

ORIGINALES

Adalimumab *versus* etanercept en el tratamiento de la artritis reumatoide: análisis coste-efectividad

A. González Álvarez¹, M. Gómez Barrera², J. Borrás Blasco³ y E. J. Giner Serrer⁴

¹Servicio de Farmacia. Hospital Obispo Polanco, Teruel, España. ²Grupo de Investigación GIMACES. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad San Jorge. Villanueva de Gallego, Zaragoza, España. ³Servicio de Farmacia. Hospital de Sagunto, Valencia, España. ⁴Servicio de Reumatología. Hospital Obispo Polanco, Teruel, España.

Resumen

Objetivo: Valorar el grado de efectividad y eficiencia de las dos alternativas principalmente utilizadas en nuestro ámbito, etanercept (ETN) y adalimumab (ADA), para el tratamiento de pacientes diagnosticados de artritis reumatoide (AR) en condiciones reales de la práctica clínica diaria.

Material y método: Se realizó un estudio observacional retrospectivo, cuyo horizonte temporal fue de 12 meses referidos al año 2012, en el que se analizaron las características de los pacientes, así como la efectividad y eficiencia de ETN y ADA en la población de estudio. Se estudiaron todos los pacientes de ambos sexos mayores de 18 años, diagnosticados de AR, atendidos en las consultas externas del Servicio de Reumatología del Sector Sanitario de Teruel. Se determinó el descenso medio del valor de DAS28 (DAS28r) de cada fármaco y se definió como unidad de efectividad en el estudio farmacoeconómico un valor DAS28 al inicio (DAS28a) inferior a 3,2 puntos y DAS28r mayor a 1,2 puntos. Como parámetro del estudio para determinar el coste-efectividad de ambas alternativas se utilizó el beneficio neto sanitario (BNS). **Resultados:** El valor medio de DAS28a fue 2,25 y 2,72 puntos para ETN y ADA respectivamente, con un valor DAS28r de 1,01 puntos superior para ETN, aunque sin ser estadísticamente significativo ($p > 0,05$). El cálculo del parámetro BNS obtuvo un valor igual a -0,121; IC95% (-0,951 a 0,709), sin embargo la inclusión del valor 0 en el intervalo de confianza hizo que no se observaran diferencias de coste-efectividad.

Conclusiones: Ambas alternativas son efectivas en el tratamiento de la AR, aunque parece existir una tendencia a favor de ETN en el grado coste-efectividad sin ser significativa.

PALABRAS CLAVE

Artritis reumatoide; Análisis coste-efectividad; Adalimumab; Etanercept; Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa; Disease Activity Score 28

Adalimumab versus etanercept in the treatment of active rheumatoid arthritis: cost-effectiveness analysis

Abstract

Purpose: To assess the effectiveness and efficiency of the two alternatives mainly used in our area, etanercept (ETN) and adalimumab (ADA), for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) patients under real clinical practice.

Material and methods: We performed a retrospective observational study, where the time horizon was 12 months referred to the year 2012. We analyzed the characteristics of patients, and the effectiveness and efficiency of ETN and ADA in our study population. Inclusion criteria: patients over 18 years, diagnosed with RA treated at the outpatient clinic of the Rheumatology Health Sector of Teruel. We determined the mean decrease in DAS28 value (DAS28r) of each drug and we defined as a unit of effectiveness in pharmacoeconomic study, a DAS28 value at baseline (DAS28a) less than 3.2 points and DAS28r greater than 1.2 points. As parameter to determine the cost-effectiveness of both alternatives we used net health benefits (NHB).

Results: The average value of DAS28a was 2,25 and 2,72 points for ETN and ADA respectively, with a value of DAS28r 1,01 points higher for ETN, although not statistically significant ($p > 0.05$). NHB obtained a value of -0.121, 95% CI (-0.951 to 0.709).

Conclusions: Both alternatives are effective in the treatment of RA, although it seems to be a trend in favor of ETN in cost-effectiveness degree.

