al ser la tasa de abandono debido a los EA el único parámetro diferenciador en cuanto a la eficacia de los tratamientos en segunda línea, se evaluaron los resultados del análisis igualando la tasa de abandono de duloxetina y venlafaxina a la de la desvenlafaxina.

Adicionalmente, ya que el modelo considera la existencia de hasta un 23% de pacientes que cambian su tratamiento a pesar de estar en remisión, se realizó un análisis donde se asumió que este porcentaje sería de un 0%.

Finalmente, se realizó un análisis considerando un coste un 40% menor del tratamiento con duloxetina, que se corresponde con su precio de referencia esperado, una vez pierda la protección de patente.

Resultados

Iniciar el tratamiento de segunda línea con desvenlafaxina en comparación con la práctica médica habitual se asoció

con un porcentaje ligeramente mayor de pacientes en remisión en un año: 32,2 frente a 31,8%, respectivamente. Esto se tradujo en un mayor número de días sin depresión por paciente y año: 109,9 con desvenlafaxina y 108,2 con venlafaxina o duloxetina, lo que se asoció a menores costes directos del tratamiento de la enfermedad (tabla 4). En este sentido, iniciar el tratamiento de segunda línea con desvenlafaxina frente a duloxetina o venlafaxina, según práctica médica habitual, ahorraría 108€ al SNS de promedio por paciente y año, derivados de un menor coste del tratamiento farmacológico y del manejo de la enfermedad (EA, suicidio y seguimiento médico de los pacientes; tabla 4).

Análisis de sensibilidad

Al realizar el análisis por separado (desvenlafaxina frente a duloxetina y desvenlafaxina frente a venlafaxina), el uso de desvenlafaxina (50 mg) ahorraría al SNS, por paciente y año, 180€ frente al uso de duloxetina (65 mg) y 49€ frente al uso de venlafaxina (117 mg).

En el análisis utilizando las dosis recomendadas en la ficha técnica de duloxetina y venlafaxina se mostró un ahorro de 96€ para desvenlafaxina frente a la práctica médica habitual, mientras que al utilizar una dosis de 150 mg de venlafaxina el ahorro fue de 114€, y asumiendo una dosis

Tabla 3 Uso de recursos y costes unitarios para el manejo de la depresión mayor

Fármaco	mg/día ^{27,40}	Coste/mg (€) ⁴¹
Citalopram	40	0,009
Escitalopram	15	0,031
Fluoxetina	20	0,006
Paroxetina	20	0,011
Sertralina	100	0,004
Venlafaxina	117	0,004
Duloxetina	65	0,032
Desvenlafaxina	50 (100 en tercera línea)	0,014
Mirtazapina	45	0,019
Nortriptilina	75	0,003
Bupropion	300	0,004

Recurso	Uso de recursos	Coste unitario (€) ⁴²
<i>Al inicio del tratamiento</i>		
Visita inicial al médico especialista (diagnóstico)	1 ^a	129,55
Panel metabólico básico	1 ^a	78,27
Test de función tiroidea	1 ^a	16,37
Conteo sanguíneo completo	1 ^a	4,2
<i>DM con síntomas</i>		
Visitas sucesivas al médico especialista	16,8/año ¹²	65,56
Visita al médico en el caso de requerir ajuste de dosis	1 ^a	65,56
<i>DM sin síntomas (remisión)</i>		
Visitas sucesivas al médico especialista	11,1/año ¹²	65,56
<i>Depresión sin tratamiento</i>		
Visitas sucesivas al médico especialista	1 (cada 3 meses) ^a	65,56

^a Opinión de expertos.

de 67 mg de desvenlafaxina (la que corresponde a una mezcla de dos tercios de 50 mg y un tercio de 100 mg) fue de 89 €.

Aumentar el porcentaje de pacientes tratados con ISRSN en tercera línea (32,6%) resultaría en un ahorro de desvenlafaxina frente a la práctica clínica de 110 €, y disminuirlo (10,9%) conllevaría un ahorro de 107 €.

Asimismo, los ahorros de desvenlafaxina frente a la práctica médica habitual variarían entre 104 y 113 €, dependiendo de si la tasa de remisión es un 20% menor o mayor que las utilizadas en el análisis principal.

