

Coste-efectividad de drotrecogina alfa (activada) en el tratamiento de la sepsis grave en España

José A. Sacristán^a / Luis Prieto^a / Teresa Huete^a / Antonio Artigas^b / Xavier Badia^c / Christopher Chinn^d / Peter Hudson^e

^aDepartamento de Investigación Clínica, Lilly España.

^bHospital Parc Taulí. Sabadell (Barcelona).

^cHealth Outcomes Research Europe. Barcelona. España.

^dHealth Outcomes Research. Lilly Europa.

^eConsultor independiente. Reino Unido.

Correspondencia: J.A. Sacristán. Departamento de Investigación Clínica, Lilly S.A. Avda. de la Industria, 30. 28108 Alcobendas. Madrid. España.
Correo electrónico: Sacristan_jose@lilly.com

Recibido: 7 de abril de 2003.
Aceptado: 7 de octubre de 2003.

Conflicto de intereses: José A. Sacristán, Luis Prieto, Teresa Huete y Christopher Chinn son empleados de Lilly, compañía farmacéutica que comercializa drotrecogina alfa (activada). Antonio Artigas y Xavier Badia han sido contratados como consultores por Lilly en distintas ocasiones, aunque no han percibido ninguna remuneración por este trabajo. Peter Hudson recibió remuneración de Lilly por participar en este trabajo.

(Cost-effectiveness of drotrecogin alpha [activated] in the treatment of severe sepsis in Spain)

Resumen

Introducción: El ensayo clínico PROWESS ha demostrado que el tratamiento con drotrecogina alfa (activada) en pacientes con sepsis grave se asocia a una reducción del riesgo absoluto de muerte en comparación con el tratamiento estándar. El objetivo del estudio fue evaluar el coste-efectividad de drotrecogina alfa (activada), frente a tratamiento estándar, en el tratamiento de la sepsis grave en España.

Pacientes y métodos: Se elaboró un modelo de análisis de decisión en el que se compararon los costes hasta el alta hospitalaria y la eficacia a largo plazo de drotrecogina alfa (activada) frente a tratamiento estándar de pacientes con sepsis grave en España, desde la perspectiva del financiador de los servicios sanitarios. La mayoría de la información para realizar el modelo se obtuvo del ensayo clínico PROWESS. El análisis basal fue doble: a) para todos los pacientes incluidos en el ensayo clínico PROWESS, y b) para los pacientes con 2 o más fallos orgánicos. Las variables principales de valoración clínica fueron la reducción de la mortalidad hospitalaria y los años de vida ganados (AVG). El coste-efectividad se expresó como coste por AVG. Se realizó un análisis de sensibilidad utilizando tasas de descuento del 3 y el 5% para los AVG y modificando los patrones de atención sanitaria, los costes de la unidad de cuidados intensivos, la esperanza de vida según la comorbilidad inicial y la eficacia terapéutica de drotrecogina alfa (activada).

Resultados: El tratamiento con drotrecogina alfa (activada) se asoció a un descenso del riesgo absoluto de mortalidad hospitalaria del 6,0% ($p = 0,005$) cuando se incluyeron todos los pacientes del estudio PROWESS, y una reducción del 7,3% ($p = 0,005$) cuando sólo se incluyeron los pacientes con 2 o más fracasos orgánicos. El coste-efectividad de drotrecogina alfa (activada) fue de 13.550 euros por AVG respecto a

Abstract

Introduction: The PROWESS clinical trial has shown that treatment with drotrecogin alpha (activated) in patients with severe sepsis is associated with a reduction in the absolute risk of death compared with standard treatment. The aim of the present study was to assess the cost-effectiveness of drotrecogin alpha (activated) versus that of standard care in the treatment of severe sepsis in Spain.

Patients and methods: A decision analysis model was drawn up to compare costs to hospital discharge and the long-term efficacy of drotrecogin alpha (activated) versus those of standard care in the treatment of severe sepsis in Spain from the perspective of the health care payer. Most of the information for creating the model was obtained from the PROWESS clinical trial. A two-fold baseline analysis was performed: a) for all patients included in the PROWESS clinical trial and b) for the patients with two or more organ failures. The major variables for clinical assessment were the reduction in mortality and years of life gained (YLG). Cost-effectiveness was expressed as cost per YLG. A sensitivity analysis was applied using 3% and 5% discount rates for YLG and by modifying the patterns of health care, intensive care unit costs, and life expectancy by initial co-morbidity and therapeutic efficacy of drotrecogin alpha (activated).

Results: Treatment with drotrecogin alpha (activated) was associated with a 6.0% drop in the absolute risk of death ($p = 0.005$) when all of the patients from the PROWESS trial were included and with a 7.3% reduction ($p = 0.005$) when the analysis was restricted to patients with two or more organ failures. The cost-effectiveness of drotrecogin alpha (activated) was euros 13,550 per YLG with respect to standard care after analysing all of the patients and euros 9,800 per YLG in the group of patients with two or more organ failures. In the sensitivity analysis

placebo cuando se analizó el total de pacientes, y de 9.800 euros por AVG en el grupo de pacientes con 2 o más fallos orgánicos. En el análisis de sensibilidad, los resultados oscilaron desde 7.322 a 16.493 euros por AVG. Los factores que más influyeron en los resultados fueron la modificación de la eficacia de drotrecogina alfa (activada), el ajuste de la supervivencia según la comorbilidad inicial y la aplicación de descuento a los AVG.