KEYWORDS

Rheumatoid arthritis; Cost-effectiveness analysis; Adalimumab; Etanercept; Tumor necrosis factor alpha antagonists; Disease Activity Score 28

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agonzalezal@salud.aragon.es (Alejandro González Álvarez)

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica que tiene un gran impacto en la calidad de vida del paciente y origina un coste social y económico importante. Desde sus fases iniciales, afecta a las actividades diarias de las personas que la padecen, no sólo en sus aspectos físicos, sino también en los aspectos sociales, psicológicos y económicos. Se trata de una enfermedad frecuente y su prevalencia varía poco entre países, oscilando entre el 0,5 y 1%¹.

El tratamiento de la AR según las American College of Rheumatology Recommendations de 2008 y la European League Against Rheumatism^{2,3} sugieren iniciar la terapia con fármacos modificadores de la enfermedad (FAMES) tradicionales o combinación de los mismos, siendo el metotrexato (MTX) el fármaco de elección en pacientes que no hayan sido tratados anteriormente debido a su excelente perfil de eficacia y seguridad. Si la respuesta a monoterapia con MTX es inadecuada después de tres meses de tratamiento, estas guías recomiendan el uso de la terapia combinada, a base de MTX, sulfasalazina e hidroxicloroquina o la combinación de MTX y un fármaco inhibidor del factor de necrosis tumoral α (anti-TNF) tal como adalimumab (ADA), etanercept (ETN), infliximab (INFX), certolizumab pegol o golimumab.

Estas recomendaciones^{2,3} contemplan el cambio de un anti-TNF por otro en caso de que no se consiga un resultado satisfactorio. Si a pesar de ello el paciente no responde, se pueden utilizar otras alternativas como la administración de MTX junto con abatacept, tocilizumab y rituximab.

Desde el punto de vista farmacoeconómico, en la actualidad cada vez se emplean con más asiduidad los análisis coste-efectividad de los nuevos medicamentos y/o tecnologías sanitarias a la hora de tomar decisiones sobre su precio, nivel de financiación o su inclusión en formularios y guías terapéuticas. Los estudios de coste-efectividad permiten conocer el coste y la efectividad incremental de una nueva terapia cuando se compara con las opciones ya existentes en un paciente con la enfermedad diana evaluada, y proporcionan una estimación de la eficiencia de este nuevo medicamento y/o tecnología sanitaria versus las alternativas ya disponibles. Este tipo de análisis económico pretende maximizar la eficiencia a la hora de asignar los recursos existentes desde una perspectiva social⁴.

En un estudio reciente, los costes estimados por paciente y año de tratamiento con fármacos tales como ETN, ADA e INFX ascendían a 12.313€, 13.367€ y 10.966€ respectivamente⁵. Del análisis de estos datos y el desarrollo e incorporación al mercado de nuevos fármacos biológicos en el tratamiento de esta patología, se desprende que la AR es una enfermedad que genera un importante coste para el Sistema Nacional de Salud.

Algunos trabajos han propuesto soluciones a este hecho, como el estudio PRAXIS⁶ donde se puso de manifiesto los importantes ahorros económicos que podría suponer la utilización de ciertas alternativas igual de eficaces pero con unos costes de adquisición menores, es decir, el uso de ETN en lugar de otros anti-TNFs como INFX y ADA. En esta misma línea se han publicado nuevos resultados^{7,8} que apoyan los datos obtenidos en el estudio PRAXIS, sin embargo otros estudios obtienen un mejor perfil de coste-efectividad para ADA^{9,10}.

Así pues, es evidente la gran heterogeneidad de las distintas evaluaciones económicas realizadas en este grupo de fármacos, lo que hace difícil la toma de decisiones por parte del clínico a la hora de elegir el tratamiento más coste-efectivo para el paciente con AR.

El presente estudio intenta valorar el grado de efectividad y eficiencia de las dos alternativas principalmente utilizadas en nuestro ámbito, ETN y ADA, para el tratamiento de pacientes diagnosticados de artritis reumatoide en condiciones reales de la práctica clínica diaria.

Material y método

Pacientes

Se estudiaron todos los pacientes de ambos sexos mayores de 18 años, diagnosticados de AR, atendidos en las consultas externas del Servicio de Reumatología del Sector Sanitario de Teruel. Los criterios de inclusión fueron: haber fracasado al tratamiento con FAMES tradicionales, no haber recibido previamente tratamiento con fármacos anti-TNFs y permanecer con tratamiento activo al menos 12 meses. Los criterios de exclusión incluyeron: diagnóstico de patologías autoinmunes como espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y administración de abatacept o rituximab.

