

Atención Primaria

www.elsevier.es/ap

ORIGINAL

Las combinaciones fijas en hipertensión: análisis de impacto presupuestario para el Sistema Nacional de Salud Español de la comercialización de la combinación fija de olmesartan/amlodipino

M. Belén Ferro-Rey^{a,*}, Alex Roca-Cusachs^b, Antoni Sicras-Mainar^c,
Carlos Álvarez-Martín^d y Marina de Salas-Cansado^e

^a Departamento de Investigación de Resultados en Salud y Farmacoeconomía, Unidad Médica, Pfizer España, Alcobendas, Madrid, España

^b Unidad de Hipertensión, Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^c Dirección de Planificación, Serveis Assistencials SA, Badalona, Barcelona, España

^d Departamento Médico, Pfizer España, Alcobendas, Madrid, España

^e Departamento de Investigación de Resultados en Salud y Farmacoeconomía, Trial Form Support España, Madrid

Recibido el 1 de marzo de 2010; aceptado el 21 de abril de 2010

Disponible en Internet el 8 de enero de 2011

PALABRAS CLAVE

Combinación fija
olmesar-
tan/amlodipino;
Análisis de impacto
presupuestario;
Hipertensión arterial;
Modelo económico;
Costes
farmacológicos

Resumen

Objetivo: Realizar un análisis de impacto presupuestario (AIP) de la introducción en el Sistema Nacional de Salud (SNS) de la combinación fija (CF) de olmesartan/amlodipino (20/5, 40/5 y 40/10 mg) en la indicación aprobada.

Diseño: Modelo de árbol de decisión que refleja el algoritmo de tratamiento más habitual en la práctica clínica de la hipertensión junto con sus probabilidades de ocurrencia.

Emplazamiento: Perspectiva del SNS para un período de 3 años (2010-2012).

Participantes: Población española hipertensa mayor de 35 años.

Intervenciones: Introducción de la CF olmesartan/amlodipino en el mercado español.

Mediciones principales: Costes financiados por el SNS (a PVP-IVA) para la población de pacientes susceptibles de ser tratados con la CF frente a los asumidos con la combinación libre (CL) olmesartan y amlodipino.

Resultados: La estimación del gasto farmacéutico con olmesartan y amlodipino en CL era de 25,2 M€ (primer año), 26,4 M€ el segundo año y 27,6 M€ el tercero, totalizando 79,2 M€. Según el modelo, la población susceptible de ser tratada con la CF es de 71.283 pacientes (primer año), con una tasa de crecimiento cercana al 4,8% en los sucesivos años, lo que supone un coste anual de 21,2 M€ (2010), 21,8 M€ (2011) y 22,4 M€ (2012), totalizando 65,4 M€. El AIP muestra un ahorro de 13,8 M€, siendo unos resultados robustos confirmados por los análisis de sensibilidad univariantes de tipo umbral.

Conclusión: El AIP de la CF de olmesartan/amlodipino podría generar unos ahorros netos para el SNS en 3 años de 13,8 M€.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: belen.ferro@pfizer.com (M. Belén Ferro-Rey).

KEYWORDS

Fixed combination olmesartan/amlodipine; Budget impact analysis; Hypertension; Modelling; Health costs

Fixed drug combinations in hypertension: a budget impact analysis for the Spanish health system on the marketing of a fixed combination of olmesartan/amlodipine

Abstract

Objective: To carry out a budget impact analysis (BIA) of olmesartan/amlodipine (20/5, 40/5 and 40/10 mg) marketed as a fixed combination (FC) in its approved indication for the National Health System (NHS).

Desig: We developed a decision tree model in order to estimate usual hypertension treatment algorithm in Spanish clinical practice.

Settings: The BIA has been developed from the perspective of the NHS for a period of 3 years (years 2010-2012).

Participants: Spanish hypertensive population ≥ 35 years old.

Interventions: Introduction into the market of a fixed combination (FC) olmesartan/amlodipine in Spain.

Primary measures: Expected costs to be assumed by the Spanish NHS (RRP-VAT) for hypertensive population able to be treated with the FC versus currently assumed costs by the NHS with free combination olmesartan and amlodipine.

Results: Estimated pharmaceutical costs in hypertensive population treated with olmesartan and amlodipine (2 pills) would be €25.2M (1st year), €26.4M (2011), €27.6M (2012), with a total 3-year period of €79.2M. According to patient tree model, the population able to be treated with FC would be 71,283 patients (2010), with a growth rate of 4.8% in the successive years, which supposes an annual cost of €21.2M (2010), €21.8M (2011) and €22.4M (2012), with a total 3-year period of €65.4M. The BIA shows savings of €13.8M in a total 3-year period.

Conclusion: The BIA of FC olmesartan/amlodipine could generate net savings of €13.8M for the NHS in the period ranging from years 2010 to 2012.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La prevalencia de la hipertensión arterial (HTA) en la población adulta española (PAS/PAD $\geq 140/90$ mmHg) entre 35 y 64 años es aproximadamente del 42,9% y aumenta hasta el 56,4% en la población ≥ 60 años, resultando una media ponderada para la población mayor de 35 años de 48,0%¹. Se estima que tan sólo un poco más de la mitad de los hipertensos (65,0%)¹ están debidamente diagnosticados y de éstos, la cifra de hipertensos adecuadamente controlados se aproxima al 41,4%².

Desde hace años se establece una relación directa entre cifras de presión arterial (PA) elevadas y frecuencia de hospitalización y mortalidad por enfermedades cerebrovasculares, cardiovasculares y renales (infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca e ictus)³⁻⁶. La hipertensión es el factor de riesgo responsable del mayor número de casos de insuficiencia cardíaca, superando el 50% del total de casos atendidos en España^{7,8}. En términos absolutos, se estima que la hipertensión está relacionada con la muerte de unas 40.000 personas al año en la población española de 50 años o más⁹ y que su escaso control, está generando pérdidas de calidad de vida e incrementos de dependencia, así como un gran volumen de costes sanitarios y sociales^{10,11}.

El eje del tratamiento antihipertensivo se centra en reducir la presión arterial a los valores recomendados por las Sociedades Científicas como adecuados según las evidencias clínicas publicadas y lo consensuado en las guías de tratamiento de hipertensión arterial vigentes en ese momento (< 140/90 mmHg)¹², ya que a mayor reducción de la PA (PAS/PAD 20/10 mmHg), el riesgo de eventos

cardiovasculares se reduce a la mitad^{13,14}. La tendencia actual de tratamiento está basada en el algoritmo definido por el NICE en el año 2006¹⁵ para hipertensos de nuevo diagnóstico, en el cual, en función de la edad de los pacientes y de sus comorbilidades recomienda el inicio de tratamiento antihipertensivo con una u otra familia de fármacos (fundamentalmente antagonistas del receptor de angiotensina II [ARA-II] e inhibidores del enzima convertidor de angiotensina [IECA] en menores de 55 años y calcioantagonistas [CA] o diuréticos [D] en mayores de 55 años) y posteriormente, si fuese necesario, ir añadiendo antihipertensivos con mecanismos de acción complementarios o sinérgicos. Las Guías Europeas de Hipertensión 2007¹² recomiendan iniciar el tratamiento antihipertensivo directamente con las asociaciones de dos o más fármacos con mecanismos de acción complementarios en aquellos pacientes con un grado de hipertensión más severo (grado 2/3) o un alto riesgo cardiovascular, exactamente igual que el comité norteamericano para el manejo de la hipertensión que recomendó el tratamiento de combinación con dos fármacos complementarios (a dosis fijas) como tratamiento inicial en pacientes con PA mayor o igual que 160/100 mmHg^{16,17}.