Conclusiones: El tratamiento con drotrecogina alfa (activada) presenta una relación coste-efectividad favorable en comparación con otras intervenciones sanitarias comúnmente utilizadas en España.

Palabras clave: Sepsis grave. Drotrecogina alfa (activada). Coste-efectividad.

sis, the results ranged from 7,322 to euros 16,493 per YLG. The factors with the greatest impact on the results were the change in the efficacy of drotrecogin alfa (activated), adjustment of survival by initial co-morbidity and the application of discount rates to YLG.

Conclusions: Treatment with drotrecogin alfa (activated) presents a favorable cost-effectiveness ratio compared with other health care interventions commonly used in Spain.

Key words: Severe sepsis. Drotrecogin alfa (activated). Cost effectiveness.

Introducción

La sepsis grave, definida como sepsis que cursa con uno o más fallos orgánicos, es el resultado de una respuesta procoagulante e inflamatoria generalizada del organismo ante la infección^{1,2}. La sepsis grave es la causa del 6 al 15% de los ingresos en las unidades de cuidados intensivos (UCI)^{3,5}, con una mortalidad asociada que oscila entre el 30 y el 50%⁶⁻⁸, y es la primera causa de mortalidad en UCI no coronaria⁷. Se estima que en Europa hay unos 450.000 casos de sepsis grave al año, lo que representaría una mortalidad cercana a los 150.000 pacientes⁷. La sepsis grave también conlleva una importante carga económica, que en España se ha calculado en 345 millones de euros⁹.

La sepsis tiene una patogenia compleja en la que están involucradas la respuesta inflamatoria, la activación de la coagulación y la alteración de la fibrinólisis. La proteína C tiene una función reguladora de la hemostasia. Se convierte en proteína C activada (PCA) en la superficie de las células endoteliales por el complejo formado por trombina y trombomodulina¹⁰. La PCA posee actividad antiinflamatoria, antitrombótica y fibrinolítica¹¹.

La drotrecogina alfa (activada) es la versión recombinante de la PCA humana (rhAPC). Este fármaco, añadido al tratamiento convencional, ha sido recientemente aprobado en Europa para el tratamiento de pacientes adultos con sepsis grave y fracaso multiorgánico. La aprobación se basó en los resultados del ensayo clínico PROWESS¹², en el que se evidenció una reducción del 19,4% del riesgo relativo de muerte y una reducción del 6,1% del riesgo absoluto, a los 28 días del inicio del tratamiento, cuando se analizó a todos los pacientes, y una reducción del 22% del riesgo relativo de muerte y una reducción del riesgo absoluto de muerte del 7,4% a los 28 días del inicio del tratamiento, en los pacientes con 2 o más disfunciones orgánicas¹³.

El objetivo de este trabajo fue evaluar el coste-efectividad de drotrecogina alfa (activada) frente a tratamiento estándar en el tratamiento de la sepsis grave en España, desde la perspectiva del financiador de los servicios sanitarios.

Métodos

Diseño del estudio

Se realizó un modelo de análisis de decisión con el fin de calcular el coste por año de vida ganado (AVG) con drotrecogina alfa (activada) frente a placebo en pacientes con sepsis grave en España, desde la perspectiva del financiador de los servicios sanitarios.

La mayoría de la información para realizar el modelo se obtuvo del ensayo clínico PROWESS. Puesto que en dicho estudio la eficacia se evaluaba a los 28 días, fue necesario realizar varios supuestos para estimar la eficacia a largo plazo. El análisis basal fue doble: a) para todos los pacientes incluidos en el estudio PROWESS, y b) para los pacientes con dos o más fallos orgánicos. Las variables principales de valoración clínica fueron la reducción de la mortalidad en el hospital y los AVG. Los resultados se expresaron como coste por AVG. Se calculó el coste-efectividad incremental de drotrecogina alfa (activada) respecto al tratamiento estándar:

Coste de drotrecogina alfa (activada) – coste de placebo/eficacia de drotrecogina alfa (activada) – eficacia de placebo

Los costes se calcularon en euros, tomando como referencia el año 2001. En el escenario base no se realizó un ajuste temporal de los costes, ya que éstos siempre tienen lugar antes de un año. En un análisis adicional se realizó un ajuste temporal de los AVG.