Método

Se realizó un estudio observacional retrospectivo, cuyo horizonte temporal fue de 12 meses referidos al año 2012, en el que se analizaron las características de los pacientes, así como la efectividad y eficiencia de ETN y ADA en la población de estudio. La obtención de los datos se realizó de forma retrospectiva, mediante la consulta de las historias clínicas de pacientes seleccionados. El estudio obtuvo la autorización del Comité Ético de Aragón y el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS) y fue clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como estudio de posautorización con otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo (EPA-OD).

El esquema de dosificación seguido para ETN y ADA fue de 50 mg administrados una vez a la semana y 40 mg cada dos semanas respectivamente.

Se analizaron las variables demográficas edad y sexo y las variables clínicas al inicio del tratamiento anti-TNF: creatinina, urea, albúmina, MDRD-4, GOT, GPT, proteína C reactiva (PCR), factor reumatoide (FR), velocidad de sedimentación globular (VSG), recuento de leucocitos, hemoglobina, número de comorbilidades presentes en el paciente, ingresos hospitalarios, FAMES prescritos con anterioridad, miligramos de MTX semanales, años de evolución de la AR, Disease Activity Score 28 (DAS28)¹¹ previo al inicio de la terapia anti-TNF (DAS28i). Todas ellas, variables que permitieron analizar la homogeneidad de las poblaciones y el control de posibles factores de confusión en el desarrollo del estudio.

Tras ello, se determinó el descenso medio del valor de DAS28 (DAS28r) de cada fármaco tras 12 meses de terapia anti-TNF, calculado como la diferencia de los valores DAS28i (Disease Activity Score 28 previo al inicio de la terapia anti-TNF) y DAS28a (Disease Activity Score 28 actual tras 12 meses de tratamiento), lo cual permitió comparar la efectividad de ambos tratamientos.

En el estudio farmacoeconómico se definió como unidad de efectividad un valor DAS28a inferior a 3,2 puntos y DAS28r mayor a 1,2 puntos (Efectividad = $DAS28a < 3,2 + DAS28r > 1,2$) según los criterios de respuesta establecidos por la Sociedad Española de Reumatología¹².

El tipo de estudio seleccionado para efectuar la evaluación económica fue un análisis de coste-efectividad¹³ utilizando la perspectiva del hospital e incluyendo exclusivamente costes directos (coste de adquisición de los medicamentos anti-TNFs, costes de pruebas complementarias, exámenes radiológicos y visitas al reumatólogo), no incluyendo costes indirectos (pérdidas de productividad por bajas laborales, ausencia al trabajo, etc.).

Se calculó la diferencia media de costes unitarios por proceso (número de analíticas ordinarias, número de visitas al reumatólogo y número de pruebas radiológicas) entre los dos grupos de tratamiento (costes ETN-costes ADA) a través de la consulta de bases de datos como e-salud, permitiendo ver si existían diferencias significativas en estas variables y su sesgo en el estudio.

Como parámetro del estudio para determinar el coste-efectividad de ambas alternativas se utilizó el beneficio neto sanitario (BNS)¹⁴ expresado como:

$$BNS = \Delta E - \left(\frac{\Delta C}{\lambda} \right) = (E_a - E_e) - (C_a - C_e)/\lambda$$

donde ΔE y ΔC E_a representa la efectividad media de ADA y E_e la efectividad media de ETN en la población de estudio. C_a y C_e representa los costes medios por paciente/año de ADA y ETN respectivamente, y λ el valor umbral de disponibilidad a pagar estimado en 30.000 € por unidad de efectividad adicional¹⁵. El intervalo de confianza al 95% (IC95%) se calculó de la manera siguiente¹⁶:

$$BNS \pm 1,96 \left[S^2_{\Delta E} + \frac{1}{R^2 S^2_{\Delta C}} - 2/RS^2 (\Delta E, \Delta C)/n \right]^{0,5}$$

siendo $S^2_{\Delta E}$ la varianza muestral de ΔE , $S^2_{\Delta C}$ la varianza muestral de ΔC y $S^2_{\Delta E, \Delta C}$ la covarianza de ΔE y ΔC ; n el tamaño de la muestra de pacientes; $R = \lambda$.