Acorde con ambas recomendaciones, en los últimos años han ido apareciendo en el mercado asociaciones fijas de fármacos antihipertensivos con diferentes mecanismos de acción porque se ha visto además que simplificar la pauta terapéutica es probablemente la mejor intervención relacionada con los medicamentos para mejorar el cumplimiento terapéutico¹⁸. Adicionalmente a las ventajas de comodidad posológica y de mejora de cumplimiento¹⁹ que ofrecen estas asociaciones, están la minimización de efectos adversos²⁰, y

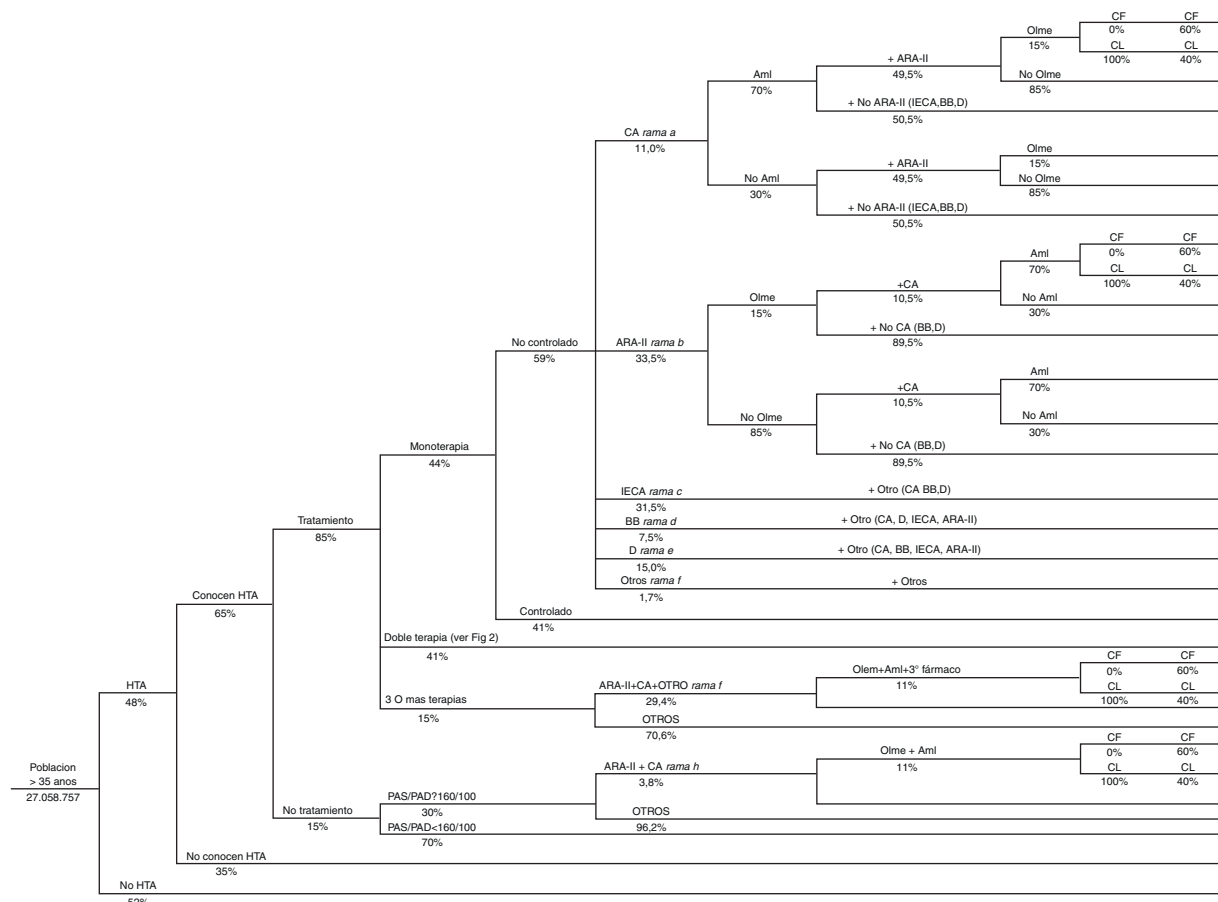


Figura 1 Árbol de pacientes en monoterapia y triple terapia (caso base año 2010).

AML: amlodipino; ARA-II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; BB: betabloqueante; CA: calcioantagonistas; CF: combinación fija; CL: combinación libre; D: diurético; HTA: hipertensión arterial; OLME: olmesartan.

la reducción de costes frente al uso de los principios activos por separado²¹.

Basándose en estas líneas de asociación de tratamientos, se ha comercializado recientemente en España una nueva combinación fija (CF) de antihipertensivos (olmesartan/amlodipino) a las dosis de 20/5 mg, 40/5 mg, y 40/10 mg. Teniendo en cuenta que las decisiones sanitarias deben basarse no sólo en datos de eficacia y seguridad, sino también en consideraciones económicas²², resulta apropiado realizar un análisis del impacto presupuestario (AIP) que valore la introducción de esta nueva intervención sanitaria en el campo de la hipertensión. Dicho análisis consiste en proporcionar al decisor sanitario una estimación de la modificación en su factura sanitaria debido a la introducción de esta nueva intervención, una vez descontados los posibles ahorros esperables en otros componentes del gasto sanitario^{23,24}.

El objetivo del presente trabajo, por tanto, ha sido realizar un AIP desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español (SNS), durante los años 2010 a 2012, para vislumbrar como impactaría la sustitución del tratamiento con olmesartán más amlodipino por separado por la nueva CF de olmesartan/amlodipino recientemente comercializada en el mercado español²⁵.

Material y métodos

El AIP de la CF de olmesartan/amlodipino se ha realizado mediante un modelo de árbol de decisión que refleja el algoritmo de tratamiento más habitual en la práctica clínica de la hipertensión junto con sus probabilidades de ocurrencia (figs. 1 y 2). Como población base se ha tomado el dato demográfico publicado por el Instituto Nacional de Estadística (INE)²⁶ en el año 2009 y los porcentajes y las probabilidades de las distintas ramas del árbol están basadas en los datos epidemiológicos publicados relativos a la prevalencia de HTA en España y a su grado de control, diagnóstico y tratamiento^{1,2} (tablas 1 y 2). En los casos en que fue necesario, el modelo se ha completado obteniendo una media de los datos publicados en el estudio PRESCAP 2006², los datos de la auditora IMS health²⁷ (2009), los obtenidos de la base de datos Badalona Serveis Assistencials (BSA)²⁸ (correspondiente a 32.362 pacientes hipertensos tratados en el último semestre de 2009), y siempre contrastados con expertos en hipertensión (un médico internista, y cuatro médicos de atención primaria). Estos datos fundamentalmente han sido las tasas de asociación de fármacos en pacientes no controlados, las tasas de cambio anuales de la combinación libre (CL) a la CF, o las tasas anuales de introducción en el