Por otra parte, igualar las tasas de abandono debido a los EA mostró que aun teniendo la misma eficacia, iniciar el tratamiento con desvenlafaxina sería la alternativa más económica para el SNS (-114 €) frente a la práctica clínica. Bajar el porcentaje de pacientes que cambian de tratamiento, aun habiendo obtenido la remisión a 0%, disminuyó este ahorro a 2 €. Finalmente, ante una reducción de un 40% del coste de duloxetina, desvenlafaxina seguiría siendo la alternativa más económica (-81 €).

Discusión

El presente estudio muestra cómo desvenlafaxina en segunda línea de tratamiento frente a los tratamientos utilizados en la práctica médica habitual (una mezcla de venlafaxina y duloxetina) mejora levemente los parámetros

clínicos: remisión al año y días libres de depresión. Esta mejora se debió principalmente a la menor tasa de abandono por EA con desvenlafaxina. Teniendo en cuenta esta pequeña mejora clínica frente a las otras alternativas estudiadas y que los costes directos fueron algo inferiores en el grupo tratado en segunda línea con desvenlafaxina en comparación con el resto de ISRSN, y dadas la coyuntura económica española y las medidas de austeridad aplicadas a la prescripción farmacéutica, estos hallazgos podrían ser tomados en cuenta a la hora de decidir el ISRSN de primera elección en segunda línea para el tratamiento de la DM. Considerando un ahorro medio por paciente con DM tratado con desvenlafaxina frente a los otros ISRSN de 108 € anuales, y teniendo en cuenta la población adulta en España con DM⁴⁴, así como la actual prevalencia por año de la DM⁴, ello podría suponer un alto ahorro potencial para el SNS.

En general, la variabilidad en el manejo de la depresión es alta. En estudios realizados en Atención Primaria la tasa de respuesta (frecuencia de remisión parcial) en los pacientes que recibieron antidepresivos se situó en torno al 60%, observándose un marcado efecto placebo⁴⁵. Como se ha comentado anteriormente, la evidencia clínica muestra cómo la eficacia de los diferentes fármacos incluidos dentro de cada grupo no era significativamente diferente, convirtiendo, por tanto, las diferencias de costes en un factor clave a la hora de decidir un fármaco u otro dentro de cada grupo. Existe poca evidencia publicada sobre

Tabla 4 Costes y resultados en salud de las pautas terapéuticas del modelo para la depresión mayor

Análisis principal			
Costes/resultados	DES-50 mg	PMH (venlafaxina-117 mg/duloxetina-65 mg)	Diferencia
Remisión al año (%)	32,3	31,8	0,5
Días libres de depresión	109,9	108,2	1,7
Coste farmacológico, €	118,86	162,31	-43,45
Coste directo de la enfermedad ^a , €	986,23	1.050,97	-64,75
Coste total, €	1.105,09	1.213,28	-108,19
Análisis de sensibilidad			
Escenario	Diferencia coste total, €		
DES-50 mg vs. venlafaxina-117 mg	-49		
DES-50 mg vs. duloxetina-65 mg	-180		
DES-50 mg vs. PMH (venlafaxina-75 mg/duloxetina-60 mg ^b)	-96		
DES-50 mg vs. PMH (venlafaxina-150 mg/duloxetina-65 mg)	-114		
DES-67 mg vs. PMH	-89		
DES-50 mg vs. PMH (% ISRSN en 3L = 32,6%)	-110		
DES-50 mg vs. PMH (% ISRSN en 3L = 10,9%)	-107		
DES-50 mg vs. PMH (tasa de remisión +20%)	-113		
DES-50 mg vs. PMH (tasa de remisión -20%)	-104		
DES-50 mg vs. PMH (tasa de abandono por EA igual entre los ISRSN)	-114		
DES-50 mg vs. PMH (% cambio de tratamiento dada remisión 0%)	-2		
DES-50 mg vs. PMH (coste duloxetina -40%)	-81		

DES: desvenlafaxina; EA: eventos adversos; ISRSN: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina; PMH: práctica médica habitual.

^a Incluye el coste de los eventos adversos, el coste del suicidio y el coste del manejo de la enfermedad.

^b Según ficha técnica.

evaluaciones económicas de ISRSN. Hasta la fecha, no existe ninguna publicación sobre desvenlafaxina y tan solo hay 2 publicaciones de evaluaciones económicas comparando venlafaxina frente a duloxetina. Ambos estudios muestran las similitudes que existen tanto clínicas como económicas entre los 2 ISRSN, que corroboran los resultados del presente trabajo^{46,47}.

