

Revisión sistemática: costo-beneficio de Dapagliflozina versus Sacubitril/Valsartan en IC-FeR

Systematic review: cost-benefit of Dapagliflozin versus Sacubitril/Valsartan in HFrEF

Juan Manuel Santos ¹  , Mauro Oscar Grossmann ¹  

¹Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Abierta Interamericana. Argentina.

Received: 04-10-2022

Revised: 02-01-2023

Accepted: 15-04-2023

Published: 16-04-2023

How to Cite: Santos JM, Grossmann MO. cost-benefit of Dapagliflozin versus Sacubitril/Valsartan in HFrEF. Interamerican Journal of Health Sciences. 2023; 3:149. <https://doi.org/10.59471/ijhsc2023149>

ABSTRACT

Introduction: heart failure is a progressive cardiovascular pathology that affects millions of people regardless of region, being one of the main causes of death and representing a serious global health problem. As a consequence of scientific advances, it has been possible for patients to experience a longer course of the disease, increasing health costs that threaten to double in the coming years. In recent years, new drugs have been incorporated for the treatment of advanced stages, such as heart failure with reduced ejection fraction. The drugs included are Dapagliflozin as an adjunct to standard treatment and Sacubitril/Valsartan to replace angiotensin-converting enzyme inhibitors in addition to standard treatment.

Methods: an exhaustive search of articles published in the Pubmed and Google Scholar search engines was carried out, using those that analyzed and compared the cost-benefit of both drugs.

Results: four articles that met all the criteria were included.

Conclusion: dapagliflozin was more value for money in preventing heart failure events compared to Sacubitril/Valsartan especially in diabetic patients and in countries where the price of Dapagliflozin is significantly lower than Sacubitril/Valsartan.

KEYWORDS

Heart Failure, Systolic, Treatment, Cost-Effectiveness Analysis, Dapagliflozin, Sacubitril and Valsartan.

RESUMEN

Introducción: la insuficiencia cardíaca es una patología cardiovascular progresiva que afecta a millones de personas sin importar la región siendo una de las principales causas de muerte y representando un grave problema de salud mundial. Como consecuencia de los avances científicos se ha logrado que los pacientes experimenten un curso más prolongado de la enfermedad viéndose aumentados los costos de la salud que amenazan con duplicarse en los próximos años. En los últimos años se han incorporado nuevos fármacos para el tratamiento de estadios avanzados como es el caso de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Las drogas incluidas son Dapagliflozina como complemento del tratamiento estándar y Sacubitril/Valsartan en reemplazo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina sumado al tratamiento estándar.

Métodos: se realizó una búsqueda exhaustiva de artículos publicados en los buscadores Pubmed y Google Académico, utilizando aquellos que analizaron y compararon el costo-beneficio de ambas drogas.

Resultados: se incluyeron cuatro artículos que cumplieron con todos los criterios.

Conclusión: dapagliflozina obtuvo una mayor relación calidad-precio para prevenir eventos de insuficiencia cardíaca comparada con Sacubitril/Valsartan sobre todo en pacientes diabéticos y en países donde el precio de

Dapagliflozina es significativamente más bajo que Sacubitril/Valsartan.

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia Cardíaca Sistólica, Tratamiento, Análisis Coste-Efectividad, Dapagliflozina, Sacubitrilo y Valsartán.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico que responde a la falla en la función de bomba del corazón, definida como la incapacidad de mantener adecuadamente la circulación acorde con los requerimientos metabólicos del organismo, en reposo y esfuerzo, a pesar de condiciones de llenado adecuadas, o hacerlo, pero a expensas de la elevación de las presiones de llenado. El síndrome de IC responde a múltiples etiologías (diferentes condiciones patológicas pueden influir o determinar su aparición) y es multiorgánico (compromete primariamente el corazón, pero también el sistema vascular periférico, renal, neurohumoral, musculoesquelético y el resto del organismo). En la mayoría de los casos el síndrome es indefectiblemente progresivo y tiene mal pronóstico.⁽¹⁾

Dependiendo del nivel de falla del ventrículo izquierdo, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) propone la siguiente clasificación: en caso que el porcentaje de eyección sea mayor o igual a 50 % se la denomina IC-FE conservada; entre 41-49 % IC-FE ligeramente reducida; menor o igual a 40 % IC-FE reducida.⁽²⁾

La Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica refiere que los tratamientos farmacológicos indicados para pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA II-IV) y fracción de eyección reducida (FEVI < 40 %) son: IECA (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina), BB (bloqueadores beta), ARM (antagonistas del receptor de mineralcorticoides), iSGLT2 (inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2) e INRA (inhibidores de la neprilisina y el receptor de la angiotensina). Para todo paciente con IC-FE, se indica el esquema: IECA + BB + ARM para reducir la mortalidad y el riesgo de hospitalización. A su vez se recomienda el uso de fármacos hipoglucemiantes como los iSGLT2 (Dapagliflozina y Empagliflozina) como complemento en pacientes con IC-FE cualquiera sea su estado diabético ya que demostraron reducciones en hospitalizaciones y muertes por IC. En cuanto a los IRNA, en el estudio PARADIGM-HF se demostró la superioridad del sacubitrilo-valsartan (un INRA) sobre el enalapril (un IECA) para la reducción de las hospitalizaciones por empeoramiento de la IC y la mortalidad cardiovascular. Por lo tanto, se recomienda sustituir un IECA o ARA-II por sacubitrilo-valsartan para los pacientes ambulatorios que permanecen sintomáticos a pesar del TMO (tratamiento médico óptimo) con el esquema principal. Otros fármacos que se pueden utilizar a medida que progresa el cuadro son los diuréticos del asa, ARA-II (antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II), inhibidor del canal If, estimulador oral de la guanilato ciclasa soluble, hidralazina y dinitrato de isosorbida y digoxina.⁽²⁾

En el caso de esta investigación y teniendo en cuenta sus objetivos, es de vital importancia describir dos de los fármacos que en el último tiempo han sido aprobados para el tratamiento de la IC-FE reducida.

El primero de ellos es Dapagliflozina, un inhibidor selectivo y reversible del co-transportador sodioglucosa tipo 2 (SGLT-2), que reduce la reabsorción de glucosa a nivel renal, aumentando su eliminación en orina y reduciendo de esta forma la glucemia. La eliminación aumentada de glucosa renal produce una diuresis osmótica, actuando de forma independiente a la secreción y acción de insulina.⁽³⁾

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés Food and Drug Administration) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés European Medicine Agency) aprobaron la dapagliflozina en 2014 como tratamiento complementario a un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en los adultos con DMT2.⁽⁴⁾

Si bien es una droga hipoglucemiante se utiliza para el tratamiento de la IC-FE reducida ya que se descubrió que conduce a una reducción de la sobrecarga de volumen, a una reducción de la presión sanguínea y a una disminución de la precarga y la poscarga, que puede tener efectos beneficiosos en el remodelado cardíaco y en la preservación de la función renal. Otros efectos son el aumento del hematocrito y la reducción del peso corporal.⁽⁵⁾

El segundo de ellos es un fármaco de doble acción valsartán/sacubitril (LCZ696), que combina un bloqueador del receptor de angiotensina (valsartán) con sacubitril, un inhibidor específico de la endopeptidasa neutra (NEP) que degrada los péptidos vasoactivos, incluidos los péptidos natriuréticos ANP y BNP, pero también el glucagón, las encefalinas y la bradiquinina, entre otros.⁽⁶⁾

Está indicado para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección reducida. Se administra generalmente en combinación con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca, en lugar de un IECA o de otro bloqueante del receptor de Angiotensina II (ARA II). Sacubitrilo bloquea los efectos de la neprilisina y el valsartán bloquea el

receptor de angiotensina II, lo que permite que los vasos sanguíneos se relajen y el organismo retenga una menor cantidad de agua, lo cual resulta beneficioso para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.⁽⁷⁾

Según Vademeccum su única indicación terapéutica es el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida.⁽⁸⁾

La insuficiencia cardíaca (IC) es uno de los síndromes cardiovasculares que más interés ha despertado en las últimas décadas debido a su elevada prevalencia, a los altos índices de hospitalización, invalidez y mortalidad y a los enormes costos que ocasiona al sistema de salud. El aumento de la incidencia de IC se debe al envejecimiento de la población, a la mejoría en la supervivencia de las cardiopatías en general y de la cardiopatía isquémica en particular. El tratamiento exitoso de la IC explica también el aumento de su prevalencia.⁽¹⁾