Datos de eficacia del estudio PROWESS

El ensayo clínico PROWESS es un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo¹². Se trató un total de 1.690 pacientes (840 en el grupo de placebo y 850 en el de drotrecogina alfa [activada]), seleccionados en 11 países, entre ellos España. Además de recibir el tratamiento convencional, los pacientes fueron elegidos aleatoriamente para recibir perfusión intravenosa continua de placebo o de drotrecogina alfa (activada) (24 µg/kg/h) durante un total de 96 h. La variable principal, definida de manera prospectiva en el ensayo PROWESS, fue la muerte por cualquier causa y se evaluó a los 28 días tras el inicio de la perfusión de la medicación del estudio. El estudio se interrumpió después del segundo análisis preliminar de los datos, debido al descenso de la mortalidad en el grupo de drotrecogina alfa (activada) que cumplía la norma predefinida para concluir el estudio¹².

La mortalidad por cualquier causa al cabo de 28 días desde el inicio de la perfusión fue del 30,8% en el grupo placebo y del 24,7% en el grupo experimental ($p = 0,005$). El tratamiento con drotrecogina alfa (activada) se asoció a un descenso del riesgo relativo de muerte del 19,4% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 6,6-30,5) y a una reducción del riesgo absoluto de muerte del 6,1% ($p = 0,005$). El número de pacientes que fue necesario tratar (NNT) para evitar una muerte fue de 16. La incidencia de hemorragia grave fue mayor en el grupo de drotrecogina alfa (activada) que en el de placebo (el 3,5 frente al 2,0%; $p = 0,06$).

Un 75% de los pacientes del estudio PROWESS presentaba inicialmente 2 o más disfunciones orgánicas. En este subgrupo de pacientes, la mortalidad fue del 33,9% en el grupo de placebo, y del 26,5% en el grupo de drotrecogina alfa (activada)¹³. El tratamiento con drotrecogina alfa (activada) se asoció a un descenso del riesgo relativo de muerte del 22% (IC del 95%, 7-34) y a una reducción del riesgo absoluto de muerte del 7,4% ($p = 0,005$). El NNT para evitar una muerte fue de 14. La tasa de hemorragia grave durante los 28 días fue del 2,4% en los pacientes tratados con placebo y del 3,8% en los tratados con drotrecogina alfa (activada) (NS)¹³.

Eficacia a largo plazo

Los años de vida ganados se estimaron a partir de la esperanza de vida de los supervivientes hospitalarios. La disminución del riesgo absoluto de muerte en el hospital al cabo de 28 días fue del 6,0% (el 30,1 frente al 24,1%) en el total de pacientes y del 7,3% (el 33,3 frente al 26,0%) en los pacientes con 2 o más fallos orgánicos. Se supuso que la reducción absoluta de la mortalidad hospitalaria a los 28 días se mantendría des-

pués del día 28, hasta el alta, es decir, sería del 6,0% en el total de los pacientes y del 7,3% en el subgrupo con 2 o más fallos orgánicos.

Los AVG se estimaron a partir de los datos de edad y sexo de los supervivientes hospitalarios, ajustados en función de la esperanza de vida de la población española de esas mismas características¹⁴. Estos datos se ajustaron posteriormente teniendo en cuenta la esperanza de vida de los pacientes con sepsis grave y la comorbilidad. La mortalidad adicional debida a la sepsis grave ha sido descrita en varios trabajos¹⁵⁻¹⁸. Para el presente modelo se utilizó un ajuste conservador, asumiendo que la esperanza de vida restante se reduciría según un factor de 0,51¹⁵. En el análisis basal se aplicó esta reducción a todos los supervivientes. Sin embargo, en el análisis de sensibilidad se aplicó sólo a los pacientes con algún tipo de comorbilidad al inicio del episodio.

Uso de recursos y estimaciones de costes

Los costes incluidos en el estudio fueron los de hospitalización hasta el día 28 o hasta el alta y los de drotrecogina alfa (activada). En el estudio PROWESS, se recogió información de los días que cada paciente permanecía ingresado en la UCI, en una unidad de cuidados intermedios o en una cama de medicina interna o del hospital general, hasta el día 28. También se recogió la dosis exacta de drotrecogina alfa (activada) utilizada para cada paciente. Los datos de hospitalización tras el día 28 se basaron en un subgrupo de pacientes de Estados Unidos del estudio PROWESS¹⁹.

No se incluyeron los costes indirectos ni los ocurridos tras la hospitalización. Se aplicaron los costes unitarios españoles, obtenidos de la base de datos SOLLKOS²⁰. Los valores monetarios, expresados en euros, se actualizaron a valores del año 2001, aplicando el índice español de precios al consumo. Los costes unitarios utilizados fueron los siguientes: día de estancia en UCI (1.058 euros), día de estancia en unidad de cuidados intermedios (600 euros), día de estancia en planta de medicina interna u hospital general (243 euros). El precio aplicado para cada vial de 5 mg de drotrecogina alfa (activada) fue de 237,5 euros.