Este estudio presenta las limitaciones propias de la modelización y la utilización de supuestos que permiten simular las consecuencias clínicas y económicas de una determinada enfermedad, utilizando la mejor evidencia disponible. Una de ellas es que el modelo analiza una cohorte hipotética de pacientes y que los datos utilizados para modelizar su evolución reflejan resultados de estudios obtenidos mediante una revisión de la literatura. Asimismo, la selección de estos estudios se ha hecho de tal manera que las características de los pacientes sean similares a las de aquellos incluidos en el ensayo clínico STAR*D, y que sus resultados sean comparables.

Otra limitación es que dado que en el momento en el que se realizó este estudio no existía ninguna publicación sobre comparaciones directas entre los diferentes antidepresivos estudiados en el presente trabajo, se tuvieron que utilizar los datos de eficacia y tolerabilidad de los estudios comparativos con placebo de cada uno de los tratamientos. Para intentar minimizar la incertidumbre alrededor de los *inputs* y, consecuentemente, en los resultados y conclusiones del análisis farmacoeconómico, se validaron con expertos clínicos todos los datos, tanto clínicos como económicos, junto

con las asunciones realizadas. Algunos pacientes con DM podrían precisar una combinación de antidepresivos. Sin embargo, las indicaciones, la elección y la forma de empleo de esas combinaciones son discutibles⁴⁸.

Debido a la dificultad en la modelización de la respuesta al tratamiento de combinaciones de fármacos, en parte debido a la escasa evidencia clínica y en parte a la gran variabilidad del manejo clínico de esta enfermedad, el presente análisis solo evaluó las consecuencias clínicas y económicas de aquellos fármacos empleados en monoterapia.

La depresión es uno de los factores más relacionados con la conducta suicida⁴⁹, siendo esta el resultado de la confluencia de un gran número de situaciones y factores que se combinan entre sí para generar una variedad de situaciones que van desde la simple ideación pasajera hasta el suicidio consumado. Las variables que intervienen en la producción de la conducta suicida son muchas, e incluyen factores biológicos y variables sociodemográficas, psiquiátricas y psicosociales⁵⁰. Por ello, para el presente estudio se hizo necesario calcular el coste de los suicidios fallidos, pero dado que no existe información sobre este particular, se realizó una extrapolación a partir del número medio de días de hospitalización de los pacientes ingresados por envenenamiento o efecto tóxico de fármacos, neurosis depresiva y psicosis⁴³.

Por otro lado, los resultados de los análisis de sensibilidad realizados alrededor de los principales parámetros del modelo confirmaron la superioridad de la desvenlafaxina frente a la práctica clínica habitual y destacaron que aun

teniendo la misma eficacia que las otras alternativas terapéuticas en segunda línea de tratamiento, desvenlafaxina sigue siendo el tratamiento de elección debido, por un lado, a su mejor perfil de seguridad, y por otro, a que su perfil farmacocinético hace necesario un menor seguimiento para el ajuste de dosis^{22,23,51}. A causa de la alta prevalencia de la depresión, al coste que origina su tratamiento, a su papel como uno de los principales factores de riesgo de suicidio y a su impacto en la productividad de las personas, la depresión juega un enorme papel económico no solo en el sistema sanitario, sino también en la sociedad. Por ello es de vital importancia el establecimiento de políticas sanitarias encaminadas al tratamiento de forma eficiente de esta afección para disminuir la carga social que supone.

En conclusión, al poner en contexto las pequeñas diferencias de coste entre los ISRSN en segunda línea de tratamiento tras el fracaso de los ISRS en primera línea con el total de pacientes con DM en España, se consigue un ahorro significativo para el SNS con desvenlafaxina que en momentos de constricción del presupuesto puede ser relevante.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

El modelo económico fue desarrollado por RTI, EE. UU., y fue financiado por Pfizer, Inc. La adaptación del modelo, cuyos resultados se presentan en este trabajo, fue realizada por Oblikue Consulting, S. A., Barcelona, y fue financiado por Pfizer, Inc. Milagrosa Blanca Tamayo y Josep Gascón Barrachina recibieron honorarios por su participación como expertos clínicos en la adaptación española del modelo, pero no han recibido retribución como autores del manuscrito. Javier Rejas Gutiérrez y Beatriz Armada Peláez son empleados de Pfizer S. L. U., afiliada española de Pfizer, Inc.