Representa un importante problema de salud mundial con alrededor de 26 millones de personas afectadas en todo el mundo. Dado que la IC ocurre con mayor frecuencia en personas de edad avanzada, con casi uno de cada tres individuos de ≥ 55 años desarrollando esta condición, el imperativo demográfico es inmenso. En los últimos 30 años, la implementación de nuevas estrategias de tratamiento ha resultado en una mejora significativa. Como resultado, la mayoría de los pacientes experimentan un curso de la enfermedad más largo que conduce a una mayor prevalencia del trastorno y a una pesada carga económica en los sistemas de salud.⁽⁹⁾ Con el paso de los años la esperanza de vida de la población fue aumentando debido a los grandes avances de la ciencia. Una población más longeva significa que las personas se deben tratar durante más años, provocando una mayor cantidad de consultas, estudios, medicamentos e internaciones a lo largo de su vida, sumado a que pueden desarrollar otras enfermedades en paralelo.

Cabe destacar que en los Estados Unidos y en Europa, el costo anual de la atención para esta afección se ha estimado en más de 30 mil millones de dólares, la mayor parte de los cuales se gastan en atención hospitalaria ya que cada año se producen alrededor de 1 millón de ingresos hospitalarios por IC.⁽⁹⁾ En países desarrollados, el gasto ocasionado por la insuficiencia cardíaca (IC) da cuenta del 1 % al 2 % del costo total en salud. El costo se incrementa con peor función ventricular y gravedad. Los costos de los pacientes en clase funcional IV son 8 a 30 veces superiores que los de pacientes en clase funcional II.⁽¹⁰⁾

A pesar de un progreso considerable en el desarrollo de una terapia médica eficaz, los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) siguen teniendo un alto riesgo de hospitalización recurrente. Entre los mayores de 65 años, aproximadamente 1 de cada 4 pacientes se reingresa dentro de los 30 días de la hospitalización y casi la mitad se reingresa dentro de los 6 meses. Los altos costos asociados con la atención hospitalaria amenazan con duplicar el gasto en atención de la salud en insuficiencia cardíaca para 2030.⁽¹¹⁾ Para aspirar a que esto no suceda es de gran relevancia determinar tratamientos óptimos en cuanto a su costo-beneficio. Los medicamentos y el porcentaje de hospitalizaciones juegan un rol muy importante en el gasto de la salud. Que la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida sea tratada correctamente conlleva la utilización de múltiples fármacos. Es elemental llevar a cabo un tratamiento efectivo que por sobre todas las cosas mejore la calidad de vida del paciente y disminuya el porcentaje de hospitalizaciones sin perder de vista el cuidado del gasto sanitario.

El aporte que busca dar esta investigación es analizar y comparar Dapagliflozina con Sacubitril/Valsartan con el objetivo de buscar una reducción en los costos del tratamiento y hospitalizaciones de la IC-FEr.

Si bien se demostró que tanto Dapagliflozina como Sacubitril/Valsartan forman parte de tratamientos eficaces para la IC-FEr aún no se sabe cuál de los dos es mejor a nivel costo-beneficio.

MÉTODO

Diseño de estudio: revisión sistemática de la literatura.

Estrategia de búsqueda

Para realizar esta revisión sistemática se siguieron las recomendaciones de la declaración PRISMA 2009. En esta investigación se ha hecho una búsqueda exhaustiva en los buscadores MedLine (a través de PubMeb) y Google Academy.

Para la búsqueda en MedLine (PubMeb) se utilizaron palabras claves combinadas con los booleanos AND u OR: (“Heart Failure”[Mesh]) AND “dapagliflozin” [Supplementary Concept] donde se encontraron 196 artículos. Se colocaron los siguientes filtros: review y systematic review obteniendo 11 resultados, siendo 2 de ellos duplicados; (“Heart Failure, Systolic”[Mesh])AND “sacubitril and valsartan sodium hydrate drug combination” [Supplementary Concept] obteniéndose 17 resultados, de los cuales 3 eran duplicados; (“dapagliflozin” [Supplementary Concept]) AND “sacubitril and valsartan sodium hydrate drug combination” [Supplementary Concept] el cual mostró 4 resultados (0 duplicados); (((“Cost-Benefit Analysis”[Mesh]) AND “Heart Failure”[Mesh]) OR “dapagliflozin” [Supplementary Concept]) AND “sacubitril and valsartan sodium hydrate drug combination” [Supplementary Concept] búsqueda que arrojó 36 resultados de los cuales 4 estaban duplicados; (“Cost-Benefit Analysis”[Mesh]) AND “sacubitril and valsartan sodium hydrate drug combination” [Supplementary Concept] mostrando 35

resultados, siendo 3 de ellos duplicados; (“Cost-Benefit Analysis”[Mesh]) AND “dapagliflozin” [Supplementary Concept] mostró 38 resultados obteniendo 2 duplicados para esta búsqueda.