Para la interpretación de dicho parámetro se consideró que valores de BNS > 0 determinaban que el tratamiento con ADA era más coste-efectivo, mientras que valores de BNS < 0 correspondían a ETN como la alternativa más coste-efectiva.

Por último, los costes de los medicamentos considerados se expresaron en euros (€), referidos a PVL+ IVA (4%) y al periodo de 2012. En el cómputo de estos costes se tuvo en cuenta la deducción del 7,5% estipulada por el Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, para la compra de medicamentos con cargo a fondos públicos del Sistema Nacional de Salud.

Análisis de sensibilidad

Dado que todo modelo económico lleva asociado cierto nivel de incertidumbre debido a las asunciones realizadas, se realizó un análisis de sensibilidad univariante y de tipo umbral con aquellas variables en las que se estimó tenían incertidumbre asociada, variando los valores adoptados en el escenario base dentro de un rango que osciló entre $\pm 50\%$. Las variables utilizadas fueron: coste medio por paciente/año, efectividad alcanzada para ADA y ETN respectivamente y valor λ (umbral de disponibilidad a pagar por unidad de efectividad adicional).

Cálculo del tamaño muestral y análisis estadístico

Se calculó el tamaño de muestra necesario para estimar con una precisión de 250 € el coste medio por paciente/año de los tratamientos seleccionados. Se consideró un nivel de confianza del 95% y una desviación estándar esperada de 500 €. Todos los cálculos se realizaron con el software EPIDAT 3.1, obtenido a través de la web del Servicio Gallego de Salud (SERGAS).

Se analizaron las frecuencias expresadas en porcentajes de pacientes para variables cualitativas, y para las variables cuantitativas se calculó la media y desviación estándar (DE). Se comprobó la normalidad de la distribución con la prueba Shapiro-Wilk y la homogeneidad de varianzas mediante la prueba de Levene. Al no cumplir el supuesto de normalidad se aplicaron pruebas no paramétricas. Así para comparar variables cuantitativas independientes se utilizó el test U de Mann-Whitney y para variables cualitativas se empleó el test χ^2 .

El análisis estadístico fue realizado mediante el programa informático PASW Statistics 18.0 (IBM® SPSS software). Se fijó un umbral de $p = 0,05$ para aceptar o rechazar la hipótesis nula.

Resultados

El tamaño muestral necesario según el nivel de confianza y precisión definidos fue de 32 pacientes, 16 para cada grupo de tratamiento.

Se incluyeron un total de 40 pacientes, de los cuales 21 fueron tratados con etanercept y 19 con adalimumab. De éstos, 3 pacientes tratados con ETN discontinuaron el tratamiento, 2 por efecto adverso o intolerancia al tratamiento y 1 por reactivación de la AR. En el grupo de ADA discontinuaron 4 pacientes, de los cuales 3 por efecto adverso y uno por reactivación de AR. Las diferencias entre grupos referentes a las pérdidas por

discontinuación de tratamiento no fueron significativas ($p > 0,05$).

Se analizaron las características demográficas y clínicas iniciales de los pacientes previo tratamiento con anti-TNFs (tabla 1). No se observaron diferencias estadísticamente significativas para la mayoría de las variables en los dos grupos de tratamiento, excepto para el valor de VSG ($p = 0,028$).

El valor medio de DAS28a fue 2,25 y 2,72 puntos para ETN y ADA respectivamente (tabla 2), con un descenso del valor DAS28 (DAS28r) de 1,01 puntos superior para ETN, aunque sin ser estadísticamente significativo ($p > 0,05$).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas iniciales de los pacientes con AR previo al tratamiento con fármacos anti-TNFs