Durante el período del estudio PROWESS se registró la puntuación TISS (Therapeutic Intervention Scoring System)²¹ y se identificó el tipo de medidas de soporte (vasopresoras, ventiladoras y renales) de los pacientes. Estos datos no fueron utilizados en el presente modelo, ya que no fue posible obtener datos de los costes detallados de una UCI en España. Sin embargo, esta información sirvió para comprobar que los pacientes que fallecían durante la hospitalización presentaban mayores puntuaciones TISS y, por tanto, más utilización de re-

cursos que los supervivientes. Por ello, el coste unitario del día de UCI de los no supervivientes aumentó alrededor de un 30%, hasta 1.358 euros, una cifra en el rango alto de los costes diarios de las UCI de hospitales españoles²⁰.

La utilización de recursos sanitarios se modificó en función del «patrón asistencial» considerado. Se realizaron dos análisis basales: uno de ellos incluía todos los datos de los pacientes del ensayo clínico PROWESS, y el otro, los que presentaban 2 o más fracasos orgánicos.

Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad se realizó en las variables clave del estudio y en las que existía mucha incertidumbre en el escenario base. Se realizó un primer análisis descontando los AVG a una tasa anual del 3 y el 5%. Posteriormente, se realizaron análisis según los siguientes factores: a) patrones de atención sanitaria (datos de estancia de todos los pacientes del ensayo PROWESS o sólo de los pacientes europeos); b) ajuste por comorbilidad (aplicando el factor corrector de 0,51 a todos los pacientes o sólo a los que presentaban comorbilidad al principio del episodio de sepsis); c) reduciendo la eficacia de drotrecogina alfa (activada) un 2,5% (del 7,3 al 4,8%), y d) aumentando los costes de la UCI un 25% (desde el valor inicial estimado de 1.058 hasta 1.322 euros).

Resultados

Análisis basal

En la tabla 1 se muestra la utilización de recursos en los 2 grupos de pacientes incluidos en el análisis basal, para los supervivientes hospitalarios y para los no supervivientes. El incremento del número de supervivientes hospitalarios después del tratamiento con drotrecogina alfa (activada) determinó un ligero aumento de los días de estancia en la UCI, respecto al grupo de pacientes tratados con placebo.

En la tabla 2 se muestran los resultados del análisis basal para todos los pacientes del estudio PROWESS y para los que tenían al menos 2 fallos orgánicos. En el análisis global, el coste incremental de tratar a 100 pacientes con drotrecogina alfa (activada) en vez de con placebo fue 821.600 euros, y dicho tratamiento salvó 6 vidas adicionales o, lo que es lo mismo, 60,66 años de vida (6 vidas multiplicado por una esperanza de vida de 10,11 años). Así, el coste incremental de drotrecogina alfa (activada) respecto a placebo fue de 13.550 euros por AVG adicional en el análisis global. El coste

Tabla 1. Duración de la estancia en la UCI y en el hospital del estudio PROWESS*

	Duración media de la estancia en UCI ± DE	Duración media de la estancia en otras salas ± DE
<i>Todos los pacientes del PROWESS*</i>		
Drotrecogina alfa (activada)		
Supervivientes hospitalarios ^a	12,8 ± 9,3	7,8 ± 7,0
No supervivientes hospitalarios ^b	7,6 ± 6,5	0,5 ± 2,0
Placebo		
Supervivientes hospitalarios ^a	12,6 ± 8,9	8,2 ± 6,8
No supervivientes hospitalarios ^b	7,7 ± 6,5	0,8 ± 3,0
<i>Pacientes del PROWESS con 2 o más fracasos orgánicos*</i>		
Drotrecogina alfa (activada)		
Supervivientes hospitalarios ^a	13,9 ± 9,4	7,8 ± 8,3
No supervivientes hospitalarios ^b	6,8 ± 6,3	0,6 ± 2,2
Placebo		
Supervivientes hospitalarios ^a	13,3 ± 8,9	8,3 ± 6,8
No supervivientes hospitalarios ^b	7,4 ± 6,4	0,8 ± 3,1

^aDiferencias estadísticamente no significativas en la duración de la estancia de los supervivientes entre los dos grupos.

^bDiferencias estadísticamente no significativas en la duración de la estancia de los no supervivientes entre los dos grupos.

*La duración de la estancia fue registrada hasta el día 28 en el estudio PROWESS. UCI: unidad de cuidados intensivos; DE: desviación estándar.

Tabla 2. Coste-efectividad medio e incremental de drotrecogina alfa (activada) frente a placebo en todos los pacientes del estudio PROWESS y en los pacientes con 2 o más fracasos orgánicos

	Drotrecogina alfa (activada)	Placebo	Diferencia
Todos los pacientes del estudio PROWESS			
Coste de 100 pacientes (euros)	2.461.600	1.640.000	821.600
Diferencia asumida en la mortalidad hospitalaria			6,0
AVG = vidas salvadas × 10,11 ^a			60,66
Coste-efectividad incremental (euros por AVG con drotrecogina respecto a placebo)			13.550
Pacientes con 2 o más fracasos orgánicos			
Coste de 100 pacientes (euros)	2.529.900	1.660.300	869.600
Diferencia asumida en la mortalidad hospitalaria			7,3
AVG = vidas salvadas × 12,23 ^b			89,27
Coste-efectividad incremental (euros por AVG con drotrecogina respecto a placebo)			9.800

^{a,b}Los AVG (años de vida ganados) se calculan multiplicando las vidas salvadas al tratar a 100 pacientes por la supervivencia estimada de los pacientes. Por ejemplo, en el caso del análisis de todos los pacientes del PROWESS, la supervivencia media fue de 19,52 años. Al ajustar esta cifra por el factor de Quartín¹⁵ de 0,51, se obtiene una supervivencia de 10,11.