Posteriormente, para la búsqueda en Google Academy se utilizaron las palabras claves sin el formato MESH, obteniéndose 1 artículo de forma manual para la revisión sistemática. Se revisaron artículos tanto en inglés como en español hasta Octubre 2022.

El método por el cual se fueron filtrando los artículos seleccionados para revisión sistemática se detalla en el cuadro PRISMA. (figura 1).

Varias de las citas bibliográficas fueron seleccionadas de los artículos que se consideraron relevantes para la investigación.

Para la presente investigación también se utilizaron citas de instituciones validadas como la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), Guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Vademecum y la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC).

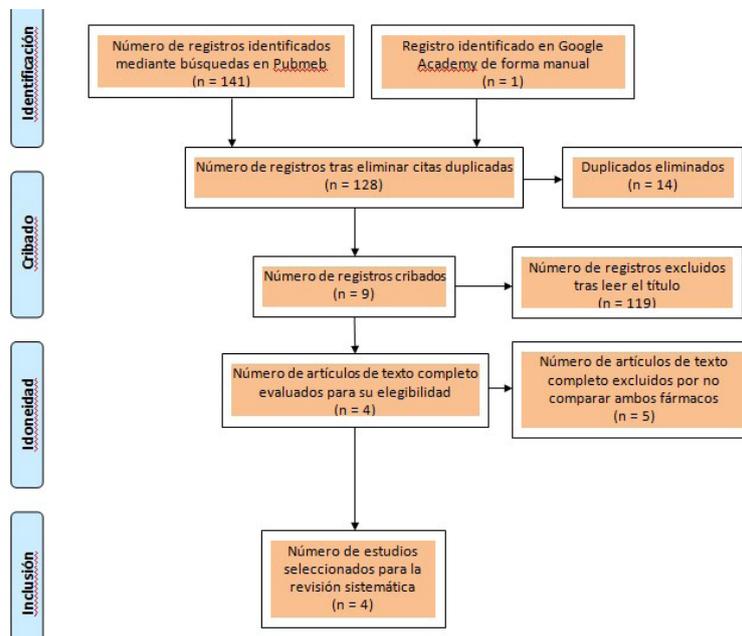


Figura 1. Diagrama PRISMA.

Población de estudio: la población de estudio es toda aquella que se encuentra en los artículos científicos seleccionados en los diferentes buscadores que cumplieron con todos los criterios. El estudio está enfocado en pacientes que utilizan Dapagliflozina o Sacubitril/Valsartan para el tratamiento de la IC-FER, sean diabéticos o no y así determinar el costo-beneficio de las mismas.

Criterios de inclusión

Tabla 1. Criterios de inclusión
Publicaciones en el idioma español e inglés.
Artículos científicos publicados hasta Octubre de 2022.
Pacientes mayores de 18 años.
Pacientes con diagnóstico de IC-FER que estén utilizando para su tratamiento Dapagliflozina o Sacubitril/Valsartan.
Pacientes diagnosticados o no con diabetes tipo II que tengan IC-FER.
Artículos científicos que comparen el costo-beneficio de Dapagliflozina con Sacubitril/Valsartan para el tratamiento de la IC-FER.

Criterios de exclusión

Tabla 2. Criterios de exclusión
Pacientes menores de 18 años.
Pacientes embarazadas y en lactancia.
Pacientes diagnosticados con IC aguda.
Pacientes diagnosticados con IC-FE conservada.
Pacientes diagnosticados con IC-FEr que no se estén tratando con Dapagliflozina ni Sacubitril/Valsartan.
Artículos científicos que no comparen el costo-beneficio de Dapagliflozina con Sacubitril/Valsartan para el tratamiento de la IC-FEr.
Publicaciones que se encuentren duplicados.

Entorno

Esta investigación es abarcada en un ámbito de estudio Universitario. Es llevada a cabo en la Universidad Abierta Interamericana.

