



Revisión sistemática de evaluaciones económicas de candesartán frente a losartán para el tratamiento de la hipertensión arterial en Europa

JOSEP M. GALCERAN¹, LUCÍA PÉREZ-CARBONELL², SUSANA ACEITUNO², XAVIER CORTÉS³, IGNASI MARTÍ⁴

¹Fundació Althaia, Servicio de Nefrología, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona. ²Oucomes¹⁰,

Universitat Jaume I, Espai-tec, Castellón de la Plana. ³Departamento Médico, Almirall S.A., Barcelona

⁴Departamento Market Access, Almirall S.A., Barcelona.

Resumen

Objetivos: Identificar estudios de evaluación económica que compararan los tratamientos antihipertensivos de candesartán y losartán en el contexto europeo. Evaluar el coste directo de estos tratamientos desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS) español y estimar el impacto económico que implicaría un mayor uso de candesartán.

Métodos: Revisión sistemática de la literatura (Medline/Pubmed, Web of Science [WOS], SCOPUS, Cochrane Library, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud [IBECS], Centre for Reviews and Dissemination - University of York [CRD]) sobre evaluaciones económicas que comparan los tratamientos candesartán y losartán en el contexto europeo, publicadas en los últimos 20 años. Los costes fueron actualizados a €, 2020. Estimación de los costes directos totales asociados a estos tratamientos desde la perspectiva del SNS. Se introdujeron escenarios alternativos en los que se asumió un incremento hipotético de la cuota de mercado actual de candesartán del 10%, 20% y 30% con respecto a losartán.

Resultados: Se identificaron 6 artículos referidos a evaluaciones económicas de candesartán frente a losartán en tres países europeos (Reino Unido, Suecia e Italia): tres análisis de coste-utilidad, dos análisis de coste-consecuencia y uno de minimización de costes. A excepción de este último, en el resto de las evaluaciones candesartán era más eficaz que losartán en la reducción de la presión arterial (PA); además, candesartán fue dominante en las dos evaluaciones de coste-utilidad suecas y se asociaba a unos menores costes por reducción de la PA que losartán en los estudios de coste-consecuencia. Un aumento de la cuota de mercado actual de candesartán frente a losartán del 10%, 20% y 30% en detrimento de losartán, supondría un ahorro potencial para el SNS español de 3.578.057€, 7.156.115€ y 10.734.172 € respectivamente, a los 2 años.

Conclusiones: La mayor parte de los estudios identificados desde la perspectiva europea indican que candesartán no solo podría conllevar unos beneficios clínicos, sino un ahorro de costes médicos con respecto a losartán. Un mayor uso de candesartán podría suponer un ahorro potencial en costes sanitarios para el SNS español.

Palabras clave: evaluaciones económicas, candesartán, losartán, hipertensión arterial.

Abstract

Objectives: To identify economic evaluation studies that compare candesartan and losartan hypertension treatments in the European context. To evaluate direct costs associated with these treatments from the Spanish National Health System (NHS) perspective and to estimate the economic impact associated with the increased use of candesartan.

Methods: A systematic review of the literature (Medline/Pubmed, Web of Science [WOS], SCOPUS, Cochrane Library, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud [IBECS], Centre for Reviews and Dissemination - University of York [CRD]) on economic evaluations that compared candesartan and losartan treatments in the European context and were published in the last 20 years. Costs were updated to Spanish €, 2020. Total direct cost estimation of candesartan and losartan treatments from the Spanish NHS perspective. Alternative scenarios were introduced assuming a hypothetical increase of the candesartan market shares of 10%, 20% and 30% concerning losartan.

Results: A total of 6 studies about economic evaluation that compare candesartan and losartan from 3 European countries (United Kingdom, Sweden and Italy) were identified: three cost-utility analysis, two cost-consequence analysis and one cost-minimization analysis. With the exception of the latter, all other evaluations showed that candesartan was more effective than losartan in reducing blood pressure; additionally, candesartan was the dominant treatment in two cost-utility analysis, and it was associated with lower costs than losartan per blood pressure reduction in the cost-consequence analysis. An increase of the candesartan' current market share of 10%, 20% and 30% at the expense of losartan, would result in cost savings for the Spanish NHS of 3,578,057€, 7,156,115€ and 10,734,172€ respectively, within two years.

Conclusions: most of the studies identified from the European perspective indicate that candesartan would not only involve clinical benefits but also medical cost savings compared to losartan. Greater use of candesartan would also affect a potential cost saving for the Spanish NHS.

Keywords: economic evaluations, candesartan, losartan, arterial hypertension.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los factores de riesgo cardiovascular (CV) más importantes, por lo que es fundamental que los pacientes reduzcan y mantengan las cifras de presión arterial dentro de los parámetros recomendados (presión arterial sistólica [PAS]/presión arterial diastólica [PAD] menores de 130/80 mmHg)¹. Para lograr este objetivo, junto a la adopción de cambios en el estilo de vida existen varios grupos farmacológicos de antihipertensivos¹; En la primera línea de tratamiento figuran los antagonistas del sistema renina-angiotensina, y, dentro de dicho grupo, entre los más empleados, se encuentran los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) que han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la HTA, así como en la reducción del riesgo CV².

En general, se ha considerado que todos los ARA-II presentan una eficacia similar o “efecto clase”³. Sin embargo, los resultados de eficacia y seguridad muestran diferencias entre los distintos ARA-II cuando se comparan por dosis equivalentes (8 mg candesartán vs. 50 mg losartán)⁴; dos meta-análisis indican que candesartán es más eficaz que losartán en la reducción de la PAS/PAD; este resultado se obtuvo tras estratificar por dosis (alta y baja) y por monoterapia o combinación con hidroclorotiazida^{5,6}. Con respecto al riesgo CV, en la cohorte de Kjeldsen et al. (N = 14.000; losartán [n = 6771] o candesartán [n = 7329])⁷ se observó que los pacientes tratados con candesartán presentaban un menor riesgo de morbilidad y mortalidad por enfermedad CV con respecto a losartán (razón de riesgo o hazard ratio [HR]: 0,86; IC 95%: 0,77-0,96, $p = 0,0062$), con una mediana de seguimiento de 2 años (máximo de 9 años). Candesartán reducía el riesgo CV independientemente del género, la edad, el tratamiento

Autor para correspondencia

Josep M. Galceran
E-mail: jgalceran@althaia.cat



hipertensivo previo, los valores de PA basales o la presencia de diabetes⁸.

Pese a estos resultados, en España, la mayoría de las guías farmacoterapéuticas de las Comunidades Autónomas recomiendan la prescripción de losartán como ARA-II de referencia⁹⁻¹⁶. Esta diferencia podría deberse a criterios económicos, ya que en España, el precio de venta del laboratorio (PVL) para candesartán es 1,2 veces superior al de la dosis equivalente de losartán (coste/dosis de 0,10 para losartán 50 mg vs. 0,12 para candesartán 8 mg en las presentaciones de 28 comprimidos)¹⁷. Sin embargo, en el estudio de costes de Henriksson et al.¹⁸, basado en los datos de la cohorte sueca de Kjeldsen et al.⁷ (2011), la prescripción de candesartán resultaba en una reducción de costes médicos a largo plazo, comparado con losartán (incremento de costes tras 9 años de seguimiento de 955,1€ [IC 95%: 286,4€-1623,8€; € de 2020]). Los pacientes tratados con losartán necesitaron más visitas o contactos con profesionales sanitarios (+15,6%), pruebas de laboratorio (+13,8%) y hospitalizaciones (+13,8%) comparado con el grupo de candesartán, debido a una mayor tasa de eventos CV (676 en el grupo de losartán y 575 en el grupo de candesartán).

Hipótesis y objetivos

Varios estudios realizados en el contexto del sistema de salud sueco apuntan a que candesartán se asocia con beneficios clínicos y un ahorro de costes médicos a largo plazo con respecto a losartán. Para refrendar esta hipótesis se ha realizado una revisión de la literatura con el objetivo de identificar estudios de evaluación económica publicados en los últimos 20 años, que tuvieran como objetivo comparar los tratamientos antihipertensivos candesartán y losartán en el contexto europeo. El objetivo secundario del estudio fue evaluar el coste directo de los tratamientos con candesartán y losartán en España. Para ello se realizó una adaptación del análisis de costes de Henriksson et al.¹⁸ (basado en la cohorte sueca de Kjeldsen et al.⁷) a la perspectiva de los costes directos sanitarios del SNS español. Además, se estimó el impacto económico que implicaría un mayor uso de candesartán con respecto a losartán.