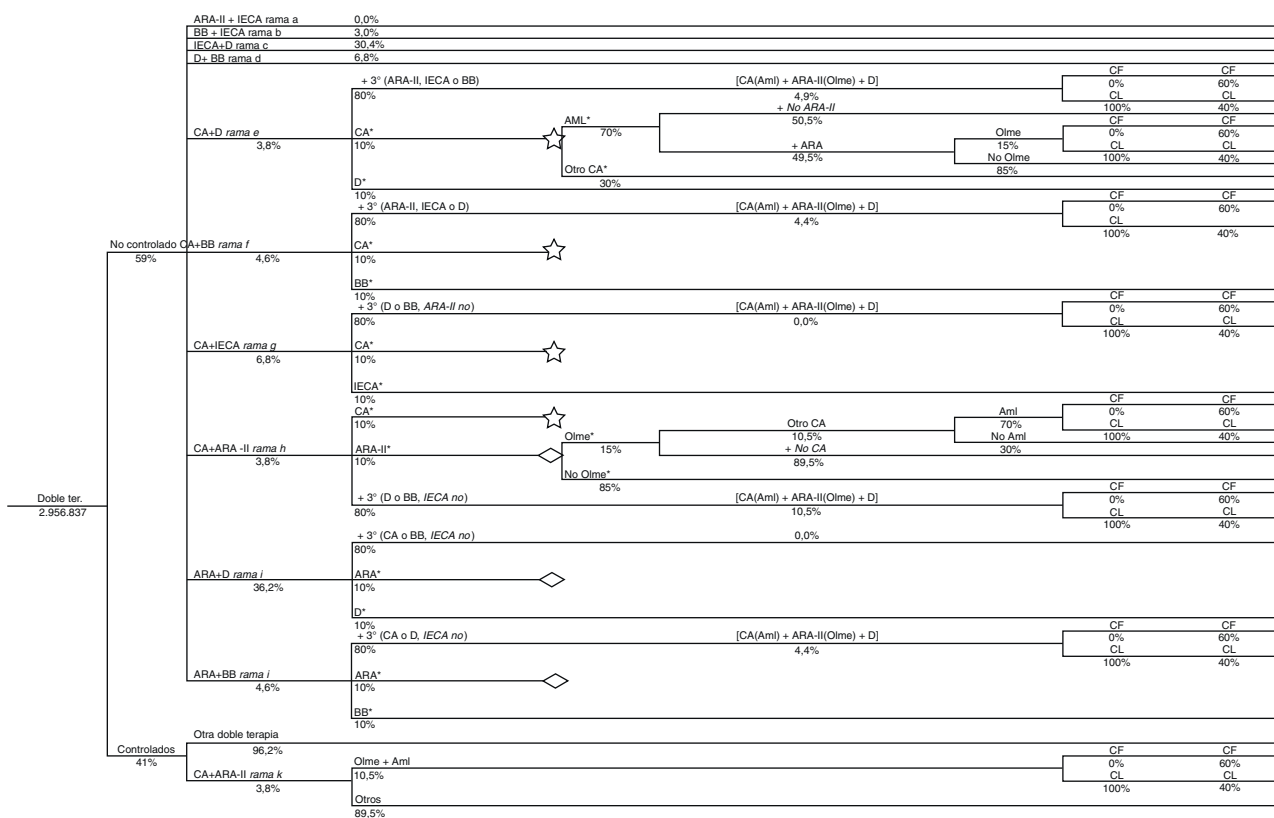


Figura 2 Árbol de pacientes en doble terapia (caso base año 2010).

AML: amlodipino; ARA-II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; BB: betabloqueante; CA: calcioantagonistas; CF: combinación fija; D: diurético; HTA: hipertensión arterial; OLME: olmesartan.

☆ doble terapia CA + otro; ◇ doble terapia ARA-II + otro.

mercado de la CF en cada una de sus presentaciones (tablas 1 y 2). De este modo, se ha identificado en España a la población hipertensa sin tratamiento (*naïves*), en monoterapia, doble terapia o triple terapia susceptible de ser tratada con un ARA-II y un CA asociados libremente (concretamente olmesartan y amlodipino) y, por tanto, susceptibles de recibir la CF de olmesartan/amlodipino en un único comprimido una vez que dicha presentación se encuentre disponible en el mercado (tabla 3). Una vez identificada esta población susceptible de ser tratada con la CF, se ha ponderado dicha población entre las tres presentaciones existentes y se ha calculado, teniendo en cuenta el cumplimiento, el coste de tratamiento de dicha población con esas dosis durante los tres años de proyección (2010, 2011 y 2012), sustrayendo los costes del tratamiento anterior sustituido.

Perspectiva y horizonte temporal del estudio

La perspectiva elegida para este AIP fue la del financiador, en este caso el SNS español, de forma universal y centralizada. Atendiendo a este criterio, sólo se han considerado los costes farmacológicos financiados públicamente excluyendo los costes asumidos por el paciente, las pérdidas de productividad laboral y otros costes indirectos tales como los posibles ahorros derivados de un buen control de la presión arterial y en consecuencia de eventos evitados. El horizonte temporal considerado fue de 3 años, a saber de 2010 a 2012.

Estimación de la población de pacientes susceptible de tomar la combinación fija de olmesartan/amlodipino: escenario base

El escenario base para el AIP de la CF se ha elaborado a partir de la población de más de 35 años censada y publicada por el INE en el 2009 y las proyecciones para los años 2010, 2011 y 2012. A partir de estos datos, se han extraído las poblaciones correspondientes a la prevalencia de HTA ponderada ≥ 35 años, HTA conocida (diagnosticada), tratada (en monoterapia, doble terapia o ≥ 3 fármacos) y controlada, y de ellas, la proporción y distribución de los pacientes en cada línea de tratamiento^{1,2} (tablas 1 y 2; figs. 1 y 2). Una vez obtenidos los candidatos susceptibles de recibir la CF de olmesartan/amlodipino en un único comprimido (tabla 3), el modelo asume que los pacientes susceptibles de cambiar a la CF serían: 1) pacientes no controlados en monoterapia con olmesartan o amlodipino; 2) pacientes no controlados en doble terapia siendo al menos, olmesartan o amlodipino uno de los tratamientos; 3) pacientes controlados en doble terapia con olmesartan y amlodipino asociados libremente; 4) pacientes en triple terapia, siendo olmesartan y amlodipino dos de sus fármacos, y 5) pacientes hipertensos no tratados (*naïves*) con una PAS/PAD basal $\geq 160/100$ mmHg y que inician el tratamiento antihipertensivo con una doble terapia tal y como aconsejan las guías actuales de tratamiento, siendo esta, olmesartan y amlodipino asociados libremente.