Tabla 3. Análisis de sensibilidad en pacientes con sepsis grave con 2 o más fallos orgánicos

Patrón asistencial	Ajuste por comorbilidad	Reducción eficacia de drotrecogina alfa (activada) en un 2,5%	Aumento de los costes de UCI en un 25%	Coste-efectividad incremental (euros/AVG)
Todos	Si	Si	Si	15.511
	Si	Si	No	14.951
	Si	No	Si	10.167
	Si	No	No	9.800
	No	Si	Si	11.589
	No	Si	No	11.171
	No	No	Si	7.596
	No	No	No	7.322
Europeo	Si	Si	Si	16.493
	Si	Si	No	15.770
	Si	No	Si	10.811
	Si	No	No	10.336
	No	Si	Si	12.323
	No	Si	No	11.783
	No	No	Si	8.077
	No	No	No	7.723

UCI: unidad de cuidados intensivos; AVG: años de vida ganados.

incremental de drotrecogina alfa (activada) respecto a placebo fue de 9.800 euros por AVG adicional en los pacientes con 2 o más fallos orgánicos.

Análisis de sensibilidad

En el grupo de pacientes con 2 o más fallos orgánicos, el coste-efectividad de drotrecogina alfa (activada), descontando los AVG a tasas del 3 y el 5%, fue de 13.009 y 15.686 euros por AVG, respectivamente. En la tabla 3 se incluyen los resultados del análisis de sensibilidad aplicado al grupo con 2 o más fracasos orgánicos. El intervalo de los resultados del análisis oscila entre los 7.322 euros por AVG —al aplicar el patrón asistencial de todos los pacientes del estudio PROWESS, no ajustar la esperanza de vida en los supervivientes sin comorbilidad inicial, no reducir la eficacia de drotrecogina alfa (activada) y utilizar los costes basales diarios de la UCI— y los 16.493 euros por AVG —al aplicar el patrón asistencial de los pacientes europeos, ajustar la esperanza de vida por comorbilidad en todos los supervivientes, reducir la eficacia del fármaco y aumentar los costes de la UCI—.

El ajuste temporal de los AVG, la disminución de la eficacia de drotrecogina alfa (activada) y el ajuste de la esperanza de vida por comorbilidad son los factores que más parecen influir en los resultados. Por el contrario, el patrón asistencial y los costes de la UCI parecen tener una escasa repercusión en los resultados.

Discusión

Drotrecogina alfa (activada) es un fármaco recientemente aprobado en Europa, añadido al cuidado convencional, para el tratamiento de la sepsis grave en pacientes con 2 o más fracasos orgánicos. El coste-efectividad del fármaco en este grupo de pacientes fue de 13.550 euros por AVG adicional en el análisis global, y de 9.800 euros por AVG adicional en los pacientes con 2 o más fallos orgánicos. El análisis de sensibilidad demostró que el coste por AVG es mayor cuando se supone una menor eficacia del fármaco o cuando se hace un ajuste conservador de la supervivencia de los pacientes sin comorbilidad inicial. Ambos supuestos tienden a disminuir la esperanza de vida de los pacientes (denominador del cociente coste-efectividad), e incrementa así el coste por AVG del tratamiento. El descuento de los beneficios al 3 y el 5% también aumenta el coste por AVG.

Una de las principales críticas del uso de modelos económicos es que, a menudo, son excesivamente complejos y no suficientemente transparentes. En el presente trabajo puede comprobarse que la realización de unas pocas operaciones sencillas, utilizando los datos fundamentales del ensayo clínico PROWESS, produce unos resultados muy consistentes con los del modelo. Respecto a los costes, si sólo tuviéramos en cuenta el coste del fármaco, el tratamiento de 100 pacientes con drotrecogina alfa (activada) supondría 766.080 euros (273,5 euros por vial de 5 mg, utilizando la dosis recomendada en pacientes de 70 kg de peso). Por otra parte, el tratamiento de 100 pacientes (con 2 o más fallos orgánicos) salva 7,3 vidas, que se traducirían en 89,27 años al establecer la esperanza de vida de 12,23 años por paciente. Por tanto, el coste de cada AVG sería de 8.581 euros por AVG (766.080 euros/89,27 años), resultado bastante similar a los 9.800 euros por AVG obtenidos con el modelo del estudio. La diferencia se debe al pequeño aumento en los costes de hospitalización en el grupo de drotrecogina alfa (activada), requeridos para tratar a los supervivientes adicionales.