MÉTODOS

Revisión de la literatura

En la revisión sistemática de la literatura científica se incluyeron aquellos estudios económicos publicados en los últimos 20 años, que tuvieran como objetivo comparar los tratamientos antihipertensivos de candesartán y losartán en el contexto europeo. Se siguieron las recomendaciones incluidas en las guías para el desarrollo de revisiones sistemáticas PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) y Cochrane^{19,20}. Se consultaron las bases de datos generales internacionales y nacionales (Medline/Pubmed, *Web of Science* (WOS), SCOPUS, *Cochrane Library* e Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud [IBECS]) así como la base de datos específica de evaluaciones económicas y tecnologías sanitarias, *Centre for Reviews and Dissemination - University of York* (CRD). El periodo de búsqueda consultado fue de abril de 2000 a abril de 2020 para las bases de datos Medline y *Cochrane Library*; mientras que fue de 2000 a 2020 para el resto de las bases de datos (WoS, SCOPUS CDR e IBECS). También se realizó una búsqueda de la literatura gris en las bases de datos *Google advanced search* y *Google Scholar* y se revisaron manualmente otros recursos relacionados con estudios farmacoeconómicos. También se acotó el periodo de búsqueda de 2000 a 2020.

La estrategia de búsqueda se confeccionó mediante la combinación de términos relacionados con la HTA, los tratamientos y las evaluaciones económicas. Los detalles de la búsqueda en las diferentes bases de datos, así como de la literatura gris, se detallan en las Tablas 1 y 2 del anexo. Como criterios de inclusión se consideraron evaluaciones económicas completas (coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio y minimización de costes) así como estudios de coste-consecuencia que evaluaran a losartán y candesartán en pacientes con HTA. La Tabla 3 del anexo muestra los criterios de inclusión de acuerdo con la pregunta PICOS. Todos los costes se expresaron en € de 2020²¹. La calidad de los artículos se determinó mediante la revisión de los 24 puntos esenciales propuestos por el ISPOR, *Consolidated Heal-*

*th Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Checklist*²².

Estudio de costes

Se ha realizado la estimación del coste directo asociado a los tratamientos con candesartán y losartán en pacientes con HTA durante 2 años en España. Este periodo coincidía con la mediana de seguimiento de los estudios observacionales en pacientes suecos⁷ (N = 14.000) y Henriksson et al.¹⁸ de los que se extrajo la estimación de eventos CV, así como los datos de uso de recursos.

Para la realización de este análisis, se estimaron los pacientes con HTA tratados con candesartán y losartán en España²³⁻²⁵ (ver Figura 1 del anexo). Los datos de uso de recursos asociados a dichos pacientes (hospitalizaciones por evento CV, visitas de atención primaria, consulta telefónica a atención primaria, visita a enfermería, consulta telefónica a enfermería y pruebas de laboratorio), así como la estimación de los eventos CV, se obtuvieron de los estudios observacionales suecos^{7,18} y se extrapolaron al contexto español mediante la utilización de costes unitarios, que se obtuvieron de tarifas oficiales españolas (€, 2020)^{17,26} (ver la descripción en las Tablas 4 y 5 del anexo). De acuerdo con estudios poblacionales, tanto los valores de PAS/PAD, como el porcentaje de pacientes en tratamiento para la HTA y pacientes controlados eran similares entre las poblaciones española y sueca^{27,28}. Además, los indicadores recientes de mortalidad y morbilidad por causas CV reflejaban valores semejantes en ambos países²⁹. En cuanto a otros factores de riesgo CV modificables, la prevalencia de hipercolesterolemia ($\geq 5,0$ mmol/l), los niveles medios de colesterol o el IMC eran similares. Aunque la prevalencia de hiperglucemia ($\geq 7,0$ mmol/l) y el porcentaje de fumadores era mayor en España; mientras que Suecia el consumo de alcohol era superior al registrado en España²⁹.

El caso base se ha evaluado a partir de las cuotas de mercado para losartán y candesartán en los dos últimos años; mientras que en los escenarios alternativos se ha introducido un incremento hipotético de la cuota de candesartán del 10%, 20% y 30%. Se realizó además

un análisis de sensibilidad univariante para evaluar las variables que inducían una mayor variación en los costes.

RESULTADOS

Revisión de la literatura

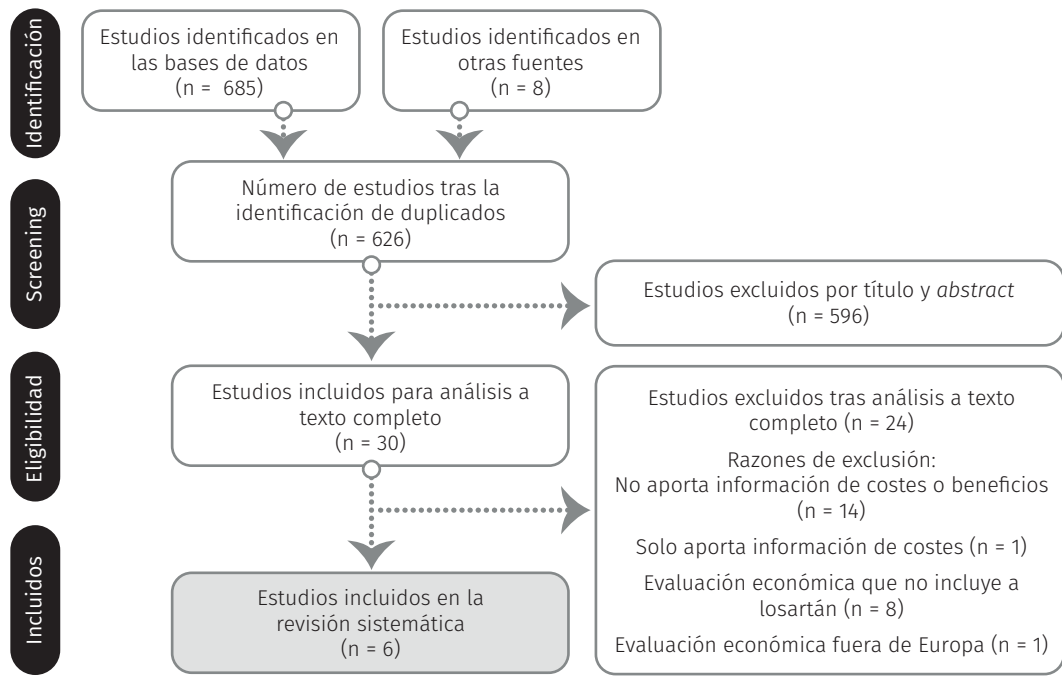
En la búsqueda sistemática se identificaron un total de 693 referencias bibliográficas: 685 en bases de datos y ocho en otras fuentes. Tras la eliminación de duplicados y la revisión por título y *abstract*, se revisó el texto completo de 30 documentos. De ellos, se incluyeron seis estudios que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión de la revisión (Figura 1). Las evaluaciones económicas identificadas se publicaron entre 2007 y 2017. Tres de ellas desde la perspectiva del SNS del Reino Unido³⁰⁻³², dos desde la del sistema de salud sueco^{33,34} y una desde la perspectiva del pagador en Italia³⁵. Tres de los estudios se basaron en análisis de coste-utilidad (resultados de coste por año de vida ajustado por calidad [AVAC])³²⁻³⁴, dos en un análisis de coste-consecuencia^{30,35}, mientras que un último estudio se fundamentaba en un análisis de minimización de costes³¹. En la Tabla 1 se resumen los estudios incluidos. Los artículos seleccionados presentan una calidad heterogénea, que oscilaba entre 8 y 20 puntos, de los 24 posibles de acuerdo con la puntuación CHEERS²². En las evaluaciones de coste-utilidad se describe con detalle tanto la estimación del uso de recursos y costes, así como las asunciones realizadas en cuanto a las variables clínicas³²⁻³⁴. En cuatro estudios se realizó la evaluación de la incertidumbre de los parámetros mediante análisis de sensibilidad³¹⁻³⁴; en dos de ellos, se empleó un análisis de tipo probabilístico^{31,34} (Tabla 6 del anexo). De acuerdo con el tipo de evaluación económica, los resultados son:

- Evaluación de minimización de costes (resultados en costes por paciente)³¹. Uno de los estudios de Reino Unido modelizó los costes de varios ARA-II (entre los que se incluía losartán y candesartán) durante 5 años, bajo la asunción de que todos ellos presentaban una eficacia equivalente en la reducción de la PA. El modelo contemplaba la expiración de las patentes de manera secuencial, de



FIGURA 1

DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA



Fuente: Elaboración propia.

manera que se aplicaba una reducción del coste de un 78% en un periodo de 7 meses tras expirar la patente. En los 5 años de seguimiento, la patente para losartán expiraba en 2009, mientras que para candesartán en 2012. Por lo que, en 5 años, losartán estuvo un periodo de 2,5 años adicionales sin patente sobre candesartán. El tratamiento con losartán se asoció con un menor coste por paciente en comparación con candesartán (la mediana [rango intercuartílico] del coste total por paciente fue de 604,1€ [526,1€-776,0€] para losartán y de 728,2€ [647,0€-914,5€] para candesartán). Por tanto, la mediana del coste de candesartán suponía un 20,5% adicional al coste de losartán, teniendo en cuenta únicamente el coste farmacológico.