Tabla 1 Datos demográficos de prevalencia y asunciones consideradas para la elaboración del árbol de decisión del AIP de la CF olmesartan/amlodipino en un horizonte temporal de 3 años, para monoterapia y triple terapia (ver fig. 1)

Asunción	Año		
	2010	2011	2012
Crecimiento de la población española ^a	—	2,03%	2,02%
Prevalencia ponderada de HTA en población española ≥ 35 años ^b	48,0%	48,0%	48,0%
Prevalencia HTA conocida ^b	65,0%	65,0%	65,0%
Prevalencia HTA tratada ^b	85,0%	85,0%	85,0%
Prevalencia de HTA no tratada ^b	15,0%	15,0%	15,0%
% hipertensos no tratados (naïve) con PAS/PAD $\geq 160/100$ mmHg (grado 2/3) ^c	30,0%	30,0%	30,0%
% hipertensos grado 2/3 que iniciarían tratamientos con ARA-II + CA ^c (rama k)	3,8%	3,8%	3,8%
% hipertensos con OLME + AML (CL) ^d	10,5%	10,5%	10,5%
Monoterapia. Prevalencia de HTA tratada ^c (fig. 1)	44,3%	42,3%	40,3%
Prevalencia de HTA tratada en monoterapia y controlada ^c	41,4%	41,4%	41,4%
Prevalencia de HTA tratada en monoterapia y no controlada ^c	58,6%	58,6%	58,6%
% hipertensos no controlados con un CA ^c (rama a)	11,0%	11,0%	11,0%
% hipertensos en los que el CA es amlodipino (AML) ^d	70,0%	70,0%	70,0%
% hipertensos con amlodipino que añaden un ARA-II ^d	49,5%	49,5%	49,5%
% hipertensos no controlados con un ARA-II ^c (rama b)	33,5%	33,5%	33,5%
% hipertensos en los que el ARA-II es olmesartán (OLME) ^d	15,0%	15,0%	15,0%
% hipertensos de la rama b con olmesartán que añaden un CA ^d	10,5%	10,5%	10,5%
% hipertensos no controlados con un IECA ^c (rama c)	31,5%	31,5%	31,5%
% hipertensos no controlados con un BB ^c (rama d)	7,5%	7,5%	7,5%
% hipertensos no controlados con un D ^c (rama e)	15,0%	15,0%	15,0%
% hipertensos no controlados con otros fármacos ^c (rama f)	1,7%	1,7%	1,7%
Triple terapia: prevalencia de HTA tratada ^c (fig. 1)	14,5%	15,5%	16,5%
% hipertensos controlados y no controlados con ARA-II + CA + otro ^c (rama g)	29,4%	29,4%	29,4%
% hipertensos de la rama g con OLME + AML + tercer fármaco ^d	10,5%	10,5%	10,5%

AML: amlodipino; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; BB: betabloqueantes; CA: calcioantagonista; CF: combinación fija de olmesartan/amlodipino (20/5, 40/5 o 40/10); CL: combinación libre olmesartan + amlodipino; D: diurético; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidor del enzima convertidor de angiotensina; OLME: olmesartan.

^a ver referencia 26 de la bibliografía.

^b ver referencia 1 de la bibliografía.

^c ver referencia 2 de la bibliografía.

^d Investigación de mercado y opinión de expertos.

Se asume que la prevalencia de HTA es constante a lo largo del estudio, así como la prevalencia del tratamiento de hipertensión, el porcentaje de pacientes controlados, y el porcentaje tratado con cada grupo de fármacos antihipertensivos, ya que en un período de 3 años no se esperan grandes variaciones de estos valores. No obstante, sobre el escenario base en 2010 se ha incluido una disminución del 2% anual de los pacientes tratados en monoterapia que migrarán a doble y triple terapia equitativamente (tablas 1 y 2), un aumento progresivo de las tasas de cambio anuales de la CL a la CF durante el segundo y tercer año de modelización (tablas 2 y 3) y una variación anual en los porcentajes de pacientes asignados a cada una de las tres presentaciones de olmesartan/amlodipino (20/5, 40/5 y 40/10 mg) durante los tres años del AIP (tabla 2). Estas asunciones realizadas para los años 2011 y 2012 sobre el escenario base del modelo, intentan reflejar la opinión de los expertos sobre el flujo normal de pacientes hipertensos en tres años de evolución de la monoterapia a terapias asociadas y la penetración progresiva que estimamos para esta nueva opción terapéutica

con sus diferentes dosis dentro del arsenal terapéutico de la hipertensión.

Estimación de los costes anuales de los tratamientos

Los costes medios diarios y anuales de los tratamientos antihipertensivos utilizados en el modelo (tabla 4) se estimaron a partir del PVP-IVA que figura en el Catálogo del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España²⁹. Para amlodipino se usaron los precios de referencia vigentes en julio 2009, que son de 4,91 € para el envase de 30 comprimidos de 5 mg y 9,83 € para el envase de 30 comprimidos de 10 mg. En el caso de olmesartan, los envases considerados son de 28 comprimidos y los precios utilizados fueron los de 24,82 € para la dosis de 20 mg y 33,64 € para la dosis de 40 mg. En el caso de la CF de olmesartan/amlodipino los precios considerados fueron 27,91 €, 36,28 € y 40,64 € para las dosis de 20/5 mg, 40/5 mg y 40/10 mg respectivamente con envases de 28 comprimidos.

Tabla 2 Datos demográficos, de prevalencia y asunciones consideradas para la elaboración del árbol de decisión del AIP de la CF olmesartan/amlodipino en un horizonte temporal de 3 años para doble terapia (ver fig. 2)

Doble terapia. Prevalencia de HTA tratada^a (fig. 2)	41,2%	42,2%	43,2%
<i>Prevalencia de HTA tratada en doble terapia y no controlada^b</i>	58,6%	58,6%	58,6%
% hipertensos no controlados con ARA-II + IECA ^a (rama a)	0,0%	0,0%	0,0%
% hipertensos no controlados con BB + IECA ^a (rama b)	3,0%	3,0%	3,0%
% hipertensos no controlados con IECA + D ^a (rama c)	30,4%	30,4%	30,4%
% hipertensos no controlados con D + BB ^a (rama d)	6,8%	6,8%	6,8%
% hipertensos no controlados con CA + D ^a (rama e)	3,8%	3,8%	3,8%
% hipertensos no controlados con CA + BB ^a (rama f)	4,6%	4,6%	4,6%
% hipertensos no controlados con CA + IECA ^a (rama g)	6,8%	6,8%	6,8%
% hipertensos no controlados con CA + ARA-II ^a (rama h)	3,8%	3,8%	3,8%
% hipertensos no controlados con ARA-II + D ^a (rama i)	36,2%	36,2%	36,2%
% hipertensos no controlados con ARA-II + BB ^a (rama j)	4,6%	4,6%	4,6%
% hipertensos (rama e-j) que añaden un tercer fármaco (distinto a los dos anteriores) ^b	80,0%	80,0%	80,0%
% hipertensos (rama e-j) que mantienen uno de los dos fármacos ^b	20,0%	20,0%	20,0%
% hipertensos (rama e-h) que manteniendo CA (70% AML) añaden un ARA-II ^b	49,5%	49,5%	49,5%
% hipertensos (rama h-j) que manteniendo ARA-II (15% OLME) añade un CA ^b	10,5%	10,5%	10,5%
<i>Prevalencia de HTA tratada en doble terapia y controlada^a</i>	41,4%	41,4%	41,4%
% hipertensos controlados con Otra doble terapia ^a	96,2%	96,2%	96,2%
% hipertensos controlados con ARA-II + CA ^a (rama k)	3,8%	3,8%	3,8%
% hipertensos con OLME + AML (CL) ^b	10,5%	10,5%	10,5%
Estimación de la introducción en el mercado de la combinación fija (CF)^b	2010	2011	2012
<i>Olmesartan/amlodipino (20 mg/5 mg)</i>	35,0%	30,0%	25,0%
<i>Olmesartan/amlodipino (40 mg/5 mg)</i>	48,0%	52,0%	56,0%
<i>Olmesartan/amlodipino (40 mg/10 mg)</i>	17,0%	18,0%	19,0%
Estimación del porcentaje de cambio de la CL a la CF^b (fig. 1 y 2)	2010	2011	2012
<i>En pacientes naïve, en monoterapia, doble y triple terapia^b</i>	60,0%	65,0%	70,0%
<i>% de cambio de la CL Olme + AML a la CF olmesartan/amlodipino</i>			
<i>En pacientes con doble terapia controlados^b</i>	60,0%	70,0%	80,0%
<i>% de cambio de la CL Olme + AML a la CF olmesartan/amlodipino</i>			

AML: amlodipino; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; BB: betabloqueantes; CA: calcioantagonista; CF: combinación fija de olmesartan/amlodipino (20/5, 40/5 o 40/10); CL: combinación libre olmesartan + amlodipino; D: diurético; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidor del enzima convertidor de angiotensina; Olme: olmesartan.