Variable (unidades)	Etanercept (n = 21) Media (DE)	Adalimumab (n = 19) Media (DE)	p
Edad (años)	60,25 (14,4)	55,67 (12,2)	0,405 ^a
Sexo (%)			
Femenino	63	37	0,370 ^b
Masculino	33	67	
Creatinina (mg/dl)	0,80 (0,15)	0,86 (0,14)	0,623 ^a
Urea (mg/dl)	38,25 (9,13)	2,83 (7,52)	0,289 ^a
Albúmina (g/dl)	4,15 (0,33)	3,83 (0,53)	0,238 ^a
MDRD-4 (ml/min/1,73 m ²)	86,09 (20,5)	88,75 (8,43)	0,326 ^a
GOT (UI/L)	19,38 (3,33)	28,50 (16,2)	0,359 ^a
GPT (UI/L)	20,38 (7,34)	28,17 (16,8)	0,364 ^a
PCR (mg/dl)	9,82 (9,10)	18,36 (31)	0,673 ^a
FR (UI/ml)	108,9 (99,8)	167,63 (140,3)	0,186 ^a
VSG (mm/1 ^a h)	36 (16,8)	28,67 (26,8)	0,028 ^{a*}
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	7,20 (0,96)	7,60 (2,87)	0,472 ^a
Hemoglobina (g/dl)	13,38 (1,19)	14,00 (1,89)	0,161 ^a
Número de comorbilidades	2,00 (1,06)	3,67 (3,07)	0,206 ^a
Ingresos Hospitalarios	0,30 (0,94)	0,90 (1,37)	0,164 ^a
Número de FAMEs	2,00 (0,92)	1,50 (0,54)	0,523 ^a
MTX (mg/semanal)	11,25 (2,67)	11,25 (3,06)	0,849 ^a
Evolución AR (años)	8,48 (4,39)	5,95 (5,64)	0,257 ^a
DAS28i	4,40 (0,61)	3,86 (0,93)	0,161 ^a

PCR: Proteína C reactiva; FR: Factor reumatoide; VSG: Velocidad de sedimentación globular; MTX: Metotrexato; DE: Desviación estándar; *Valor estadísticamente significativo. Análisis estadístico: ^aTest U de Mann-Whitney, ^bTest χ^2 ; nivel de significación $p < 0,05$.

Tabla 2. Comparación de los valores de DAS28a y DAS 28r tras 12 meses de tratamiento en los dos grupos de pacientes con AR

Variable (unidades)	Etanercept (n = 21)	Adalimumab (n = 19)	p
DAS28a (media \pm DE)	2,25 (1,18)	2,72 (0,83)	0,730 ^a
DAS28r (media \pm DE)	2,15 (1,32)	1,14 (1,27)	0,184 ^a

DAS28a: Disease Activity Score 28 actual tras 12 meses de tratamiento; DAS28r: Diferencia entre los valores DAS28i y DAS28a; DE: Desviación estándar; *Valor estadísticamente significativo. Análisis estadístico: ^aTest U de Mann-Whitey, nivel de significación $p < 0,05$.

Tabla 3. Diferencia de costes de los distintos procesos seleccionados en los dos grupos de tratamiento durante el periodo de estudio

	Coste medio unitario por proceso ^d (€)	Etanercept (DE)	Adalimumab (DE)	DC (€)	p
Nº de analíticas ordinarias (bioquímica, hemograma, coagulación).	40,29	3,30 (1,64)	4,0 (2,63)	- 28,2	0,673 ^c
Nº de visitas al reumatólogo.	106,26 ^a 63,76 ^b	3,30 (1,64)	4,0 (2,63)	- 446,3	0,673 ^c
Nº de pruebas radiológicas		1,40 (1,17)	3,80 (5,20)	- 1.437,8	0,120 ^c
– Radiografía de tórax	16,5				
– Radiografía general	14,6				
– Edad ósea	14,1				
– Mamografía	24,2				
– Eco de abdomen	233,9				
– RMS	204,6				
– TC craneal	76,9				
Días de ingreso hospitalario.	452,73	2,60 (8,22)	4,20 (7,25)	-7.243,7	0,197 ^c

^dCostes medios unitarios por proceso obtenidos de la base de datos e-salud (<http://www.oblikue.com/bddcostes>); DC: Diferencia de costes medios en euros entre los dos grupos de tratamiento (costes ETN-costes ADA); TC: Tomografía computarizada; RMS: Resonancia magnética simple; ^aCoste de la primera visita; ^bCoste de las visitas sucesivas; DE: Desviación estándar; *Valor estadísticamente significativo. Análisis estadístico: ^cTest U de Mann-Whitey; nivel de significación $p < 0,05$.

Las diferencias de costes medios por proceso (número de analíticas, número de visitas al reumatólogo y pruebas radiológicas) practicados en cada grupo de tratamiento, no mostraron en ninguno de los casos considerados diferencias entre ellos (tabla 3).