- Análisis de coste-consecuencia (costes por reducción en la PA). Dos de los estudios identificados, uno desde la perspectiva de atención primaria del SNS de Reino Unido³⁰ y otro desde la perspectiva del paga-

dor en Italia³⁵ tenían como objetivo evaluar el impacto a nivel económico y clínico en pacientes con HTA. La evaluación de Reino Unido se realizó antes de la pérdida de patente de losartán, y se obtuvo que el cambio de losartán a candesartán implicaba una reducción en los valores de PAS/PAD (de 138,9/78,7 ± 13,2/7,0 a 136,3/76,1 ± 14,7/8,4 mmHg) en un periodo de 8 meses; además, este cambio supuso unos ahorros anuales totales de 16.434,5€ (N =108 pacientes), lo que implicaba un ahorro de 152,2€ por paciente. En el estudio italiano, los tratamientos con candesartán y olmesartán fueron los dos únicos, de entre los ARA-II evaluados (incluido losartán), que lograron una reducción significativa de la PA en los 6 meses de seguimiento (N = 114 pacientes). De ellos, candesartán conllevó menores costes anuales, en comparación con olmesartán, tanto en monoterapia como en combinación (olmesartán vs. candesartán: 4232,6€ ± 1036,1€

TABLA 1

RESUMEN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Estudio (año país)	Tipo de evaluación económica y análisis	Objetivo	Perspectiva, tipo de costes contabilizados	Horizonte temporal, pacientes	Resultados principales (€, 2020)	Análisis de sensibilidad
Usher-Smith et al. ³⁰ , 2007, Reino Unido	Estudio coste-consecuencia (ahorro de costes y resultados clínicos asociados al cambio de tratamiento) Estudio observacional longitudinal	Evaluar el impacto del cambio de tratamiento de losartán a candesartán en los valores PAS/PAD además de en los costes del tratamiento	Perspectiva del SNS de Reino Unido. Coste farmacológico y de administración y el coste asociado con el tiempo de los profesionales sanitarios invertido en el cambio de tratamiento. Costes en £ 2005	Se registraron los valores de PAS/PAD entre 6-8 meses antes y tras el cambio. Los costes se computaron durante un año (2005-2006). N = 98 pacientes con HTA	Tras el cambio a candesartán reducción en los valores medios de PAS/PAD; ahorro neto anual asociado con el cambio de losartán a candesartán de 16.434,5€; ahorro de 152,2€ por paciente.	NA
Belsey et al. ³¹ , 2008, Reino Unido	Análisis de minimización de costes (costes del tratamiento, la eficacia se presuponia equivalente entre los tratamientos) Modelo Markov (microsimulación de montecarlo)	Modelizar los costes durante 5 años del tratamiento antihipertensivo basado en losartán, candesartán, valsartán e irbesartán	Perspectiva del SNS del Reino Unido. Solo se consideraron los costes farmacológicos Costes en £ de 2006	Se registraron los costes del tratamiento durante 5 años. Se consideró la expiración de la patente (en 2009 para losartán, y 2012 para candesartán) Cohorte hipotética de pacientes hipertensos (N = 100.000) mayores de 35 años	La mediana (rango intercuartílico [RIC]) del coste total por paciente a los 5 años fue de 604,1€ (526,1€-776,0€) para losartán y de 728,2€ (647,0€-914,5€) para candesartán.	Análisis de sensibilidad univariante. Análisis probabilístico
Ekman et al. ³³ , 2008, Suecia	Coste-efectividad (coste-utilidad o coste por AVAC) Modelo Markov	Evaluar el coste-efectividad de irbesartán con HCT en comparación con otros ARA-II (losartán, valsartán o candesartán)	Perspectiva del Sistema de salud sueco. Se consideraron los costes del tratamiento hipertensivo y del manejo de los eventos CV Costes en € de 2007	Se modelizó durante el tiempo de vida de los pacientes. Aunque la duración del tratamiento fue de los primeros 5 años	Comparación de baja dosis (candesartán 16 mg vs. losartán mg 50): hombres: 21.509,7€ vs. 21.585,0€; 12,65 vs. 12,64 AVAC; mujeres: 17.652,9€ vs. 17.684,6€; 13,72 vs. 13,71 AVAC. Comparación de alta dosis (candesartán 16 vs. losartán 100): hombres: 21.509,7€ vs. 22.354,0€; 12,65 vs. 12,64 AVAC; mujeres 17.652,9€ vs. 18.453,6€; 13,72 vs. 13,71 AVAC	Análisis de sensibilidad univariante
Grosso et al. ³² , 2011, Reino Unido	Coste-efectividad (coste-utilidad o coste por AVAC) Modelo Markov	Analizar el coste-efectividad de candesartán y losartán (genérico) en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial	Perspectiva del SNS de Reino Unido. Se consideraron los costes directos de adquisición del fármaco y los relacionados con el manejo de eventos CV Costes en £ de 2009	Se modelizaron los resultados clínicos y los costes durante un periodo de 10 años N = 1000 pacientes hipotéticos con hipertensión esencial y con riesgo cardiovascular moderado (PAS basal de 165 mmHg).	Candesartán es más eficaz en la reducción de la PA que losartán (genérico), esta diferencia no fue coste-efectiva desde la perspectiva del SNS de Reino Unido. Umbral coste efectividad para el SNS del Reino Unido: £40.000 (44.558,3€) La ratio de coste utilidad incremental candesartán frente a losartán fue de 50.050,1€ por AVAC para hombres y de 59.935,4€ por AVAC para mujeres (para una reducción de PAS de 3,79 mmHg)	Análisis de sensibilidad univariante
Granström, et al. ³⁴ , 2012, Suecia	Coste-efectividad (coste-utilidad o costes por AVAC) Modelo Markov	Evaluar el coste-efectividad a largo plazo de candesartán versus losartán (genérico) en el tratamiento primario de la hipertensión.	Perspectiva del Sistema de salud de Suecia. Se consideraron los costes del tratamiento, así como los asociados a los eventos CV Coronas suecas de 2011	Se modelizó el tiempo de vida de los pacientes. Aunque la duración del tratamiento fue de los primeros 4 años. N = 5000 pacientes hipotéticos con hipertensión primaria	El tratamiento con candesartán fue dominante, se asoció con una ganancia en AVAC y unos costes directos menores comparado con el genérico de losartán. Hombres: ganancia de 0,057 AVAC con la reducción en costes de aproximadamente 362,2€ Mujeres: 0,053 AVAC ganados con una reducción de costes de aproximadamente 400,5€	Análisis de sensibilidad univariante y probabilístico
Mazza, et al. ³⁵ , 2017, Italia	Estudio coste-consecuencia (costes y beneficios clínicos) Estudio observacional retrospectivo	Evaluar los costes y beneficios clínicos de los ARA-II en el tratamiento de la hipertensión esencial sin complicaciones CV	Perspectiva del pagador en Italia. Solo se consideraron los costes farmacológicos Costes en € de 2016	Los pacientes (N = 114) se siguieron durante 6 meses	El tratamiento con candesartán se asoció con una reducción significativa de la PA, esto no se produjo en losartán. De entre los tratamientos eficaces (candesartán y olmesartán) candesartán se asociaba con menores costes anuales en comparación con olmesartán, tanto en monoterapia como en combinación con HCT (4232,6€ ± 1036,1€ vs. 826,8€ ± 118,1€ en monoterapia y 5285,0€ ± 425,23€ vs. 1461,3€ ± 104,6€ en combinación)	NA

Abreviaturas: ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; AVAC: año de vida ajustado por calidad; HCT: hidroclorotiazida; PAS/PAD: presión arterial sistólica/presión arterial diastólica; SNS: Sistema Nacional de Salud; NA: no aplica.

Fuente: Elaboración propia.



vs. 826,8€ ± 118,1€ en monoterapia y 5285,0€ ± 425,23€ vs. 1461,3€ ± 104,6€ en combinación). El uso de candesartán en lugar de olmesartán, implicaba un ahorro del 80,5% en monoterapia y del 72,4% en combinación.