En Alemania se ha utilizado un modelo²² muy similar a éste, con resultados muy parecidos a los de este trabajo. Un análisis realizado en el Reino Unido, que utilizaba una base de datos nacional de UCI, también ha obtenido resultados similares²³. Recientemente, un grupo de investigadores de la Universidad de Alberta, en Canadá, ha publicado un modelo diferente²⁴. Los datos de eficacia también se basaron en el estudio PROWESS, pero para estimar los costes a largo plazo se analizaron los datos a 3 años de una cohorte de pacientes ingresados en la UCI por sepsis grave que recibían cuidados convencionales. Se estratificó a los pacientes según la gravedad de la enfermedad y el

sexo. El coste-efectividad del análisis basal (tratamiento de todos los pacientes con sepsis grave) fue de 27.936 dólares por AVG, y resultó más eficiente el tratamiento de los pacientes graves, con una puntuación en el APACHE II mayor o igual a 25 (19.723 dólares por AVG), y de los pacientes más jóvenes (16.309 dólares por AVG en los pacientes de 40 años). En el análisis basal se realizó un ajuste de los AVG y de los costes a una tasa del 5%, por lo que los resultados no difieren demasiado de los del presente trabajo cuando se aplicó el descuento.

La principal limitación de nuestro estudio es la ausencia de información sobre los efectos de drotrecogina alfa (activada) después de 28 días. Ello ha obligado a realizar suposiciones sobre la supervivencia a largo plazo. En el análisis basal se ha asumido una reducción importante en la esperanza de vida, al ajustar a la baja incluso en pacientes sin comorbilidad al inicio. Además, en el análisis de sensibilidad se han tenido en cuenta los hipotéticos efectos de una disminución de la eficacia del fármaco. Los resultados de la tabla 3 ponen de manifiesto que el coste por AVG no oscila en un rango demasiado amplio. Sin embargo, sólo los resultados a largo plazo del estudio PROWESS informarán sobre la supervivencia después de los primeros 28 días.

En el estudio no se incluyeron los costes indirectos ni los producidos después del alta. La exclusión de los costes indirectos está justificada si se tiene en cuenta que el estudio se ha planteado desde la perspectiva del financiador de los servicios sanitarios, y los costes indirectos no influyen en su presupuesto. Además, el cálculo de los costes indirectos en la sepsis grave no es fácil y existen muy pocos datos al respecto. Uno de los pocos estudios europeos²⁵ que han evaluado los costes indirectos demostró que, en Alemania, los costes directos oscilaban entre 1.130 millones y 2.440 millones de euros, la pérdida de productividad por la morbilidad pasajera supuso de 151 a 326 millones de euros, la pérdida de productividad por morbilidad permanente supuso de 638 a 1.377 millones de euros y la pérdida por muerte prematura, de 3.275 a 7.071 millones de euros. El elemento más cuantioso son los costes indirectos por la pérdida de productividad, en particular por la jubilación anticipada y la muerte prematura. Según este estudio, los costes directos representarían alrededor de un 22% de los costes totales. Si se hubieran incluido los costes indirectos, los resultados hubieran sido incluso más favorables para drotrecogina alfa (activada), ya que la pérdida de productividad hubiera sido menor con el fármaco, debido a la menor mortalidad prematura.

Respecto a los costes a largo plazo, deberían haberse incluido los derivados del episodio de sepsis grave y los de las complicaciones, pero no se disponía de esta información. En un estudio realizado en Estados Unidos se estimaron los costes futuros del tratamiento durante toda la vida, por cualquier motivo, y se ob-

tuvo un coste por AVG de 33.300 dólares con drotrecogina alfa (activada) respecto a placebo²⁶.

La incidencia de hemorragias graves fue numéricamente mayor en el grupo de drotrecogina alfa (activada). Aunque el coste de los efectos adversos no se haya incluido de forma explícita, el modelo sí ha tenido en cuenta la mayor duración de la hospitalización (tanto en UCI como en el hospital general) como consecuencia de cualquier efecto adverso grave. Además, salvo en el caso de que prolongasen la hospitalización, el impacto económico de los efectos adversos sería pequeño en comparación con los costes contemplados en el análisis.

En el estudio PROWESS no se recogió información sobre la calidad de vida de los pacientes. El estudio canadiense mencionado anteriormente²⁴ aplicó un coeficiente de 0,6 para calcular los años de vida ajustados por calidad, basándose en los datos de calidad de vida relacionada con la salud de pacientes ingresados en UCI por síndrome de distrés respiratorio, un año después del alta. Un trabajo reciente²⁷ evaluó mediante el cuestionario EQ-5D el estado de salud de 93 sujetos (de un estudio prospectivo sobre 701 pacientes estadounidenses) con sepsis grave de presunto origen infeccioso. La puntuación media de utilidad fue de 0,69 a los 180 días. Puesto que no contamos con datos de estudios españoles, en nuestro trabajo optamos por no estimar el impacto sobre los años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados. Si se aplicasen los coeficientes anteriores a los resultados de este trabajo, el coste por AVAC sería igual al coste por AVG multiplicado por 1,45 (1/0,69), ya que un AVG se transformaría en 0,69 AVAC. Así pues, el coste-efectividad de 9.800 euros por AVG se transformaría en un coste-efectividad de 14.210 euros por AVAC.