Los costes de adquisición por unidad, coste/mg, coste medio por paciente/año y efectividad (% de pacientes que cumplen el objetivo definido) quedan reflejados en la tabla 4. Teniendo en cuenta solo los costes de ambos fármacos, el uso de ADA representa un gasto adicional por paciente/año de 935,88 € con respecto al uso de ETN ($p > 0,05$). La efectividad media calculada a partir del conjunto de la población, incluyendo las pérdidas por ineficacia, efecto adverso o intolerancia, mostró valores similares para ETN y ADA ($p = 0,661$).

El cálculo del parámetro BNS obtuvo un valor igual a -0,121; IC 95% (-0,951 a 0,709), sin embargo la inclusión del valor 0 en el intervalo de confianza hizo que no

se observaran diferencias de coste-efectividad entre ambas alternativas.

El análisis de sensibilidad realizado (figuras 1-3) mostró que el valor de BNS en función de la variación de los parámetros ΔE , ΔC y λ obtuvo en todos los casos un resultado inferior a 0, lo que confirmó la robustez del modelo.

Discusión

El análisis de las características demográficas y clínicas por grupo de tratamiento, revelaron la no existencia de diferencias significativas en la mayoría de los parámetros, sólo el valor de VSG mostró diferencia entre ellos ($p = 0,028$). Este resultado pone de manifiesto que los pacientes tuvieron unas características similares y comparables al inicio del tratamiento. La distribución de sexos en función de la asignación del tratamiento anti-TNF, mostró una mayor proporción de mujeres en el grupo de ETN

Tabla 4. Costes medios unitarios y efectividad media alcanzada en ambas alternativas de tratamiento evaluadas, referido al periodo de 2012

Fármaco	Coste de adquisición por unidad (€)	€/mg	€/paciente/año media \pm DE	Efectividad* (% pacientes)
Etanercept	911,23	18,22	10.934,76 \pm 423	58%
Adalimumab	989,22	24,73	11.870,64 \pm 547	49%

Costes medios de adquisición referidos a PVL + IVA (4%) más deducciones del 7,5% estipulada por el Real Decreto-ley 8/2010. *Porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo definido (Efectividad = DAS28a < 3,2 + DAS28r > 1,2), teniendo en cuenta las pérdidas de pacientes por ineficacia, efecto adverso o intolerancia al tratamiento. DE: Desviación estándar.