- Análisis de coste-utilidad (coste por AVAC). Tres de los estudios incluidos, dos desde la perspectiva del Sistema de salud de Suecia^{33,34} y otro desde la perspectiva del SNS de Reino Unido³² tenían como objetivo evaluar el coste-utilidad a largo plazo de candesartán versus el genérico de losartán en el tratamiento primario de la HTA. La evaluación de Reino Unido se basaba en un modelo Markov que computaba tanto los costes directos de adquisición del fármaco como los relacionados con el manejo de eventos CV durante 10 años. Los datos de riesgo CV se estimaron de acuerdo con las ecuaciones de riesgo de Framingham³⁶. Candesartán fue más eficaz que losartán en la reducción de la PA (diferencia de -1,96 mmHg [IC 95%: de -2,40 a -1,51]) para PAD y diferencia de -3,0 mmHg [IC 95% de -3,79 a -2,22] para PAS), sin embargo, los costes por AVAC excedían el límite recomendado en Reino Unido (£40.000 [44.558,3; € de 2020]) y eran de 50.050,1€ por AVAC para hombres y de 59.935,4€ por AVAC para mujeres (para una reducción de la PAS de 3,79 mmHg). Las evaluaciones realizadas en población sueca se basaron igualmente en un modelo Markov pero con un horizonte temporal de la esperanza de vida del paciente. En ambos análisis se consideraron tanto los costes farmacológicos como los derivados del manejo de los eventos CV, además, los datos de riesgo CV se basaron en datos estadísticos y epidemiológicos de registros suecos: en el estudio de Ekman et al.³³ los datos de riesgo CV a largo plazo se ajustaron de acuerdo con los valores de PA del paciente y las funciones de riesgo SCORE³⁷; la evaluación de Granström et al.³⁴ basó los datos de riesgo CV en la cohorte de pacientes de Kjeldsen et al.⁷ (2011) (N = 14.100) y aplicó los cocientes de riesgo tras evento CV a partir del estudio de coste-efectividad de Sigvant et al.³⁸. Como resultado para ambos modelos, candesartán fue dominante frente

a losartán (se asociaba a un menor coste y aportaba un mayor número de AVAC) independientemente del género y de la dosis para losartán (50 mg o 100 mg).

Estudio de costes

Se determinó que en España hay 4.463.883 pacientes tratados con ARA-II, de los cuales, 1.371.392 recibía losartán (69,3%) o candesartán (30,7%). De acuerdo con el estudio de costes basado en uso de recursos y eventos CV en pacientes suecos^{7,18} y extrapolado al contexto español mediante la utilización de los costes unitarios, se obtuvo que el coste asociado a estos pacientes durante 2 años era de 2.312.833.860€. El 71,4% de este coste se atribuyó a los pacientes con losartán. Los costes en visitas médicas y pruebas de laboratorio representaron el 59,7% del total, seguidos de los costes hospitalarios por causa CV (33,1%). El coste total por paciente en dos años de tratamiento fue de 1686€ (1738€ y 1571€/paciente para losartán y candesartán, respectivamente) (Tabla 7 del anexo).

El aumento de cuota de candesartán del 10%, 20% y 30% en detrimento de losartán, supondría un ahorro potencial a 2 años de 3.578.057€, 7.156.115€ y 10.734.172€ para el sistema de salud, lo que implicaba un ahorro del 0,16%, 0,32% y 0,48% del gasto sanitario y equivaldría a un ahorro de 2,6€, 5,2€ y 7,8€ por paciente, respectivamente (Figura 2). Las variables con mayor impacto en los resultados fueron las relacionadas con la consulta de atención primaria para el tratamiento de losartán, seguido de la consulta de enfermería para losartán o las consultas de atención primaria de candesartán (Figura 2 del anexo).

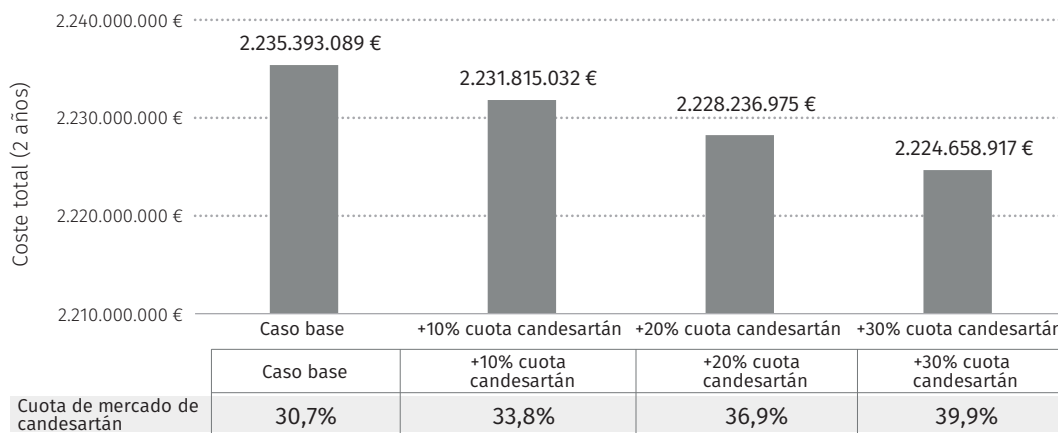
DISCUSIÓN

Los resultados publicados en el contexto de tres países europeos (Reino Unido, Italia y Suecia) indican que candesartán podría no solo conllevar unos beneficios clínicos, sino un ahorro de costes médicos con respecto a losartán.

Los resultados difieren sustancialmente según el tipo de evaluación y la perspectiva desde la cual se realiza la evaluación económica, lo que condiciona el tipo de costes y resultados a considerar. Desde la perspectiva del SNS de

FIGURA 2

COSTE TOTAL ASOCIADO CON EL CASO BASE (CUOTAS DE MERCADO ACTUALES) Y CON UN AUMENTO EN LA CUOTA DE CANDESARTÁN DEL 10%, 20% Y DEL 30%



Fuente: Elaboración propia.

Reino Unido, las evaluaciones indican que candesartán es más eficaz en el tratamiento de la HTA, aunque no se ha logrado demostrar sus beneficios económicos en todos los estudios: en el análisis de coste-consecuencia³⁰, se observó que el cambio de tratamiento de losartán a candesartán para el tratamiento de la HTA en atención primaria supuso una reducción en los valores de la PAS y la PAD en pocos meses, además de un importante ahorro en los costes farmacológicos anuales, este estudio se realizó antes de la pérdida de la patente de losartán. Sin embargo, en el estudio de minimización de costes de Belsey et al.³¹ se obtuvo que el coste farmacológico de losartán era menor que candesartán en un periodo de 5 años. En esta evaluación se asumió que la eficacia de ambos tratamientos para la HTA era equivalente, lo que contradice los resultados clínicos publicados^{5,6}. Además, el brazo de tratamiento con losartán se benefició de una reducción de costes por pérdida de patente durante un periodo mayor que candesartán. Finalmente, el estudio de coste-utilidad consideró que candesartán no era una alternativa coste-efectiva con respecto a losartán (genérico) pese a que éste era más efectivo en el tratamiento de la hipertensión.

Desde la perspectiva del sistema de salud sueco, las evaluaciones identificadas indican

que candesartán no solo es más eficaz en el tratamiento de la HTA que losartán, sino que este se asocia con una reducción del riesgo CV que supone un ahorro de costes médicos a largo plazo^{33,34}. En ambos estudios se modelizó a una cohorte de pacientes con HTA con un horizonte de la vida del paciente y se consideraron tanto los costes farmacológicos como los derivados del manejo de eventos CV. Como resultado, y pese a que el precio de candesartán era mayor en la mayoría de los supuestos, candesartán se asoció con un ahorro de costes y un aumento de beneficios clínicos en el tratamiento a largo plazo de la HTA. En el modelo de Granström et al.³⁴ los resultados se explicaron por una menor incidencia de ictus e insuficiencia cardiaca en el grupo de candesartán, en comparación con losartán.

Desde la perspectiva italiana, solo se dispone de un estudio piloto de coste-consecuencia en el que se demostró que candesartán fue más eficaz en el tratamiento de la HTA y, además, conllevó costes farmacológicos menores que sus competidores³⁵. En esta evaluación se recogieron de manera retrospectiva datos de reducción de PA y de costes farmacológicos de los ARA-II comercializados en Italia. Los autores apelan a la necesidad de confirmar estos datos en futuros estudios prospectivos y con un mayor número de pacientes.