Un elemento que siempre hay que tener en cuenta en los análisis económicos es el de la transferibilidad de los datos de unos países a otros²⁸. En el modelo siempre se utilizaron los datos globales de eficacia del estudio PROWESS (incluidos todos los pacientes o sólo los pacientes con 2 o más fallos orgánicos); sin embargo, puesto que las variaciones regionales en las prácticas clínicas podrían condicionar ciertas diferencias en la utilización de recursos sanitarios, se realizó un análisis de sensibilidad que incluía sólo a los pacientes europeos. Las escasas diferencias entre el resultado de este subgrupo y el análisis indican que los resultados no son muy sensibles a los diferentes patrones asistenciales.

A la vista de los resultados del estudio, la pregunta que se plantearía un financiador es si el tratamiento con drotrecogina alfa (activada) resulta rentable o, dicho de otro modo, si resulta aceptable pagar 9.800 euros por cada año de vida salvado. Para responder a esta pregunta, es preciso utilizar algún tipo de referencia. Con frecuencia, los estudios internacionales, fundamentalmente los realizados en Estados Unidos, con-

Tabla 4. Coste-efectividad de varias intervenciones sanitarias en España

Intervención	Coste-efectividad (euros por AVG)	Referencia
Consejo médico y chicles de nicotina frente a consejo médico (varones, 65-69 años)	4.506	33
Drotrecogina alfa (activada) frente a tratamiento estándar	9.800	
Tratamiento hormonal sustitutivo frente a no tratamiento (mujeres de 50 años)	19.564	34
Captopril en HTA (PAD > 105 mmHg) (varones de 40 a 49 años)	25.545	35
Interferón alfa y ribavirina frente a interferón alfa en hepatitis crónica B leve (pacientes de 60 años)	38.189	36
Lovastatina en hipercolesterolemia (> 300 mg/dl) (varones de 65 a 69 años)	59.255	37
Vacunación neumocócica frente a no vacunación población de 5 a 24 años	69.416	38
Gemfibrocilo en hipercolesterolemia (> 300 mg/dl) tras tratamiento dietético (varones de 65 a 69 años)	94.635	37
Colestipol en hipercolesterolemia (> 300 mg/dl) tras tratamiento dietético (varones de 65 a 69 años)	194.900	37

AVG: años de vida ganados; HTA: hipertensión arterial; PAD: presión arterial diastólica.

sideran que una intervención sanitaria es aceptable si su coste-efectividad es inferior a 50.000 dólares por AVAC²⁹. El National Institute for Clinical Excellence (NICE) del Reino Unido considera financiables las intervenciones cuyo coste-efectividad es inferior a 30.000 libras esterlinas por AVAC³⁰. Finalmente, en Australia, durante los últimos años, el Pharmaceutical Benefit Advisory Committee (PBAC) ha recomendado la financiación de fármacos con un coste-efectividad inferior a 69.000 dólares por AVG³¹. La decisión sobre lo que se considera o no aceptable dependerá de los recursos sanitarios de cada país, y los ejemplos anteriores, por tanto, no pueden ser extrapolados automáticamente a la situación española. En España, una reciente revisión ha puesto de manifiesto que, con la utilización de diferentes criterios, los estudios de coste-efectividad publicados en los últimos 10 años consideraban rentables las intervenciones con un coste inferior a 30.000 euros por AVG³². En la tabla 4 se presentan algunos ejemplos del coste-efectividad de varias intervenciones comúnmente utilizadas en España³³⁻³⁸. Con esa referencia podría concluirse que, según los resultados de este estudio, drotrecogina alfa (activada) podría ser considerada una intervención sanitaria rentable, ya que su coste-efectividad estaría, en todos los casos, por debajo del límite de 30.000 euros por AVG y por debajo del de bastantes intervenciones comúnmente utilizadas en España.