Bibliografía

- Marcus M, Taghi Yasamy M, van Ommeren M, Chisholm D, Saxena S. Depression. A global public health concern; 2012 [consultado 29 May 2014]. Disponible en: http://www.who.int/mental_health/management/depression/who_paper_depression_wfmh_2012.pdf.
- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1498-504.
- Haro JM, Palacín C, Vilagut G, Martínez M, Bernal M, Luque I, et al. Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeD-España. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:445-51.
- Gabilondo A, Rojas-Farreras S, Vilagut G, Haro JM, Fernández A, Pinto-Meza A, et al. Epidemiology of major depressive episode in a southern European country: Results from the ESEMeD-Spain project. *J Affect Disord*. 2010;120:76-85.
- Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Toward a comprehensive developmental model for major depression in men. *Am J Psychiatry*. 2006;163:115-24.
- Aragonès Benaiges E, Gutiérrez Pérez M, Pino Fortuny M, Lucena Luque C, Cervera Virgili J, Garreta Estrada I. Prevalencia y características de la depresión mayor y la distimia en atención primaria. *Aten Primaria*. 2001;27:623-8.
- Aragonès E, Piñol JL, Labad A, Folch S, Mèlich N. Detection and management of depressive disorders in primary care in Spain. *Int J Psychiatry Med*. 2004;34:331-43.
- Generalitat de Catalunya. Estudio de costes y carga de la depresión en Cataluña (CostDep-2006). Barcelona: Generalitat de Catalunya; 2011 [consultado 29 May 2014]. Disponible en: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home.canal_salut_professionals/recursos/altres.recursos.interes/estudis/13_salut_mental/documents/estudio_costo.version.castellana.pdf.
- Oliva-Moreno J, López-Bastida J, Montejo-González AL, Osuna-Guerrero R, Duque-González B. The socioeconomic costs of mental illness in Spain. *Eur J Health Econ*. 2009;10:361-9.
- Sobocki P, Jönsson J, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ*. 2006;9:87-98.
- Sobocki P, Lekander I, Borgström F, Ström O, Runeson B. The economic burden of depression in Sweden from 1997 to 2005. *Eur Psychiatry*. 2007;22:146-52.
- Sicras-Mainar A, Blanca-Tamayo M, Gutiérrez-Nicuesa L, Salvatella-Pasant J, Navarro-Artieda N. Impacto de la morbilidad, uso de recursos y costes en el mantenimiento de la remisión de la depresión mayor en España: estudio longitudinal de ámbito poblacional. *Gac Sanit*. 2010;24:13-9.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in adults: The treatment and management of depression in adults. NICE clinical guideline 90; 2009 [consultado 29 May 2014]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG90>.
- Fernández Esteban I, Aníño Alba A, Pinar López Ó. Criterios de utilización de antidepresivos en pacientes con depresión mayor. Servicio madrileño de salud (Comunidad de Madrid); 2011 [consultado 29 May 2014]. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?c=CM.Publicaciones.FA&cid=1142667655050&language=es&pagename=ComunidadMadrid%2FEstructura&site=ComunidadMadrid>.
- Lobello KW, Preskorn SH, Guico-Pabia CJ, Jiang Q, Paul J, Nichols AI, et al. Cytochrome P450 2D6 phenotype predicts antidepressant efficacy of venlafaxine: A secondary analysis of 4 studies in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:1482-7.
- Gressier F, Verstuyft C, Hardy P, Becquemont L, Corruble E. Response to CYP2D6 substrate antidepressants is predicted by a CYP2D6 composite phenotype based on genotype and comedication with CYP2D6 inhibitors. *J Neural Transm*. 2015;122:35-42.
- Cardoner N. Desvenlafaxina, un nuevo IRSN para el tratamiento de la depresión mayor: revisión de la literatura. *Psiquiatr Biol*. 2013;20:2-7.
- Fava M, Rush AJ, Trivedi MH, Nierenberg AA, Thase ME, Sackeim HA, et al. Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study. *Psychiatr Clin North Am*. 2003;26:457-94.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1905-17.
- Mar J, Antoñanzas F, Pradas R, Arrospe A. Los modelos de Markov probabilísticos en la evaluación económica de tecnologías sanitarias: una guía práctica. *Gac Sanit*. 2010;24:209-14.

21. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: Implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006;163:28–40.
22. Boyer P, Montgomery S, Lepola U, Germain JM, Brisard C, Ganguly R, et al. Efficacy, safety, and tolerability of fixed-dose desvenlafaxine 50 and 100 mg/day for major depressive disorder in a placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008;23:243–53.
23. Liebowitz MR, Maney AL, Padmanabhan SK, Ganguly R, Tum-mala R, Tourian KA. Efficacy, safety, and tolerability of desvenlafaxine 50 mg/day and 100 mg/day in outpatients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:1877–90.
24. Tourian KA, Padmanabhan SK, Groark J, Brisard C, Farrington D. Desvenlafaxine 50 and 100 mg/d in the treatment of major depressive disorder: An 8-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial and a post hoc pooled analysis of three studies. *Clin Ther*. 2009;31:1405–23.
25. Fava M, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Alpert JE, McGrath PJ, et al. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: A STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1161–72.
26. McGrath PJ, Stewart JW, Quitkin FM, Chen Y, Alpert JE. Predictors of relapse in a prospective study of fluoxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1542–8.
27. FDA U. S. Food and Drug Administration. Fichas técnicas desvenlafaxina, duloxetina, venlafaxina [consultado 29 May 2014]. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>.
28. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, Demitrack MA. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:308–15.
29. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, McNamara RK, Demitrack MA. Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression. *J Psychiatr Res*. 2002;36:383–90.
30. Brannan SK, Mallinckrodt CH, Brown EB, Wohlreich MM, Watkin JG, Schatzberg AF, et al. Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2005;39:43–53.
31. Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: A double-blind clinical trial. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:225–31.
32. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Wiltse C, Mallinckrodt C, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of depression: A double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:389–99.
33. Nierenberg AA, Greist JH, Mallinckrodt CH, Prakash A, Sambunaris A, Tollefson GD. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: Onset of antidepressant action, a non-inferiority study. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:401–16.
34. Perahia DG, Wang F, Mallinckrodt CH, Walker DJ, Detke MJ. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: A placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Psychiatry*. 2006;21:367–78.
35. Rudolph RL, Feiger AD. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression. *J Affect Disord*. 1999;56:171–81.
36. Silverstone PH, Ravindran A. Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. Venlafaxine XR 360 Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:22–8.
37. Thase ME. Efficacy and tolerability of once-daily venlafaxine extended release (XR) in outpatients with major depression. The Venlafaxine XR 209 Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:393–8.
38. Simon GE, Khandker RK, Ichikawa L, Operskalski BH. Recovery from depression predicts lower health services costs. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1226–31.
39. Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: Analysis of FDA reports. *Am J Psychiatr*. 2003;160:790–2.
40. Sicras-Mainar A, Rejas-Gutiérrez J, Blanca-Tamayo M, Navarro-Artieda R, de Lossada-Juste A. Maintenance daily dose of venlafaxine and duloxetine in the monotherapy of patients with major depressive disorder resistant to selective-serotonin-reuptake-inhibitors in routine clinical practice in Spain. *Value Health*. 2014;17:A465.
41. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF) [consultado Nov 2014]. Disponible en: <https://botplusweb.portalafarma.com>.
42. Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios eSalud. Barcelona: Oblikue Consultin, S. L.; 2013 [consultado 29 May 2014]. Disponible en: <http://www.oblikue.com>.
43. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Base de datos sobre hospitalizaciones; 2014 [consultado 29 May 2014]. Disponible en: <http://pestadistico.inteligenciadigestion.mssi.es/publicoSNS/comun/Cubo.aspx?IdNodo=6393#no-back-button>.
44. Instituto Nacional de Estadística 2014 [consultado 29 May 2014]. Disponible en: www.ine.es.
45. Arroll B, Macgillivray S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B, et al. Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: A meta-analysis. *Ann Fam Med*. 2005;3:449–56.
46. Van Baardewijk M, Vis PM, Einarson TR. Cost effectiveness of duloxetine compared with venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1271–9.
47. Benedict Á, Arellano J, de Cock E, Baird J. Economic evaluation of duloxetine versus serotonin selective reuptake inhibitors and venlafaxine XR in treating major depressive disorder in Scotland. *J Affecti Disord*. 2010;120:94–104.
48. Rocha FL, Fuzikawa C, Riera R, Hara C. Combination of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32:278–81.
49. Bernal M, Haro JM, Bernert S, Brugha T, de Graaf R, Bruffaerts R, et al. Risk factors for suicidality in Europe: Results from the ESEMED study. *J Affect Disord*. 2007;101:27–34.
50. Möller HJ. Suicide, suicidality and suicide prevention in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2003;418:73–80.
51. Papakostas GI, Culpepper L, Faryad RS, Musgnung J, Guicopabia C. Efficacy of desvenlafaxine 50 mg compared with placebo in patients with moderate or severe major depressive disorder: A pooled analysis of six randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013;28:312–21.