La diferencia de resultados entre el estudio de coste-efectividad en Reino Unido³² en el cual candesartán no era una alternativa coste-efectiva con respecto a losartán (genérico) y en las evaluaciones de coste-efectividad suecas^{33,34} donde candesartán era la opción dominante frente a losartán en la mayoría de supuestos, se podría explicar por las diferentes características de los modelos y los *inputs* empleados. Por un lado, los modelos suecos, incluían más estados de salud que el modelo de Reino Unido, lo que implica que consideraban las consecuencias clínicas y los costes del manejo de más eventos CV. Por otro lado, a diferencia del estudio de Grosso et al.³², los modelos suecos, modelizaban durante toda la vida de los pacientes. Aunque para el caso base, consideraban 4³⁴ y 5 años³³ de tratamiento. Pese a ello, en el análisis de sensibilidad de Granström et al.³⁴, candesartán fue la estrategia dominante independientemente de la duración del tratamiento (de 1 a 12 años). Otra de las diferencias para tener en cuenta fueron los costes de adquisición para candesartán y losartán en los diferentes estudios. Mientras que en la evaluación de Grosso et al.³², se consideró el precio del genérico de losartán durante todo el modelo (losartán: 7,21€; 100mg vs. candesartán: 18,0€; 32mg), por lo que no se tuvo en cuenta la pérdida de patente de candesartán en los años siguientes; en el modelo sueco de Granström et al.³⁴, para el primer año se consideró el precio del genérico de losartán frente al precio de venta de candesartán (19,9€ para losartán y de 207,5€ para candesartán), si bien en los años siguientes se tuvo en cuenta la pérdida de patente de candesartán (a partir de 2012). Por último, cabe destacar que la evaluación de Granström et al.³⁴ fue la única que se basó en datos epidemiológicos y de riesgo cardiovascular extraídos de un mismo registro de vida real de pacientes con HTA. En el momento de la realización de la presente revisión sistemática, no se identificó ninguna evaluación económica que comparara candesartán con losartán desde la perspectiva del SNS español. Por esta razón se realizó un análisis de costes directos asociados con estos tratamientos, además del impacto económico que supondría un mayor uso de candesartán en 2 años de tratamiento (periodo 2018-2020).

Para ello, se asumieron los datos de los estudios observacionales suecos de Kjeldsen et al.⁷ (N = 14,000) y del subanálisis de Henriksson et al.¹⁸ en HTA. En esta evaluación se observó cómo, a mayor incremento de la cuota de mercado actual de candesartán frente a losartán, mayor sería el ahorro de costes directos para el SNS español. Este ahorro de costes derivaba de la reducción del riesgo de eventos CV del 14,4% en el grupo de candesartán con respecto a losartán (HR: 0,86; IC 95%: 0,77-0,96, $p = 0,0062$), con una mediana de seguimiento de 2 años (máximo 9 años) en el estudio de Kjeldsen et al.⁷ (N = 14.000). Esta reducción conllevó, a su vez, una disminución en el uso de recursos y costes hospitalarios, asociados a visitas médicas y a pruebas de laboratorio. Por tanto, una reducción en el riesgo CV, aunque sea modesta, tiene un alto impacto en los costes sanitarios a medio y largo plazo. En un análisis de modelización de Reino Unido, se comprobó como una reducción del riesgo CV de tan solo un 1% en un año, resultaba en unos ahorros en los costes sanitarios de, al menos, 34 millones de €³⁹. A este respecto, muchas publicaciones ponen de relieve que un mejor control de la hipertensión, pese a darse a costa de un mayor gasto farmacológico, previene eventos y muertes por causa CV y, por tanto, es una estrategia coste-efectiva⁴⁰⁻⁴².

En línea con estos resultados, el análisis de impacto presupuestario realizado desde la perspectiva del Instituto Mexicano de la Seguridad Social⁴³, empleaba igualmente los datos de uso de recursos y eventos a partir de la cohorte sueca. Este estudio mostró que el coste anual del tratamiento por paciente (que sufría eventos CV) era inferior para candesartán que para losartán (427,1€ para candesartán en combinación con hidroclorotiazida vs. 551,2€ para losartán en combinación con hidroclorotiazida). Teniendo en cuenta esta diferencia en el coste, los ahorros anuales para la seguridad social mejicana ascendían a 1.310 millones de €.

También fuera del contexto europeo, el estudio de Anderson et al.⁴⁴ evaluó el coste-efectividad de candesartán, losartán, valsartán e irbesartán en el tratamiento de la HTA en Sudáfrica desde la perspectiva del pagador en el sector privado. Para esta evaluación se empleó la PAD

en reposo como medida de eficacia y solo se consideraron los costes farmacológicos. Como resultado, se obtuvo que candesartán era el tratamiento más coste-efectivo (reducción de 4,48 mmHg/34,6€), seguido de losartán (reducción de 3,77 mmHg/34,6€), irbesartán (reducción de 3,37 mmHg/34,6€) y valsartán (reducción de 3,04 mmHg/34,6€). Se estimó que el tratamiento de candesartán supondría un ahorro de 1,7 millones por cada 100.000 pacientes.

Limitaciones

Este trabajo presenta las limitaciones inherentes a las revisiones de la literatura, ya que, por un lado, no se ha realizado una búsqueda en todas las bases de datos existentes y, por otro, se ha limitado a los estudios en inglés y español, lo que podría resultar en la omisión de estudios relevantes publicados en otras fuentes u otros idiomas. Además, los estudios identificados presentan una metodología muy heterogénea, por lo que es difícil extraer conclusiones generalizables a distintas poblaciones y desde la perspectiva de distintos sistemas de salud.

En cuanto al estudio de costes, la falta de estudios españoles que evalúen y comparen la eficacia y el uso de recursos y costes asociados a los tratamientos de candesartán y losartán, hizo necesario el uso de datos referentes a Suecia, lo que podría introducir sesgos en los resultados. Pese a las diferencias entre las poblaciones, en estudios previos se ha observado que tanto la prevalencia de la HTA, el perfil de los pacientes hipertensos, así como el nivel de control de la HTA o la mortalidad y morbilidad por enfermedad cardiovascular son similares entre ambos países²⁷⁻²⁹. En cuanto a otros factores de riesgo CV modificables, la prevalencia de hipercolesterolemia o el IMC eran similares entre las poblaciones. Aunque la prevalencia de hiperglucemia y el porcentaje de fumadores era mayor en España; mientras que Suecia el consumo de alcohol era superior al registrado en España²⁹. Por todo ello, y a pesar de algunas diferencias en cuanto a las características de los pacientes o el sistema sanitario entre los dos países, los cálculos efectuados proporcionan una aproximación sobre el coste directo de estos tratamientos en España, que podría servir

de guía para la toma de decisiones en la práctica clínica habitual.

CONCLUSIONES

La mayor parte de los estudios publicados en Europa indican que candesartán, pese a implicar un mayor coste farmacológico, podría conllevar un ahorro de costes médicos con respecto a losartán. Este ahorro se debería a una mayor eficacia en la prevención de eventos cardiovasculares a medio y largo plazo, y, por tanto, a un menor uso de recursos y costes sanitarios asociados con estos eventos.

Un mayor uso de candesartán en comparación con losartán podría suponer un ahorro potencial en costes sanitarios para el SNS español de hasta 10.734.172 € con un aumento de la cuota del candesartán de un 30% en detrimento de losartán. Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de llevar a cabo estudios farmacoeconómicos que tengan en cuenta el coste derivado de las patologías y no solo del tratamiento. De esta manera, las recomendaciones de las administraciones, a menudo basadas en la prescripción de la molécula más económica, pueden resultar en un incremento de costes a medio y largo plazo para el SNS. ■

Conflicto de intereses

Xavier Cortés e Ignasi Martí trabajan para Almirall, promotor del estudio. Susana Aceituno y Lucía Pérez-Carbonell trabajan para una entidad de investigación independiente, y han recibido honorarios por su contribución al desarrollo del proyecto y la redacción del manuscrito. Josep M. Galceran ha recibido retribución por la contribución al desarrollo del proyecto y la redacción del manuscrito. Los autores afirman que los resultados de la investigación descritos en este manuscrito, así como su interpretación, son resultado de la libre expresión de opiniones y que no existen conflictos para obtener o divulgar tales resultados.

Financiación

El presente trabajo ha sido financiado por Almirall S.A.