Descripción operacional de las variables

Costos: gasto realizado en el tratamiento, específicamente el valor anual de un fármaco. Es una variable cuantitativa que se expresará en la moneda dólar.

aNNT: número anualizado necesario a tratar para evitar un evento de IC. Variable cuantitativa que se expresará en números enteros.

CNT: costo necesario a tratar para evitar un evento de IC. Se obtiene de la multiplicación del costo anual de un fármaco por el aNNT. Variable que se expresará en la moneda dólar.

Hospitalizaciones: pacientes que a pesar de recibir alguno de los dos tratamientos mencionados debe ser internado en el hospital. Variable cuantitativa que se expresará en números.

Mortalidad: pacientes que a pesar de recibir alguno de los dos tratamientos perdieron la vida. Variable cuantitativa que se expresará en números.

Intervención propuesta e Instrumento/s para recolección de los datos

Han sido seleccionadas publicaciones científicas obtenidas a partir de los buscadores mencionados en el apartado de “estrategia de búsqueda” teniendo en cuenta los filtros ya referenciados y los criterios de inclusión y exclusión. A partir de ello se diseñó el cuadro PRISMA (ver. figura 1) que permitió reducir la cantidad de artículos a 4, que serán el objeto de estudio en la revisión sistemática. Dicho análisis fue realizado a través de la recolección de datos reflejados en la figura 4. Se analizaron artículos científicos publicados hasta octubre de 2022.

Plan de Análisis de los Datos

Se realizó una plantilla en Excel donde se incluyeron los datos de forma manual. Se planteó la comparación entre los dos tratamientos estudiados y se analizaron las variables previamente descriptas con el objetivo de determinar los costos y la efectividad terapéutica de cada uno de ellos en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

La imagen (figura 2) fue extraída de uno de los artículos utilizados, “Dapagliflozin vs. sacubitril-valsartan for prevention of heart failure events in non-diabetic patients with reduced ejection fraction: a cost per outcome analysis” el cual fue el único que analizó las variables hospitalizaciones y mortalidad. Por esta razón se lo colocó en la sección anexo. Se lo utilizará para comentarlo en la discusión de la presente investigación.⁽¹²⁾

La siguiente figura (figura 3), contiene el título y autor/es de cada uno de los 4 artículos que se utilizaron para la recolección de datos.

RESULTADOS

Los datos de la figura 4 se obtuvieron de la lectura y análisis de 4 artículos utilizados con el fin de llevar a cabo la investigación (ver figura 3). De ambos fármacos se analizó el costo necesario a tratar (CNT) para prevenir un evento de insuficiencia cardíaca (IC) que se calculó multiplicando el número anualizado necesario a tratar (aNNT) para prevenir un evento por el costo anual de cada terapia. Los valores del CNT y el costo anual de cada terapia se determinaron con una única moneda, que fue el dólar, para una mayor practicidad a la hora de la comparación

entre ambos fármacos. Al ser drogas nuevas que se comenzaron a utilizar en el último tiempo fueron pocos los papers y los países estudiados, es por ello que los datos conseguidos provienen de EE.UU, Reino Unido, Alemania, Italia y Egipto.

Resultado	Reducción de riesgos		NNT anualizado		CNT	
	DAPA vs. SOC	ARNI vs. SOC	DAPA	ARNI	DAPA	ARNI
hHF (IC del 95%)	0.63 (0.48–0.81)	0.85 (0.65–1.12)	36 (26–70)	148 (64–∞)	\$163 872 (\$118 352– \$318 640)	\$709 364 (\$306 752–∞)
Mortalidad por todas las causas (IC del 95%)	0.88 (0.70–1.12)	0.68 (0.55–0.85)	109 (44–∞)	40 (28–85)	\$496 168 (\$200 288–∞)	\$191 720 (\$134 204– \$407 405)
Mortalidad CV (IC 95%)	0.85 (0.66–1.10)	0.62 (0.48–0.80)	102 (46–∞)	41 (30–78)	\$464 304 (\$209 392–∞)	\$196 513 (\$143 790– \$373 854)

CV cardiovascular; hHF: hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Figura 2. Análisis de las variables hospitalizaciones y mortalidad.