^a ver referencia 2 de la bibliografía.

^b Investigación de Mercado y opinión de expertos.

El cómputo del coste anual de los tratamientos de la CF imputados en el modelo, se ha realizado utilizando el coste/tratamiento/año de cada presentación (20/5, 40/5 y 40/10), ponderado según la proporción de uso esperable de cada una de las presentaciones, por el grado de cumplimiento (número de días que el paciente efectivamente toma el tratamiento) en un año. En el caso de las CL de las mismas dosis (20/5, 40/5 y 40/10), el cálculo se ha realizado igual pero utilizando el coste/tratamiento/año de las asociaciones libres. Se ha considerado que la mejor estimación del cumplimiento terapéutico, al menos desde un punto de vista de coste, es la intensidad de uso del fármaco medido como la proporción de días en un año cubiertos por las prescripciones retiradas por el paciente en la oficina de farmacia. La mejor estimación encontrada corresponde al 82,4%, que corresponde a 301 días de tratamiento efectivo por año³⁰. Para nuestros cálculos en el modelo hemos estimado un 80% del cumplimiento (292 días) y durante los años 2010 y 2011 se considera el mismo escenario de cumplimiento con el tratamiento. Según la auditora IMS, se estima que los pacientes consumirán en el 2010 un 35% de la CF 20/5 mg,

un 48% la de CF 40/5 mg, y un 17% de la presentación de 40/10 mg, en el 2011 un 30%, 52% y 18% respectivamente, y en el 2012 un 25%, 56% y 19% respectivamente (tabla 2).

Realizando estos cálculos, el coste ponderado asignado a un paciente en tratamiento con la CL en 2010 será de 374,56 €, de 379,63 € en 2011 y de 384,71 € en 2012, mientras que el coste ponderado asignado a un paciente en tratamiento con la CF será de 355,53 € en 2010, de 360,35 € en 2011 y de 365,17 € en 2012. Una vez calculados estos costes, y teniendo en cuenta la perspectiva del financiador, hemos considerado que el SNS financia el cien por cien del coste de los tratamientos antihipertensivos en la población mayor de 65 años. Sin embargo, en la población menor de 65 años, diferencia el porcentaje de financiación asignando en el cartónaje un "cícero o punto negro" a las presentaciones que están financiadas en un 90% (en nuestro modelo serán las presentaciones de olmesartan y amlodipino en monoterapia) y a aquellas que no disponen de este "cícero" les atribuye una financiación del 60% (en nuestro modelo será la combinación fija de olmesartan/amlodipino).

Tabla 3 Distribución de pacientes entre las diferentes opciones terapéuticas (CL y CF) antes y después de la introducción de la combinación fija (CF) de olmesartan/amlodipino (20/5, 40/5 o 40/10) en el mercado. Horizonte temporal de 3 años

Año	Pacientes provenientes de	Sin CF mercado		Con CF mercado	
		Pacientes CL N.º	Pacientes CF N.º	Pacientes CL N.º	Pacientes CF N.º
2010	Monoterapia	17.533	0	7.013	10.520
	Doble terapia	21.140	0	8.465	12.684
	Triple terapia	32.094	0	12.838	19.256
	Naïves	1.516	0	606	910
2011	Monoterapia	17.088	0	5.981	11.107
	Doble terapia	22.102	0	7.480	14.622
	Triple terapia	35.019	0	12.257	22.762
	Naïves	1.547	0	541	1.006
2012	Monoterapia	16.617	0	4.985	11.632
	Doble terapia	23.093	0	6.394	16.699
	Triple terapia	38.048	0	11.414	26.634
	Naïves	1.579	0	473	1.106
ACUMULADO 3 AÑOS		79.337	0	23.266	56.071

Monoterapia: pacientes que provienen de la monoterapia con olmesartan o amlodipino mal controlados (ver fig. 1); Doble terapia: pacientes que provienen de la doble terapia bien y mal controlados (ver fig. 2); Triple terapia: pacientes que provienen de la triple terapia (ver fig. 1); Naïves: pacientes no tratados previamente para la hipertensión que comienzan a ser tratados con olmesartan y amlodipino (ver fig. 1).

CF: combinación fija olmesartan/amlodipino; CL: combinación libre olmesartan + amlodipino.

Análisis de sensibilidad

Dado que todo modelo económico lleva asociado cierto nivel de incertidumbre debido a las asunciones realizadas, en el presente AIP se ha realizado un análisis de sensibilidad univariante y del tipo umbral con aquellas variables que se ha estimado tenían incertidumbre asociada, variando los valores adoptados en el escenario base dentro de un rango de oscilación plausible en la práctica clínica habitual. Para ello, las siguientes asunciones fueron analizadas dentro de un rango que osciló entre $\pm 25\%$, sobre el valor utilizado en el escenario base. En el caso de las ramas en las que un

aumento del 25% del valor del dato base superaba el 100%, se ha optado por mantener el 100% durante los tres años.

Las asunciones realizadas fueron sobre los porcentajes de pacientes hipertensos en monoterapia con un CA (fig. 1 rama a) que es amlodipino, sobre los hipertensos con amlodipino que añaden un ARA-II, sobre los hipertensos en monoterapia en los que el ARA-II (fig. 1 rama b) es olmesartan, sobre los hipertensos con olmesartan que añaden un CA, sobre los hipertensos que toman un ARA-II y un CA conjuntamente, sobre los hipertensos en doble terapia no controlados (fig. 2 ramas e-j) que añaden un tercer fármaco, sobre el porcentaje de pacientes que proviene de la triple terapia (fig. 1

Tabla 4 Costes unitarios utilizados y costes financiados por la administración

	Tratamiento/día (€)	Tratamiento/año (€) ^b	Cícero ^c	Gasto Admón./pac/año (€) (< 65 años)	Gasto Admón./pac/año(€) (≥ 65 años)
Olmesartan 20 mg	0,89	259,88	90%	233,89	259,88
Olmesartan 40 mg	1,20	350,40	90%	315,36	350,40
Amlodipino 5 mg ^a	0,16	46,72	90%	42,05	46,72
Amlodipino 10 mg ^a	0,33	96,36	90%	86,72	96,36
Posibles combinaciones					
CL olmesartan 20 mg + amlodipino 5 mg ^a	1,05	306,63	90%	275,97	306,63
CL olmesartan 40 mg + amlodipino 5 mg ^a	1,37	398,61	90%	358,75	398,61
CL olmesartan 40 mg + amlodipino 10 mg ^a	1,53	446,50	90%	401,85	446,50
CF olmesartan/amlodipino 20/5 mg	1,00	291,06	60%	174,64	291,06
CF olmesartan/amlodipino 40/5 mg	1,30	378,35	60%	227,01	378,35
CF olmesartan/amlodipino 40/10 mg	1,45	423,82	60%	254,29	423,82

^a Precios de referencia julio 2009.