REFERENCIAS

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension*. 2018;36(10):1953-2041.
2. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* (London, England). 2000;355(9204):637-645.
3. Conlin PR, Spence JD, Williams B, et al. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy? *Am J Hypertens*. 2000;13(4 Pt 1):418-426.
4. Equivalencia de dosis ARA-II. Disponible en: https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/health-drug-coverage/pharmacare/rdp_decisiontree_arbs.pdf. Accedido en 2020. .
5. Meredith PA, Murray LS, McInnes GT. Comparison of the efficacy of candesartan and losartan: a meta-analysis of trials in the treatment of hypertension. *Journal of human hypertension*. 2010;24(8):525-531.
6. Zhenfeng Z, Huilan S, Junya J, Dong L, Shan L. A systematic review and meta-analysis of candesartan and losartan in the management of essential hypertension. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS*. 2011;12(3):365-374.
7. Kjeldsen SE, Stalhammar J, Hasvold P, Bodegard J, Olsson U, Russell D. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension. *Journal of human hypertension*. 2010;24(4):263-273.
8. Russell D, Stalhammar J, Bodegard J, Hasvold P, Thuresson M, Kjeldsen SE. Cardiovascular events in subgroups of patients during primary treatment of hypertension with candesartan or losartan. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2011;13(3):189-197.
9. Guía farmacoterapéutica de referencia para la prescripción en receta: Sistema Sanitario Público de Andalucía 2016. Disponible en: <http://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/publicaciones/listadodeterminado.asp?idp=666>. Accedido en 2020.
10. Guía Farmacoterapéutica del Hospital Obispo Polanco de Teruel. 2013. Disponible en: http://www.opolanco.es/documentos/documentos-asistenciales/GFT2012_HOP.pdf. Accedido en 2020.
11. Guía Farmacoterapéutica unificada para hospitales del Servicio de Salud del Principado de Asturias. Disponible en: <https://www.astursalud.es/documents/31867/0/Gu%C3%ADa+Farmacoterap%C3%A9utica+Unificada+20190208.pdf/39fd-0ba8-d9fe-7112-19da-0a86aaf5e259>. Accedido en 2020.
12. Guía Farmacoterapéutica sociosanitaria 2016. Disponible en: <http://www.inclusio.gva.es/documents/610693/163486930/Gu%C3%ADa+Farmacoterap%C3%A9utica+Sociosanitaria+2016/68983151-1238-4090-82ff-2951655b95ee>. Accedido en 2020.
13. Guía farmacoterapéutica del SESCAM, 2018. Disponible en: <https://sanidad.castillalamancha.es/profesionales/farmacia/Gu%C3%ADa%20Farmacoterape%C3%BAtica>. Accedido en 2020.
14. Guía Farmacoterapéutica del Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Disponible en: <http://www.areasaludbadajoz.com/index.php/farmacia/formulario-farmacia>. Accedido en 2020.
15. Plan de uso racional del medicamento 2017-2019. Disponible en: <https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/E5EA6AB0-D17C-4BEF-BAEE-E83B77C7C53F/410194/URM2017.PDF>. Accedido en 2020.
16. Guía farmacoterapéutica para los pacientes geriátricos, 2012. Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_pub/adjuntos/guia_pacientes_geriatricos.pdf. Accedido en 2020.
17. Bot Plus Web. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/inicio/botplus20/Paginas/BotPLUS-2-0.aspx>. Accedido en 2020.
18. Henriksson M, Russell D, Bodegard J, et al. Health-care costs of losartan and candesartan in the primary treatment of hypertension. *Journal of human hypertension*. 2011;25(2):130-136.
19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*. 2009;6(7):e1000097.
20. Higgins J, Green S. *Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones*. 2011;1-639. 2011.
21. CCEMG - EPPi-Centre Cost Converter. Disponible en: <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx>. Accedido en 2020.
22. Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *International journal of technology assessment in health care*. 2013;29(2):117-122.

23. Instituto Nacional de Estadística - INE. Demografía y población. Cifras de población y Censos demográficos. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=9681>. Accedido en 2020.
24. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, et al. Prevalence, Diagnosis, Treatment, and Control of Hypertension in Spain. Results of the Di@bet.es Study. *Revista española de cardiología (English ed)*. 2016;69(6):572-578.
25. Almirall Data on File.
26. Gisbert, R y Brosa, M. Base de datos de costes sanitarios y ratios coste-efectividad españoles: eSalud. Barcelona: Oblikue Consulting, S.L; 2007 [última actualización: 2018. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>. 2020].
27. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *Jama*. 2003;289(18):2363-2369.
28. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2004;43(1):10-17.
29. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 edition. Disponible en: [file:///C:/Users/lperez/Downloads/European%20cardiovascular%20disease%20statistics%202017%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/lperez/Downloads/European%20cardiovascular%20disease%20statistics%202017%20(2).pdf). Accedido en 2020.
30. Usher-Smith JA, Ramsbottom T, Pearmain H, Kirby M. Evaluation of the cost savings and clinical outcomes of switching patients from atorvastatin to simvastatin and losartan to candesartan in a Primary Care setting. *International journal of clinical practice*. 2007;61(1):15-23.
31. Belsey JD. Switch strategies in the management of hypertension: a cost minimisation analysis of angiotensin receptor blocker based regimen. *Current medical research and opinion*. 2008;24(2):581-589.
32. Grosso AM, Bodalia PN, Macallister RJ, Hingorani AD, Moon JC, Scott MA. Comparative clinical- and cost-effectiveness of candesartan and losartan in the management of hypertension and heart failure: a systematic review, meta- and cost-utility analysis. *International journal of clinical practice*. 2011;65(3):253-263.
33. Ekman M, Bienfait-Beuzon C, Jackson J. Cost-effectiveness of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with hypertension: an economic evaluation for Sweden. *Journal of human hypertension*. 2008;22(12):845-855.
34. Granström O, Levin L, Henriksson M. Cost-effectiveness of candesartan versus losartan in the primary preventive treatment of hypertension. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2012;4(1):313-322.
35. Mazza A, Sacco AP, Townsend DM, et al. Cost-benefit effectiveness of angiotensin-II receptor blockers in patients with uncomplicated hypertension: A comparative analysis. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2017;90:665-669.
36. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(3):312-318.
37. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European heart journal*. 2003;24(11):987-1003.
38. Sigvant B, Henriksson M, Lundin F, Wahlberg E. Asymptomatic peripheral arterial disease: is pharmacological prevention of cardiovascular risk cost-effective? *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2011;18(2):254-261.
39. Barton P, Andronis L, Briggs A, McPherson K, Capewell S. Effectiveness and cost effectiveness of cardiovascular disease prevention in whole populations: modelling study. *Bmj*. 2011;343:d4044.
40. Moise N, Huang C, Rodgers A, et al. Comparative Cost-Effectiveness of Conservative or Intensive Blood Pressure Treatment Guidelines in Adults Aged 35-74 Years: The Cardiovascular Disease Policy Model. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2016;68(1):88-96.
41. Moran AE, Odden MC, Thanataveerat A, et al. Cost-effectiveness of hypertension therapy according to 2014 guidelines. *N Engl J Med*. 2015;372(5):447-455.
42. Richman IB, Fairley M, Jørgensen ME, Schuler A, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. Cost-effectiveness of Intensive Blood Pressure Management. *JAMA Cardiol*. 2016;1(8):872-879.
43. Anaya P, López RJ, Polanco AC. Budget impact analysis of primary treatment of hypertension with candesartan/hydrochlorothiazide or losartan/hydrochlorothiazide in the mexican social security institute. *Value in Health*. 2010;13(7):A346-A347.
44. Anderson AN, Wessels F, Moodley I, Kropman K. AT1 receptor blockers--cost-effectiveness within the South African context. *S Afr Med J*. 2000;90(5):494-498.

TABLA 1

TÉRMINOS EMPLEADOS EN LAS BASES DE DATOS

Pacientes	Intervenciones	Resultados económicos (outcomes)
Hypertension [Mesh] Hypertension "Heart Failure" [Mesh] "Heart Failure" "chronic heart failure" "Cardiac Failure" "Heart Decompensation" Dyspnea [Mesh] Dyspnea "reduced cardiac output"	Candesartán Losartán	Economics [Mesh] Economic* "Economics, Pharmaceutical" [Mesh] "Economic evaluation" "Drug Costs" [Mesh] "Drug Cost*" "Hospital Costs" [Mesh] "Hospital Cost*" "Direct Service Costs" [Mesh] "Direct Service Costs" "Health Care Costs" [Mesh] "Health Care Cost*" "Cost-Benefit Analysis" [Mesh] "Cost-Benefit Analysis" "Cost Savings" [Mesh] "Cost Savings" "Cost of Illness" [Mesh] "Cost of Illness" "Costs and Cost Analysis" [Mesh] "Cost analysis" price pricing pharmacoeconomic* "Health Resources" [Mesh] "resources use" "resources utilization" "Cost effectiveness analysis" "Cost-utility analysis" "Cost minimization analysis" "Cost benefit analysis" [Mesh] "Cost benefit analysis"