N° de artículo	Título	Autor/es
1	<i>Dapagliflozin vs. sacubitril-valsartan for prevention of heart failure events in non-diabetic patients with reduced ejection fraction: a cost per outcome analysis.</i>	Ronen Arbel, Enis Aboalhasan, Ariel Hammerman, Joseph Azuri
2	<i>Implementing the treatment of heart failure with SGLT-2 inhibitors and sacubitril-valsartan: does money matter?</i>	Ilaria Cavallari, Ernesto Maddaloni, Francesco Grigioni
3	<i>Dapagliflozin Versus Sacubitril-Valsartan to Improve Outcomes of Patients with Reduced Ejection Fraction and Diabetes Mellitus.</i>	Ariel Hammerman, Joseph Azuri, Enis Aboalhasan, Ronen Arbel
4	<i>Dapagliflozin cost-effectiveness analysis in heart failure patients in Egypt.</i>	Magdy Abdelhamid, Gihan Hamdy Elsisy, Ahmed Sevam, Ahmed Shaife, Mary Kirolos, Sandy Emad

Figura 3. Artículos seleccionados en la investigación.

La investigación del primer artículo se realizó sobre pacientes no diabéticos con IC-FER. Mostró un aNNT para Dapagliflozina de 31 mientras que para Sacubitril/Valsartan (ARNI) uno de 33. Estos valores son iguales para EE.UU tanto estimación de precios baja, alta como línea de base y también para Reino Unido y Alemania. Una vez mencionado esto, en cuanto la estimación de precios de línea de base (75 % del NADAC (National Average Drug Acquisition Cost) 2020) de EE.UU. se obtuvo un costo anual de Dapagliflozina de \$4552 y un CNT de \$141 112 mientras que ARNI \$4793 y \$158 169 respectivamente. La estimación baja de precios en Estados Unidos arrojó un resultado de \$3019 de costo anual y un CNT de \$93 589 para Dapagliflozina en tanto ARNI alcanzó los siguientes valores \$3179 y \$104 907. Con respecto a la estimación de precios alta de EE.UU el valor anual

del inhibidor del co-transportador de sodio-glucosa tipo 2 tuvo un valor anual de \$6038 y un CNT de \$187 178 mientras que ARNI \$6357 y \$209 781 respectivamente. Dentro de este mismo artículo se incluyeron dos países del viejo continente, el primero de ellos fue Reino Unido, en el que Dapagliflozina tuvo un importe anual de \$681 y un CNT \$21 111 en tanto ARNI \$1287 y \$42 471. El segundo de ellos fue Alemania cuyo valor anual para el fármaco hipoglucemiante fue de \$300 alcanzando un CNT de \$9300 mientras que ARNI en ese orden obtuvo \$2810 y \$92 730.⁽¹²⁾

Artículo n°	¿Paciente Diabético?	aNNT DAPA	aNNT ARNI	Estimación de precios	Costo anual DAPA	Costo anual ARNI	CNT DAPA	CNT ARNI
1	No	31	33	Línea de base (75% del NADAC 2020 de EE.UU.)	\$ 4552	\$ 4793	\$141 112	\$158 169
1	No	31	33	EE.UU. estimación baja	\$ 3019	\$ 3179	\$93 589	\$104 907
1	No	31	33	EE.UU. estimación alta	\$ 6038	\$ 6357	\$187 178	\$209 781
1	No	31	33	Reino Unido	\$ 681	\$ 1287	\$21 111	\$42 471
1	No	31	33	Alemania	\$ 300	\$ 2810	\$9300	\$92 730
2	No	31	33	Italia	\$ 787	\$ 1775	\$24 397	\$58 575
3	Si	24	57	Línea de base (75% del NADAC 2021 de EE.UU.)	\$4523	\$5099	\$108 563	\$209 671
4	No	-	-	Egipto	\$ 2404	\$ 7101	-	-

aNNT: número anualizado a tratar para prevenir un evento de IC.
DAPA: Dapagliflozina
ARNI: Sacubitril/Valsartan
NADAC: National Average Drug Acquisition Cost
CNT: costo necesario a tratar para prevenir un evento de IC. Se obtiene de la multiplicación del aNNT por el costo anual de cada droga.

Figura 4. Análisis costo-beneficio.