^b Asumiendo un cumplimiento terapéutico del 80%.

^c Cícero: porcentaje del coste del fármaco que financia la administración sanitaria; Admón.: administración; CF: combinación fija; CL: combinación libre; pac: pacientes.

rama g) y por último sobre los porcentajes de cambio de la CL a la CF y el porcentaje de ponderación sobre cada una de las tres presentaciones. Los resultados de estos análisis de sensibilidad univariantes se presentan en un gráfico tipo tornado (fig. 3).

Se ha realizado también un análisis de sensibilidad tipo umbral para el grado de cumplimiento, estudiado los resultados del AIP para el 100%, el 88% (cumplimiento en CF)²¹, el 75%, el 69% (cumplimiento en monoterapia)²¹ y el 50% de cumplimiento (caso límite) por parte de los pacientes durante los tres años.

Asimismo, hemos estudiado como impactaría en el AIP a tres años el grado en el que el SNS financia los fármacos. El caso base contempla que el SNS realiza el copago del 90% de las CL y el 60% de las CF en pacientes < 65 años y el 100% de ambas en hipertensos ≥ 65 años. En el análisis de sensibilidad se estudia la robustez del análisis AIP con un 90% de financiación de todas las presentaciones en menores de 65 años.

Resultados

Partiendo de la población española mayor de 35 años del 2010, y de las prevalencias estimadas de hipertensión arterial diagnosticada, tratada y controlada, y de las proporciones de pacientes en cada rama de tratamiento (figs. 1 y 2), el modelo calcula un número total de 72.283 posibles pacientes tratados con la CL de olmesartan más amlodipino el primer año (2010), que se incrementa a 75.756 en el segundo año y a 79.337 en el tercer año en toda España (tabla 3). En esos tres años el número de hipertensos españoles tratados con olmesartan más amlodipino en CL sería del orden de 79.337. El modelo estima un porcentaje de cambio de la CL a la CF del 60% el primer año, y cercano al 65% el segundo año y al 70% el tercer año, por tanto el número de pacientes tratados con la CF en el 2010 sería de 43.370, de 49.497 en el 2011 y de 56.071 en el 2012 (tabla 3). Considerando un reparto ponderado de dichos pacientes entre las tres presentaciones diferente cada año (tabla 2), el coste ponderado asignado a un paciente en tratamiento con la CF será de 355,53 € en 2010, de 360,35€ en 2011 y de 365,17 € en 2012, mientras que el coste ponderado asignado a un paciente en tratamiento con la CL sería de 374,56 € en el 2010, de 379,63 € en 2011 y de 384,71 € en 2012.

Atendiendo a estas cifras, el impacto presupuestario global esperable en estos tres años (si sólo se contemplan los costes farmacológicos financiados y se descuentan los costes del tratamiento que es sustituido) sería de -13.802.092 € (considerando el "círculo" y un cumplimiento del 80%). Se obtendría por tanto un ahorro de 4,0 M€ el primer año, 4,6 M€ el segundo, y 5,2 M€ el tercer año (tabla 4).

Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad realizados se representan en la figura 3, en forma de gráfico tornado, mostrando que el AIP estimado para el período estudiado de 2010 a 2012, es muy robusto ya que el resultado neto en los diferentes escenarios oscila entre [-10,4 M€ y -17,3 M€], y descendería hasta -2,6 M€, en el caso de homogeneizar el porcentaje de financiación del SNS al 90% en todos los < 65 años y al 100% en todos

los > 65 años. Se realizaron también 2 análisis (no incluidos en las figuras): uno suponiendo un 100% de cambio a la dosis de la CF de 20/5 mg, o a la de 40/5 mg o a la de 40/10 mg, obteniéndose en dichos casos unos ahorros de -11,3 M€, -14,7 M€ o -16,5 M€ respectivamente; y otro oscilando el cumplimiento entre 50% y 100%, lo que implicaría un ahorro entre (-8,6 M€ y -17,3 M€). Por tanto, aunque variemos entre más menos un 25% las variables del caso base que presentan más incertidumbre vemos que los valores del IP seguirían siendo negativos y por lo tanto el modelo del AIP seguiría siendo robusto y mostrando ahorros desde el primer año.

Discusión

Aunque es conocido que el tratamiento farmacológico de la HTA es coste-efectivo, conviene enfatizar que la sustitución de un medicamento antihipertensivo por otro en los pacientes no controlados en monoterapia, resulta a corto y medio plazo más caro y menos efectivo que la asociación de un segundo fármaco sinérgico al tratamiento ya instaurado^{11,12}. Adicionalmente, la reducción extra de PA que se obtiene al asociar dos clases diferentes de antihipertensivos es aproximadamente 5 veces superior a la que se obtiene doblando la dosis de un fármaco en monoterapia³¹. Teniendo en cuenta este tipo de hechos clínicos demostrables, las guías actuales de tratamiento de hipertensión¹² recomiendan el uso de asociaciones de fármacos o CF como segundo escalón de tratamiento e incluso como primera línea en el manejo temprano de pacientes hipertensos con comorbilidades asociadas o un alto riesgo cardiovascular que requieran una pronta reducción de la PA.

Pero el éxito del tratamiento antihipertensivo no solamente radica en una buena elección por parte del clínico de los principios activos acordes con el perfil clínico del paciente, sino también en el grado de compromiso y cumplimiento por parte del paciente de ese tratamiento. Es bien conocido que el cumplimiento del tratamiento antihipertensivo está inversamente relacionado con los niveles de PA alcanzados, y es inversamente proporcional al número de fármacos administrados²¹. Según Bangalore¹⁹, las CF disminuyen el riesgo de no cumplimiento terapéutico en un 24% comparado con las combinaciones por separado y por tanto el control de la PA es mayor.