TABLA 2

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EMPLEADA POR BASE DE DATOS Y LITERATURA GRIS

Base de datos	Período de búsqueda	Idioma	Tipo de publicación	Estrategia de búsqueda
MEDLINE/Cochrane	04/2000-04/2020	Inglés/español	-	(Hypertension [Mesh] OR Hypertension OR "Heart Failure" [Mesh] OR "Heart Failure" OR "chronic heart failure" OR "Cardiac Failure" OR "Heart Decompensation" OR Dyspnea [Mesh] OR Dyspnea OR "reduced cardiac output") AND candesartan AND losartan AND (Economics [Mesh] OR Economic* OR "Economics, Pharmaceutical" [Mesh] OR "Economic evaluation" OR "Drug Costs" [Mesh] OR "Drug Cost*" OR "Hospital Costs" [Mesh] OR "Hospital Cost*" OR "Direct Service Costs" [Mesh] OR "Direct Service Costs" OR "Health Care Costs" [Mesh] OR "Health Care Cost*" OR "Cost-Benefit Analysis" [Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Savings" [Mesh] OR "Cost Savings" OR "Cost of Illness" [Mesh] OR "Cost of Illness" OR "Costs and Cost Analysis" [Mesh] OR "Cost analysis" OR price OR pricing OR pharmacoeconomic* OR "Health Resources" [Mesh] OR "resources use" OR "resources utilization" OR "Cost effectiveness analysis" OR "Cost-utility analysis" OR "Cost minimization analysis" OR "Cost benefit analysis" [Mesh] OR "Cost benefit analysis")
WoS/SCOPUS	2000-2020	Inglés/español	Artículo, revisión, comunicación a congreso Temática (solo SCOPUS): medicina Región: países europeos	(Hypertension OR "Heart Failure" OR "chronic heart failure" OR "Cardiac Failure" OR "Heart Decompensation" OR Dyspnea OR "reduced cardiac output") AND candesartan AND losartan AND (Economic* OR "Economic evaluation" OR "Drug Cost*" OR "Hospital Cost*" OR "Direct Service Costs" OR "Health Care Cost*" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Savings" OR "Cost of Illness" OR "Cost analysis" OR price OR pricing OR pharmacoeconomic* OR "resources use" OR "resources utilization" OR "Cost effectiveness analysis" OR "Cost-utility analysis" OR "Cost minimization analysis" OR "Cost benefit analysis")
CDR/IBECS	2000-2020	-	-	(Hypertension AND candesartan AND losartan)

Fuentes de la literatura gris

Centre for Health Economics (CHE), Cost-Effectiveness Analysis Registry (CEA), International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), International Health Economics Association (iHEA), Nacional Institute for Clinical Excellence (NICE), Asociación de Economía de la Salud (AES) y Agencia Española de Evaluación de Tecnología Sanitaria (AETS)

Abreviaturas: **CRD**: Centre for Reviews and Dissemination; **IBECS**: Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud; **WoS**: Web of Science.

TABLA 3

CRITERIOS DE SELECCIÓN DEFINIDOS POR PICOS

Población	Pacientes con hipertensión
Intervención	Candesartán
Comparador	Losartán
Outomes (Resultados económicos)	Resultados económicos: procedentes de evaluaciones económicas completas o estudios coste-consecuencia
Study design (Tipos de estudios)	Artículos originales, revisiones o metaanálisis y comunicaciones a congresos que tengan el objetivo de comparar los tratamientos antihipertensivos candesartán y losartán en términos de eficiencia (costes y efectos sobre la salud).

Pregunta:

¿En pacientes con hipertensión el tratamiento con candesartán es superior en términos de eficiencia (costes y efectos sobre la salud) con respecto a losartán?

FIGURA 1

ESTIMACIÓN DE LA POBLACIÓN DIANA EN ESPAÑA

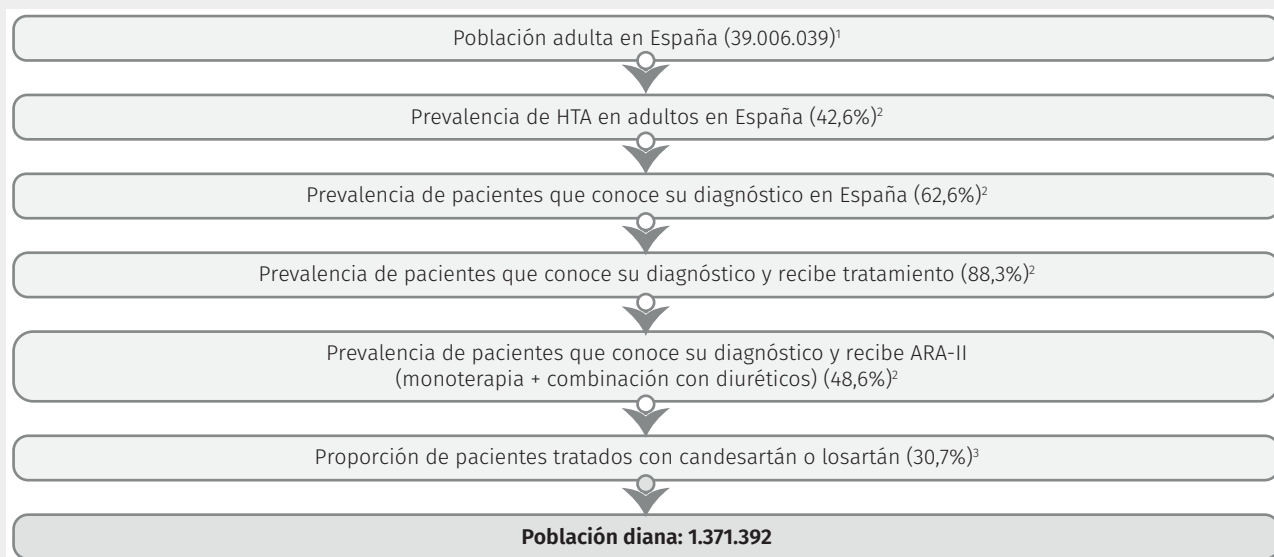


TABLA 4

COSTES ASOCIADOS A LAS HOSPITALIZACIONES, VISITAS MÉDICAS Y PRUEBAS DE LABORATORIO

Eventos cardiovasculares (GRD)	Coste unitario (€, 2020) ^{4,5}	Eventos con losartan n (%) ⁶	Eventos con candesartán n (%) ⁶
Insuficiencia cardiaca (GRD 194)	4.105,86	164 (2,4)	101 (1,4)
Arritmia cardiaca (GRD 201)	3.063,81	210 (3,1)	163 (2,2)
Enfermedad arterial periférica (GRD 197)	3.859,24	68 (1,0)	40 (0,5)
Enfermedad cardiaca isquémica crónica (GRD 198)	2.832,85	202 (3,0)	172 (2,3)
Infarto de miocardio (GRD 173, 190, 197, 198)	5.698,62	138 (2,0)	123 (1,7)
Accidente cerebrovascular (GRD 44, 45, 46, 47)	4.934,22	157 (2,3)	146 (2,0)
Angina inestable (GRD 198)	2.832,85	26 (0,4)	21 (0,3)
Revascularización (GRD 165, 166)	16.997,89	18 (0,3)	14 (0,2)
Tipo de visita médica/pruebas de laboratorio	Coste unitario (€, 2020) ⁷	Nº medio de visitas (error estándar) con losartán ⁸	Nº medio de visitas (error estándar) con candesartán ⁸
Atención primaria	53,96	10,9 (0,17)	9,5 (0,14)
Consulta telefónica atención primaria	44,89	3,3 (0,06)	3,1 (0,06)
Enfermería	27,37	7,8 (0,23)	6,4 (0,6)
Consulta telefónica enfermería	11,37	3,0 (0,08)	2,6 (0,07)
Pruebas de laboratorio**	4,91	13,3 (0,19)	11,6 (0,18)

*Costes de 2017 obtenidos a partir de CMBD1 actualizados a 2020 según IPC2. En aquellos eventos cuyos diagnósticos pueden estar incluidos en más de un GRD, se ha obtenido el coste medio ponderado por el nº de altas hospitalarias. **Coste obtenido del promedio de tarifas disponibles de cada recurso en eSalud.

** Promedio de las tarifas de las pruebas de laboratorio disponibles en eSalud correspondientes a las del estudio de Henriksson et al.5 (colesterol total, colesterol HDL y LDL, triglicéridos, glucosa, HbA1c, creatinina, microalbumina y potasio)

TABLA 5

CUOTAS DE MERCADO Y COSTE FARMACOLÓGICO

Presentación	Cuota de mercado (%) ³	PVL (€, 2020) ⁹	Dosis por envase ⁷	Nº de dosis al año ¹⁰ *	Coste/dosis (€, 2020)	Coste 2 años por paciente (€, 2020)
Losartán	69,28					
Losartán 100 mg 28 comprimidos recubiertos	10,45	5,34 €	28	365	0,19	139,22
Losartán 12.5mg 7 comprimidos recubiertos	1,58	1,26 €	7	365	0,18	131,40
Losartán 25mg 28 comprimidos recubiertos	6,18	1,60 €	28	365	0,06	41,71
Losartán 50mg 28 comprimidos recubiertos	22,89	2,67 €	28	365	0,10	69,61
Hidroclorotiazida/losartán 100mg 28 comprimidos recubiertos	15,59	3,74 €	28	365	0,13	97,51
Hidroclorotiazida/losartán 50mg 28 comprimidos recubiertos	12,60	1,87 €	28	365	0,07	48,75
Candesartán	30,72					
Candesartán cilexetil 16mg 28 comprimidos	8,29	6,72 €	28	365	0,24	175,20
Candesartán cilexetil 32mg 28 comprimidos	3,89	13,43 €	28	365	0,48	350,14
Candesartán cilexetil 4mg 14 comprimidos	1,87	1,60 €	14	365	0,11	83,43
Candesartán cilexetil 8mg 28 comprimidos	4,40	3,36 €	28	365	0,12	87,60
Candesartán cilexetil/hidroclorotiazida 16mg 28 comprimidos	6,35	6,70 €	28	365	0,24	174,68
Candesartán cilexetil/hidroclorotiazida 32mg 28 comprimidos	5,64	13,40 €	28	365	0,48	349,36
Candesartán cilexetil/hidroclorotiazida 8mg 28 comprimidos	0,28	3,35 €	28	365	0,12	87,34