El segundo paper utiliza datos del primero, es por ello que los aNNT son los mismos. El país que aporta dicho artículo es Italia, cuyo precio anual para Dapagliflozina fue de \$787, logrando un CNT equivalente a \$24 397, por su lado ARNI tuvo un valor anual de \$1775 y un CNT de \$58 575.⁽⁹⁾

En la tercera investigación se estudiaron los dos fármacos ya mencionados, para tratamiento de IC-Fer en pacientes diabéticos en EE.UU. En este caso, el aNNT de Dapagliflozina fue de 24 y el de ARNI de 57. La estimación de precios se obtuvo de la línea de base (75 % del NADAC de EE.UU 2021), de esta manera Dapagliflozina mostró un importe anual de \$4 523 y un CNT de \$108 563 en tanto ARNI \$5099 y \$209 671 respectivamente.⁽¹³⁾

El último artículo fue realizado en Egipto, el importe anual de Dapagliflozina fue de \$2404 y el de ARNI de \$7101. La investigación no incluyó el aNNT por lo cual no se pudo lograr el CNT.⁽¹⁴⁾

DISCUSIÓN

La investigación nos permite evidenciar que Dapagliflozina tiene mayor costo-beneficio que Sacubitril/Valsartan (ARNI) para pacientes con diagnóstico de IC-Fer sean o no diabéticos. Es la más rentable para todos los artículos que conforman la revisión sistemática.

Cuando se trata de EE.UU en el estudio de pacientes no diabéticos la diferencia entre el CNT de Dapagliflozina (\$141 112) y el de ARNI (\$158 169) es de \$17 057. Una diferencia de valor considerable para prevenir un evento de IC. Sin embargo, esta diferencia entre ambos fármacos es mayor cuando se trata de países europeos ya que el precio de Dapagliflozina es mucho más bajo que el de ARNI. Cuando se trata de Reino Unido, el CNT de Dapagliflozina (\$21 111) es prácticamente la mitad que el de ARNI (\$42 471). En Italia la relación

costoefectividad es aún más grande ya que el CNT de Dapagliflozina es de \$24 397 mientras que el de ARNI es de \$58 575 obteniendo una diferencia de \$34 178 que equivale a casi un CNT y medio de Dapagliflozina. La diferencia más extrema esta en Alemania donde el CNT de Dapagliflozina (\$9300) es casi diez veces más chico que el de ARNI (\$92 730) proporcionado la mejor relación costo-beneficio de los países analizados.

Por otro lado se puede observar que en EE.UU es mucho más barato costear el tratamiento de la IC-FER en pacientes diabéticos que en no diabéticos. Tomando la estimación de precios del NADAC para ambos estudios, el costo necesario a tratar (CNT) para evitar un evento de IC es considerablemente más económico para Dapagliflozina en pacientes diabéticos (CNT: \$108 563) que en pacientes no diabéticos (CNT: \$141 112). Esta gran diferencia existe aun teniendo en ambos estudios similares valores anuales para el mismo medicamento. Con la estimación del NADAC 2020 el costo anual de Dapagliflozina en el artículo de pacientes no diabéticos es de \$4552 mientras que el valor anual con la estimación de precios del NADAC 2021 para el estudio de pacientes diabéticos es de \$4523, es decir, la diferencia en el precio anual del fármaco es de \$29, prácticamente ínfima. La diferencia del CNT entre ambos la da el costo anualizado necesario a tratar (aNNT) para prevenir un evento de IC ya que en el artículo de pacientes diabéticos es de 24, mientras que en el de pacientes no diabéticos es de 31. Cabe destacar que el valor aNNT es fundamental ya que al multiplicarlo por el costo anual del fármaco se obtiene el CNT. Esto se puede deber a que la Dapagliflozina es un hipoglucemiente, por lo que tiene efectos favorables en personas diabéticas, de esta manera la misma droga es útil para ambas patologías, disminuyendo así el gasto en el tratamiento de las dos enfermedades.

En el caso del artículo realizado en Egipto el único dato que tenemos de los fármacos es su precio anual siendo Dapagliflozina tres veces más barato que ARNI.

Con respecto a las hospitalizaciones y a la mortalidad, un único artículo describe estas variables, el cuadro extraído de la misma figura 2 está en la sección anexos de materiales y métodos del presente trabajo. Dicho cuadro refleja que, si bien ambos fármacos son útiles para prevenir la mortalidad y las hospitalizaciones por IC-FER, Dapagliflozina proporciona una mejor relación calidad precio para prevenir hospitalizaciones mientras que ARNI proporciona una mejor relación calidad-precio para prevenir la mortalidad por todas las causas y las cardiovasculares.