Adicionalmente al cumplimiento terapéutico, son muchas las ventajas de las CF sobre las combinaciones por separado: la simplicidad de dosis y conveniencia de uso, la potenciación de los efectos antihipertensivos de los medicamentos en monoterapia, la disminución de los efectos adversos y los menores costes. Los resultados en términos de costes que se vislumbran a la luz de este análisis de impacto presupuestario (AIP) tras la comercialización de la combinación fija de olmesartan/amlodipino en un único comprimido son que el SNS español se ahorraría del orden de 13,8 M€ en tres años únicamente sustituyendo el tratamiento de los pacientes con olmesartan + amlodipino por separado por la CF de olmesartan/amlodipino. Este análisis sólo incluye el ahorro en tratamiento farmacológico, pero sabemos que los mayores costes de la HTA corresponden a costes provocados por las complicaciones secundarias y que las ventajas de las CF versus las CL se traducen en un aumento de comodidad posológica y cumplimiento, lo

que repercute en un mejor control de la PA y por tanto en una disminución de eventos cardiovasculares (ECV) y consecuentemente de costes directos sanitarios, con lo cual estos ahorros que no podemos descontar serían sustanciales³². Adicionalmente, no se han considerado los ahorros imputables a la posible reducción de efectos adversos (EA) al combinar tratamientos antihipertensivos a dosis bajas frente al tratamiento en monoterapia a dosis altas. En términos generales, los efectos adversos llevan implícitos: abandono precoz del tratamiento por parte del paciente (con sus implicaciones de riesgo cardiovascular), una nueva consulta al médico debido al EA, una nueva receta para un nuevo tratamiento antihipertensivo y quizás un tratamiento farmacológico paliativo para el EA, y todos estos costes evitados, también se añadirían al ahorro. En el ámbito internacional, hemos encontrado algunas publicaciones en esta línea que también demuestran ahorros^{33,34}, pero es difícil hacer una extrapolación o comparación de los resultados debido a que tanto los costes de los medicamentos como los de los recursos y su repercusión en los sistemas sanitarios varían sustancialmente de un país a otro. En el ámbito español, por ejemplo, se han realizado estudios de costes sobre la terapia combinada enalapril/nitrendipino³⁵ o amlodipino/atorvastatina³⁶ que concuerda con los resultados de ahorro para el SNS que encontramos en nuestro trabajo y que nos inducen a pensar que los resultados obtenidos en dichos modelos podrían ser extrapolables a la mayoría de las CF comercializadas. De todos modos, sería deseable estudiar el impacto presupuestario de dichas CF desde la perspectiva de la sociedad y del paciente.

Uniéndolo por tanto, 1) la ventaja clínica de mayor eficacia antihipertensiva al asociar dos fármacos antihipertensivos frente a utilizar sólo uno a dosis altas, 2) la ventaja en comodidad, simplicidad de uso y cumplimiento si se administran en un único comprimido, y, tal y como demuestra este estudio, 3) la ventaja en costes de las combinaciones fijas frente a la administración de los mismos principios activos por separado, parece lógico pensar que sería deseable que el porcentaje de pacientes hipertensos españoles tratados con combinaciones fijas fuese en aumento en detrimento de asociar los mismos principios activos por separado. Sin embargo, en el SNS español nos encontramos con la paradoja de que el coste de la combinación libre de dos principios activos por separado no sólo es más cara, sino que además está financiada en un 90% en menores de 65 años, mientras que del coste de las combinaciones fijas de antihipertensivos sólo se financian el 60% en menores de 65 años, repercutiéndole a los pacientes el 40% restante ¿Tiene algún sentido esta diferencia en el porcentaje de financiación?

Partiendo de la base de que el AIP es un modelo simplista que trata de aproximarse a la realidad, los resultados obtenidos no están exentos de cierto grado de incertidumbre con las proyecciones y estimaciones realizadas. En este sentido, los análisis de sensibilidad realizados, aunque de forma univariante, nos han permitido minimizar los posibles errores y aumentar la certidumbre de las estimaciones realizadas para comprobar la robustez del AIP cuando se modifican la mayoría de las variables sujetas a incertidumbre, mostrando ahorros en todos los casos. Para realizar el caso base del modelo de AIP a 3 años que se presenta en este trabajo, hemos utilizado los datos del estudio

PRESCAP 2006² en el cual se definía, para ese momento, los porcentajes de uso de monoterapia y terapia combinada, así como el porcentaje de uso de cada uno de los grupos de fármacos en monoterapia o las asociaciones de fármacos más utilizadas. Según estos datos, tanto en monoterapia como en terapia combinada los ARA-II y los IECA son los fármacos más recetados en primera línea de tratamiento (33,5% y 31,5% respectivamente) y, consecuentemente, las asociaciones más frecuentes son ARA-II + diurético (36,2%) e IECA + diurético (30,4%) quedando las asociaciones de ARA-II + calcioantagonista e IECA + calcioantagonista en 3,8% y 6,8% respectivamente. Según la opinión de los autores, cuatro años más tarde, en el 2010, las tendencias de asociación de ARA-II e IECA siguen siendo mayores con diuréticos que con calcioantagonistas, pero posiblemente estas distancias se están acortando debido a resultados de estudios como el ACCOMPLISH³⁷, publicado en 2008, en el que se concluye que la estrategia de tratamiento (IECA + calcioantagonista) en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular (60% diabéticos), reduce el riesgo absoluto cardiovascular un 2,2% y el riesgo relativo cerca de un 20% respecto a la asociación IECA + diurético. En la misma línea, un metaanálisis recientemente publicado de 147 estudios³⁸, confirma que los calcioantagonistas se diferencian ligeramente frente a las otras 4 clases de fármacos antihipertensivos (betabloqueantes, IECA, ARA-II y diuréticos) en que proporcionan un mayor efecto preventivo frente al ictus.

Acorde con estos resultados publicados después del PRESCAP 2006, consideramos que las tendencias actuales de tratamiento podrían ser diferentes a las utilizadas en el caso base del modelo y por tanto, hemos realizado un análisis de sensibilidad que nos ha permitido reflejar la robustez del modelo aun variando estas tendencias.

Limitaciones del modelo

Este modelo de AIP presenta ciertas limitaciones al ser un modelo de proyección futura de uso de un medicamento basado en la actitud esperada de los clínicos frente a la introducción en el arsenal terapéutico de una CF antihipertensiva nueva.

La mayor parte de las limitaciones imputables al uso de asunciones, han sido manejadas mediante los análisis de sensibilidad realizados para aumentar la certidumbre de nuestras estimaciones y asegurar que el modelo es robusto y muestra ahorros en todos los casos.

Sin embargo, existen otro tipo de limitaciones en el modelo sobre las que no hemos podido rebajar la incertidumbre y que debemos tener en consideración. En primer lugar, el modelo no ha estimado el aumento de ahorros derivado de los aumentos en la productividad laboral por disminución de las bajas laborales imputables a aquellos pacientes en los que se previene un ECV. No ha considerado a los pacientes prejubilados menores de 65 años para los que el porcentaje de financiación pública de los fármacos sería del 100%. Tampoco ha considerado la doble terapia de ARA-II + IECA, fundamentalmente porque consideramos que será despreciable después de los resultados del estudio ONTARGET^{39,40}. Y finalmente, se ha considerado constante el porcentaje de pacientes controlados y no controlados durante los tres años y en todos los supuestos.

Lo conocido sobre el tema

- La hipertensión mal controlada en España continúa siendo un grave problema de salud con consecuencias serias en nuestro país en términos de calidad de vida, incrementos de dependencia, un gran volumen de costes sanitarios y sociales y unas 40.000 muertes anuales.
- Los dos aspectos fundamentales para mejorar el control de los hipertensos tratados en España son: la asociación de fármacos con mecanismos de acción complementarios (otorga ventajas en eficacia clínica hasta 5 veces superiores a los obtenidos doblando la dosis de monoterapia) y facilitar el cumplimiento a los pacientes.

Que aporta este estudio

- El modelo tipo árbol de decisión realizado refleja el algoritmo de tratamiento más habitual en la práctica clínica de la hipertensión española con sus probabilidades de ocurrencia, sus pacientes asociados y pone de manifiesto que la doble terapia más utilizada son la asociación de inhibidores del sistema renina angiotensina (ARA-II e IECA) con calcioantagonistas o diuréticos.
- La combinación fija de olmesartan/amlodipino comercializada recientemente a las dosis de 20/5, 40/5 y 40/10 mg, supondría unos ahorros de hasta 13,8 M€ para el SNS en los tres primeros años.