Bibliografía

- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1993;101:1644-55.
- Bone RC, Grdjin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997;112:235-43.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
- Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults: a multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA* 1995;274:968-74.
- Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002;28:28-121.
- Pittet D, Thievent B, Wenzel RP, Li N, Auckenthaler R, Suter PM. Bedside prediction of mortality from bacteremic sepsis: a dynamic analysis of ICU patients. *Am J Resp Crit Care Med* 1996;153:684-93.
- Torrabadella P, Salgado A. Sepsis y shock séptico: encrucijada de la inflamación y la coagulación. *Med Clin (Barc)* 2001;116:782-8.
- Ochagavía A, Vallés J, Rué M, Díaz E, Sabanes ME y Grupo de Estudio de Enfermedades Infecciosas (GTEI) de la SEMICYUC. Epidemiología de los pacientes con bacteriemia comunitaria y shock séptico en la unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva* 2000;24(Supl 1):44P.
- Davies A, Green C, Hutton J, Chinn C. Severe sepsis: a european estimate of the burden of disease in ICU. *Intensive Care Med* 2001;27(Suppl 2):581A.
- Clouse LH, Comp PC. The regulation of hemostasis: the protein C system. *N Engl J Med* 1986;314:1298-304.
- Yan SB, Dhainaut JF. Activated protein C versus protein C in severe sepsis. *Crit Care Med* 2001;29(Suppl 7):69-74.
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, López-Rodríguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *NEJM* 2001;344:699-709.
- Dhainaut J, Laterre P, Basson B, Vincent J. Drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis patients with 2 or more organ dysfunctions. *Intensive Care Med* 2002;28(Suppl 1):307A.
- Tablas de Mortalidad de la Población Española. Anuario Estadístico de España. Madrid: Instituto Nacional de Estadística, 2000.
- Quartin AA, Schein RM, Kett DH, Peduzzi PN. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. *JAMA* 1997;13:1058-63.
- Perl TM, Dvorak L, Hwang T, Wenzel RP. Long-term survival and function after suspected Gram-negative sepsis. *JAMA* 1995;274:338-45.

17. Wright JC, Penderleith L, Ridley SA. Long-term survival after intensive care-subgroup analysis and comparison with the general population. *Br J Anaesth* 2001;87:360P.
 18. Niskanen M, Kari A, Halonen P. Five year survival after intensive care-comparison of 12,180 patients with the general population. *Crit Care Med* 1996;24:1962-7.
 19. Linde-Zwirble WT, Clermont G, Van Hout B, Ball DE, Basson BR, Angus DC. Increased survivorship with drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis: the effect on hospital costs [abstract]. *Crit Care Med* 2001;29(Suppl 12):1A.
 20. Base de Datos de Costes Sanitarios, Soikos, V1.3, 2002.
 21. Miranda DR, De Rijk A, Schaufeli W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items –results from a multicenter study. *Crit Care Med* 1996;24:64-73.
 22. Neilson AR, Schneider H, Chinn C, Clouth J, Burchardi H, and the PROWESS Economic Team. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) for the treatment of severe sepsis in Germany. *Intensive Care Med* 2002;28(Suppl 1):622A.
 23. Davies A, Hutton J, Ridley S, Chinn C, Barber B, and the PROWESS Economic Team. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in treating severe sepsis in the UK. *Intensive Care Med* 2002;28(Suppl 1):623A.
 24. Manns B, Lee M, Doig C, Johnson D and Donaldson C. An economic evaluation of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002;347:993-9.
 25. Schmid A, Burchardi H, Clouth J, Schneider H. Burden of illness imposed by severe sepsis in Germany. *Eur J Health Econ* 2002;3:77-82.
 26. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Ball DE, Basson BR, Ely EW, et al, for the PROWESS Investigators. Cost effectiveness of Drotrecogin alfa (activated) (Xigris™) in severe sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:1-11.
 27. Drabinski A, Williams G, Formica C. Observational Evaluation of Health State Utilities Among a Cohort of Sepsis Patients. *Value in Health* 2001;4:128-9.
 28. Willke RJ, Glick HA, Polsky D, Schulman K. Estimating country specific cost effectiveness from multinational clinical trials. *Health Economics* 1998;7:481-93.
 29. Chapman RH, Stone PW, Sandberg EA, Bell C, Newmann PJ. A comprehensive league table of cost-utility ratios and a sub-table of «panel-worthy» studies. *Med Decis Making* 2000;20:451-67.
 30. Raftery J. NICE: faster access to modern treatments? Analysis of guidance on health technologies. *BMJ* 2001;323:1300-3.
 31. George B, Harris A, Mitchell A. Cost effectiveness analysis and the consistency of decision making: evidence from pharmaceutical reimbursement in Australia 1991-1996. Centre for Health Program Evaluation. Australia, 1999.
 32. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit* 2002;16:334-43.
 33. Plans P, Navas E, Tarín A, Rodríguez N, Galí N, Gayta R, et al. Coste-efectividad de los métodos de cesación tabáquica. *Med Clin (Barc)* 1995;104:49-53.
 34. Rovira J, Trinxet C. Economic evaluation of hormone replacement therapy. En: Cosséry JM, editor. Medical-economics aspects of hormone replacement therapy. Lanks: The Parthenon Publishing Group, 1992; p. 131-63.
 35. Plans-Rubio P. Cost-effectiveness of cardiovascular prevention programs in Spain. *Int J Technol Assess Health Care* 1998;14:320-30.
 36. Buti M, Casado MA, Fosbrook L, Wong JB, Esteban R. Cost-effectiveness therapy for naïve patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000;33:651-8.
 37. Plans P, Rovira J. Estudio coste-efectividad de los tratamientos farmacológicos hipolipemiantes. *Med Clin (Barc)* 1995; 105:327-33.
 38. Plans P, Garrido P, Salleras L. Coste-efectividad de la vacunación neumocócica en Cataluña. *Rev Esp Salud Pub* 1995;69:409-17.
-