La investigación tiene como limitación la escasa cantidad de artículos que abarcan el tema en cuestión. Los resultados están conformados únicamente por 4 artículos.

Esto se puede deber a que son dos fármacos relativamente nuevos, por un lado, Dapagliflozina aprobado en 2014 por la FDA, un hipoglucemiante que luego se comenzó a utilizar para la IC por sus favorables efectos y por el otro Sacubitril/Valsartan aprobado por la FDA en 2015.

Es de gran importancia llevar a cabo más estudios que traten este tema por varias razones. En primer lugar, para que haya más artículos que respalden los resultados. En segundo lugar, para incentivar aún más la inclusión de Dapagliflozina en el tratamiento de la IC-FER por sus beneficios tanto para la salud de los pacientes como a nivel económico. En tercer lugar, para motivar la disminución del gasto de la salud y redistribuir los ingresos ahorrados en otras patologías que lo requieran.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marino J. Consenso de insuficiencia cardíaca crónica. SAC Soc Argent Cardiol. 2016;84(3):54.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica Desarrollada con la colaboración especial de la Heart Failure Association (HFA) de la ESC. Rev Esp Cardiol. 1 de junio de 2022;75(6):523.e1523.e114.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dapagliflozina/metformina (Xigduo®/Ebysect®) en diabetes mellitus tipo 2. Agencia Esp Medicam Prod Sanit. 21 de octubre de 2020;10.
4. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC). Dapagliflozina para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo II [Internet]. [citado 23 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/infor-me-3-dapagliflozina.pdf>
5. Spain VV. Dapagliflozina [Internet]. [citado 22 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activosdapagliflozina-a10bk01>

6. Andersen MB, Simonsen U, Wehland M, Pietsch J, Grimm D. LCZ696 (Valsartan/Sacubitril) – A Possible New Treatment for Hypertension and Heart Failure. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016;118(1):14-22.
7. ANMAT. Sacubitrilo/Valsartán [Internet]. [citado 23 de octubre de 2022]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/Medicamentos/sintesis_tecnica_sacubitrilo_valsartan.pdf
8. Spain VV. Valsartán y sacubitril [Internet]. [citado 22 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activosvalsartan+y+sacubitril-C09DX04>
9. Cavallari I, Maddaloni E, Grigioni F. Implementing the treatment of heart failure with SGLT-2 inhibitors and sacubitril–valsartan: does money matter? *Eur J Prev Cardiol.* 1 de diciembre de 2021;28(15):1670-2.
10. Ferrante D. Costos de la insuficiencia cardíaca. *Rev Argent Cardiol.* 2008;76(1):3.
11. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC). Sacubitrilo/Valsartán en insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida [Internet]. [citado 23 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/06informe-sacubitrilo-valsartan-1.pdf>
12. Arbel R, Aboalhasan E, Hammerman A, Azuri J. Dapagliflozin vs. sacubitril-valsartan for prevention of heart failure events in non-diabetic patients with reduced ejection fraction: a cost per outcome analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 29 de diciembre de 2021;28(15):1665-9.
13. Hammerman A, Azuri J, Aboalhasan E, Arbel R. Dapagliflozin Versus Sacubitril-Valsartan to Improve Outcomes of Patients with Reduced Ejection Fraction and Diabetes Mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv.* mayo de 2022;22(3):325-31.
14. Abdelhamid M, Elsisy GH, Seyam A, Shafie A, Kirollos M, Emad S, et al. Dapagliflozin cost- effectiveness analysis in heart failure patients in Egypt. *J Med Econ.* 31 de diciembre de 2022;25(1):450-6.

FINANCIACIÓN

No se recibió financiación para el desarrollo del presente artículo.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Juan Manuel Santos, Mauro Oscar Grossmann.

Supervisión: Juan Manuel Santos, Mauro Oscar Grossmann.

Metodología: Juan Manuel Santos, Mauro Oscar Grossmann.

Análisis formal: Juan Manuel Santos, Mauro Oscar Grossmann.

Recursos: Juan Manuel Santos, Mauro Oscar Grossmann.

Curación de datos: Juan Manuel Santos, Mauro Oscar Grossmann.

Redacción - borrador original: Juan Manuel Santos, Mauro Oscar Grossmann.

Redacción - revisión y edición: Juan Manuel Santos, Mauro Oscar Grossmann.