En conclusión, y aún con las limitaciones expuestas, el AIP de la CF de olmesartan/amlodipino con las dosis de 20/5 mg, 40/5 mg y 40/10 mg, podría generar unos ahorros netos de 13,8 M€ para el SNS español en un período de 3 años y este ahorro iría en aumento si se considerase un mayor número de pacientes y los beneficios derivados de la reducción de complicaciones secundarias.

En base a estos ahorros, los servicios de salud autonómicos y nacionales deberían promover la elección de estrategias terapéuticas cómodas, eficientes y coste-efectivas, fundamentalmente en patologías crónicas como la hipertensión, que aseguren el cumplimiento del tratamiento a largo plazo²² y favorezcan el control de las patologías.

Conflicto de intereses

Este estudio ha recibido ayuda financiera no vinculante por parte de Pfizer España. Belén Ferro-Rey y Carlos Álvarez-Martín son empleados de Pfizer España, Marina de Salas-Cansado trabaja en una CRO contratada por Pfizer, el resto de los autores no tienen ningún conflicto de interés. Pfizer recientemente ha comercializado un fármaco de combinación fija de olmesartan/amlodipina.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer las aportaciones realizadas por Javier Rejas en la realización del presente trabajo.

Bibliografía

1. Banegas Banegas JR. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipertensión*. 2005;22:353–62.
2. Llisterri Caro JL, Rodríguez GC, Alonso FJ, Banegas JR, González-Segura D, Lou S, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa atendida en atención primaria. Estudio PRESCAP 2006. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:681–7.
3. Roca-Cusachs Coll A, Muñoz Lloret A, De Castellar R, Garrido Costa C, en representación de los investigadores del estudio ICTUS. Estudio del riesgo coronario y de ictus en pacientes hipertensos mayores de 54 años atendidos en atención primaria. *Rev Clin Esp*. 2008;208:490–8.
4. Alderman MA, Ogihara T. Global challenge for overcoming high blood pressure: Fukuoka Statement. *J Hypertens*. 2007;25:727.
5. Mac Mahon S. Blood Pressure, stroke and coronary heart disease. Part I: Prolonged differences in Blood Pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335:765–74.
6. Mac Mahon S, Rogers A. The effects of antihypertensive treatment on vascular disease: reappraisal of evidence in 1994. *Trends Vasc Med*. 1994;4:265–71.
7. Barrios Alonso V, Peña Pérez G, González Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, Lozano Vidal JV, Llisterri Caro JL, et al. Hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en las consultas de Atención Primaria y de Cardiología en España. *Rev Clin Esp*. 2003;203:334–42.
8. González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, Bertoméu Martínez V, Conthe Gutiérrez P, De Santiago Nocito A, Zsolt Fradera I. Heart failure in outpatients: comorbidities and management by different specialists. The EPISERVE Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:611–9.
9. Graciani A, Zuluaga MC, Banegas JR, León-Muñoz LM, de la Cruz JJ, Rodríguez-Artalejo F. Mortalidad cardiovascular atribuible a la presión arterial elevada en población española de 50 años o más. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:125–9.
10. Banegas JR, López-García E, Graciani A, Guallar-Castillón P, Gutiérrez-Fisac JL, Alonso J, et al. Relationship between obesity, hypertension, and diabetes, and health-related quality of life among the elderly. *Eur J Card Prev Rehabil*. 2007;14:456–62.
11. Sicras-Mainar A, Velasco-Velasco S, Llopart-López JR, González-Rojas N, Clemente-Igeño C, Navarro-Artieda R. Asociación entre el grado de control de la hipertensión arterial, la comorbilidad y los costes en personas de más de 30 años durante el año 2006. *Rev Esp Salud Pública*. 2008;82:315–22.
12. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007;28:1462–536.
13. Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1235–527.
14. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Prospective studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A metaanalysis of individual data

- for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903–13.
15. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Hypertension: management in adults in primary care: pharmacological update*. London: Royal College of Physicians; 2006.
 16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003;289:2560–72.
 17. Rosenthal T, Gavras I. Fixed-dose combinations as first-line treatment for hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2006;48:416–25.
 18. Orueta Sánchez R. Estrategias para mejorar la adherencia terapéutica en patologías crónicas. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. 2005;29:40–8.
 19. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007;120:713–9.
 20. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326:1427–31.
 21. Pimenta E, Oparil S. Fixed combinations in the management of hypertension: patients perspectives and rationale for development and utility of the olmesartan-amlodipine combination. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:653–64.
 22. Banegas JR, Jovel A, Abarca B, Aguilar M, Aguilera L, Aranda P, et al. Hipertensión arterial y política de salud en España. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:222–9.
 23. Brosa M, Gisbert R, Rodríguez JM, et al. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoeconomics Spa Res Articl*. 2005;2:65–79.
 24. Marshall DA, Douglas PR, Drummond MF, et al. Guidelines for conducting pharmaceutical budget impact analyses for submission to public drug plans in Canada. *Pharmacoeconomics*. 2008;26:477–95.
 25. Ficha Técnica de Capenon® (2009).
 26. Instituto Nacional de Estadística, www.ines.es (consultado en julio 2009).
 27. Intercontinental Medical Statistics (IMS health), www.imshealth.com (informe confidencial recibido periódicamente desde la consultora).
 28. Badalona Serveis Assistencials (BSA), www.bsa.cat (consultado en Enero 2010).
 29. Catálogo del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España 2009.
 30. Sicras Mainar A, Fernández de Bobadilla J, Rejas Gutiérrez J, et al. Patrón de cumplimiento terapéutico de antihipertensivos y/o hipolipemiantes en pacientes hipertensos y/o dislipémicos en Atención Primaria. *An Med Interna*. 2006;23:1–14.
 31. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination Therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122:290–300.
 32. Sanz Granda A. Complicaciones cardiovasculares: el eje del coste en la HTA. *OFFARM*. 2002;21:113–6.
 33. Stankus V, Hemmelgarn B, Campbell NR, Chen G, McAlister FA, Tsuyuki RT. Reducing costs and improving hypertension management. *Can J Clin Pharmacol*. 2009;16:e151–5.
 34. Brixner DI, Jackson 2nd KC, Sheng X, Nelson RE, Keskinaslan A. Assessment of adherence, persistence, and costs among valsartan and hydrochlorothiazide retrospective cohorts in free-and fixed-dose combinations. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:2597–607.
 35. Antoñanzas F, Velasco M, Abbas I, Pontes C, Delgado J, Terán M. Theoretical model of a cost-effectiveness analysis of combined enalapril-nitrendipine therapy for treating hypertension. *Aten Primaria*. 2003;31:366–71.
 36. De Salas M, Fernández De Bobadilla J, Ferro B, Rejas J. Análisis del impacto presupuestario para el Sistema Nacional de Salud de la combinación fija de amlodipino 5 o 10 mg y atorvastatina 10 mg. *Farm Hosp*. 2010. doi:10.1016/j.farma.2009.11.008.
 37. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417–28.
 38. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
 39. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events (ONTARGET Trial). *N Engl J Med*. 2008;358, 1547-1159.
 40. Mann JF, Schimieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372:547–53.