*Posología: 1 dosis/día

TABLA 6

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ARTÍCULOS SEGÚN EL LISTADO DE CONSOLIDATED HEALTH ECONOMIC EVALUATION REPORTING STANDARDS (CHEERS)¹¹

Checklist	Usher-Smith et al. ¹² 2007	Belsey et al. ¹³ 2008	Eckman et al. ¹⁴ 2008	Grosso et al. ¹⁵ 2011	Granström. et al. ¹⁶ 2012	Mazza. et al. ¹⁷ 2017
1. Título	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
2. Resumen	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
3. Antecedentes y objetivos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
4. Población diana y subgrupos	No	No	Sí	Sí	Sí	No
5. Ámbito y localización	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
6. Perspectiva del estudio	No	No	No	No	Sí	No
7. Comparadores	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
8. Horizonte temporal	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No
9. Tasa de descuento	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No
10. Elección de variables clínicas	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
11. Medidas de efectividad	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
12. Medidas y evaluación de preferencias	No	No	No	No	No	No
13. Estimación de uso de recursos y costes	No	No	Sí	Sí	Sí	No
14. Moneda, precio y fecha y conversión.	No	No	Sí	Sí	Sí	No
15. Elección del modelo	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No
16. Asunciones	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No
17. Métodos analíticos	No	Sí	No	No	No	No
18. Parámetros del estudio	No	No	Sí	Sí	Sí	No
19. Costes incrementales y otras variables	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No
20. Caracterización de la incertidumbre	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No
21. Caracterización de la heterogeneidad	No	Sí	No	No	No	No
22. Resultados limitaciones, generabilidad y conocimiento actual	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
23. Fuente de financiación	No	No	Sí	Sí	No	No
24. Conflicto de intereses	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Total	8/24	15/24	19/24	20/24	20/24	9/24

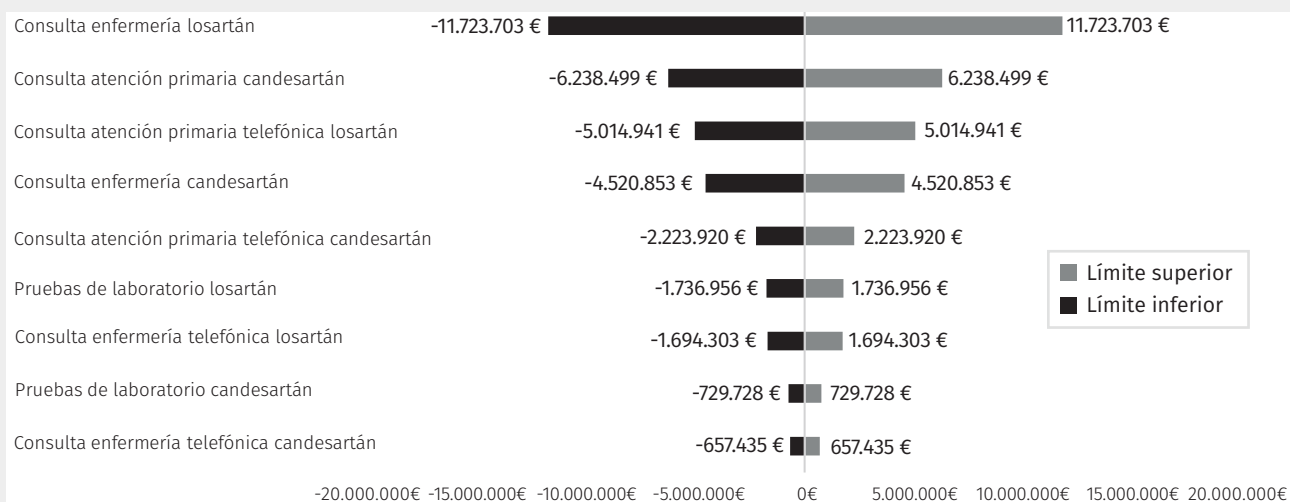
TABLA 7

RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL CASE BASE (CUOTAS DE MERCADO ACTUALES PARA CANDESARTÁN Y LOSARTÁN) CORRESPONDIENTES A DOS AÑOS DE TRATAMIENTO

	Tratamiento con losartan		Tratamiento con candesartan		Total	
	Coste (€, 2020)	Distribución de costes (%)	Coste (€, 2020)	Distribución de costes (%)	Coste (€, 2020)	Distribución de costes (%)
Nº de pacientes	950.074	--	421.319	--	1.371.392	--
Coste farmacológico	77.440.771	4,7%	88.604.964	13,4%	166.045.735	7,2%
Coste hospitalario	576.581.841	34,9%	188.494.961	28,5%	765.076.802	33,1%
Coste visitas médicas y pruebas de laboratorio	996.842.691	60,4%	384.868.633	58,1%	1.381.711.323	59,7%
Coste total	1.650.865.303	100%	661.968.558	100%	2.312.833.860	100,0%
Coste por paciente	1738	--	1571	--	1686	--

FIGURA 2

RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD UNIVARIANTE. DIAGRAMA TORNADO



REFERENCIAS

- Instituto Nacional de Estadística - INE. Demografía y población. Cifras de población y Censos demográficos. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=9681>. Accedido en 2020.
- Menéndez E, Delgado E, Fernandez-Vega F, et al. Prevalence, Diagnosis, Treatment, and Control of Hypertension in Spain. Results of the Di@bet.es Study. *Revista Española de cardiología (English ed)*. 2016;69(6):572-578.
- Almirall Data on File
- Ministerio de Sanidad. Registro de Altas de los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud. CMBD. Resultados según la versión 32 de los APR-GRD. Disponible en: <http://www.msbs.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdAnteriores.htm>. Accedido en septiembre 2020.
- Instituto Nacional de Estadística. Actualización de rentas con el IPC general (sistema IPC base 2016) para periodos anuales completos. Disponible en: <https://www.ine.es/calcula>. Accedido en 2020.
- Kjeldsen SE, Stalhammar J, Hasvold P, Bodegard J, Olsson U, Russell D. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension. *J Hum Hypertens* 2009; 24(4): 263-273.
- Gisbert, R y Brosa, M. Base de datos de costes sanitarios y ratios coste-efectividad españoles: eSalud [Internet]. Barcelona: Oblique Consulting, S.L; 2007 [última actualización: 2018]. Disponible en: <http://www.oblique.com/bddcostes/>. 2020.
- Henriksson M, Russell D, Bodegard J, Kjeldsen S, Hasvold P, Stalhammar J, Levin L-A. Health-care costs of losartan and candesartan in the primary treatment of hypertension. *J Hum Hypertens* 2011; 25: 130-136.
- Bot Plus Web. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>. Accedido en 2020.
- CIMA. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. Accedido en 2020.
- Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Int J Technol Assess Health Care*. 2013;29(2):117-122.
- Usher-Smith JA, Ramsbottom T, Pearmain H, Kirby M. Evaluation of the cost savings and clinical outcomes of switching patients from atorvastatin to simvastatin and losartan to candesartan in a Primary Care setting. *Int J Clin Pract*. 2007;61(1):15-23.
- Belsey JD. Switch strategies in the management of hypertension: a cost minimisation analysis of angiotensin receptor blocker based regimen. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(2):581-589.
- Ekman M, Bienfait-Beuzon C, Jackson J. Cost-effectiveness of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with hypertension: an economic evaluation for Sweden. *J Hum Hypertens*. 2008;22(12):845-855.
- Grosso AM, Bodalía PN, Macallister RJ, Hingorani AD, Moon JC, Scott MA. Comparative clinical- and cost-effectiveness of candesartan and losartan in the management of hypertension and heart failure: a systematic review, meta- and cost-utility analysis. *Int J Clin Pract*. 2011;65(3):253-263.
- Granström O, Levin L, Henriksson M. Cost-effectiveness of candesartan versus losartan in the primary preventive treatment of hypertension. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2012;4(1):313-322.
- Mazza A, Sacco AP, Townsend DM, et al. Cost-benefit effectiveness of angiotensin-II receptor blockers in patients with uncomplicated hypertension: A comparative analysis. *Biomed Pharmacother*. 2017;90:665-669.