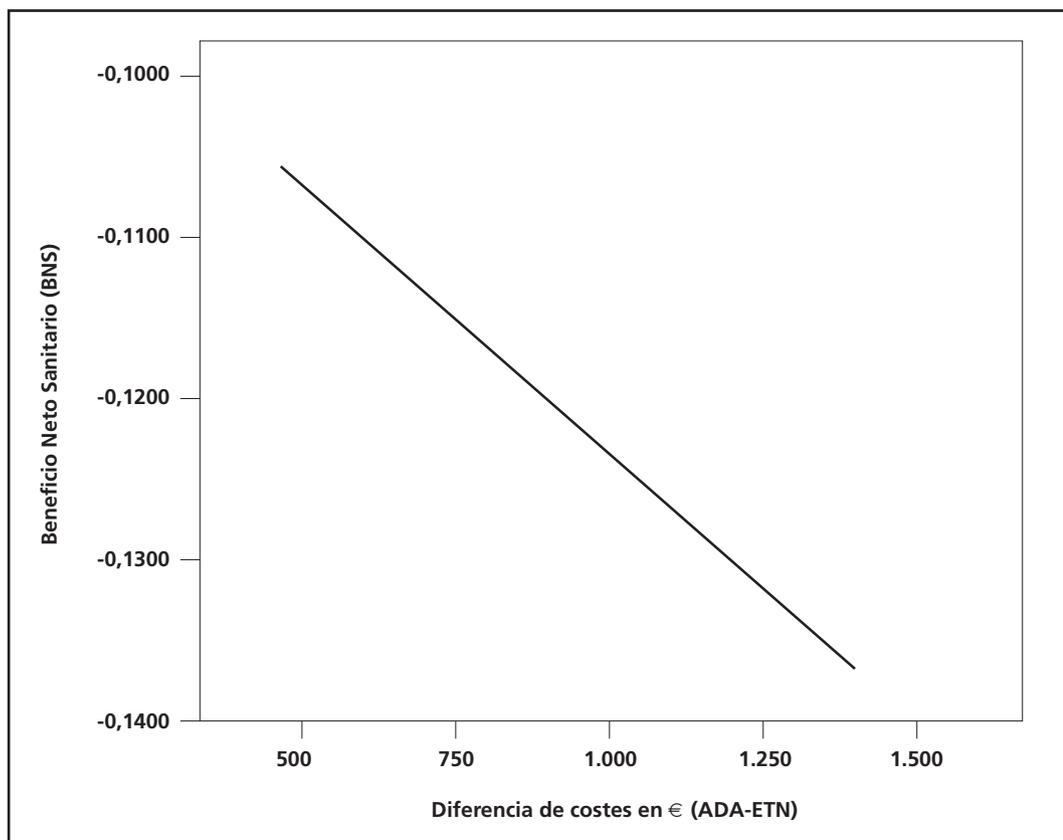


Figura 1. Análisis de sensibilidad univariante de la diferencia de costes (ΔC) de ambas alternativas y el valor de BNS.

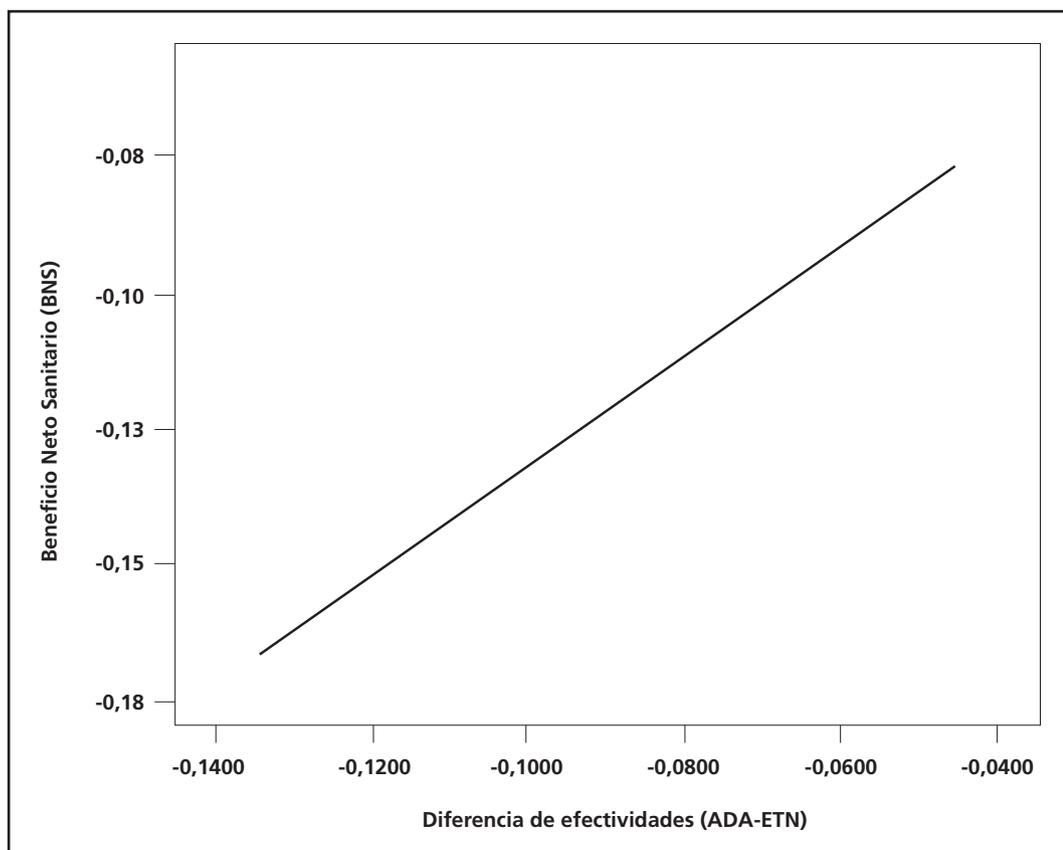


Figura 2. Análisis de sensibilidad univariante de la diferencia de efectividad (ΔE) de ambas alternativas y el valor de BNS.

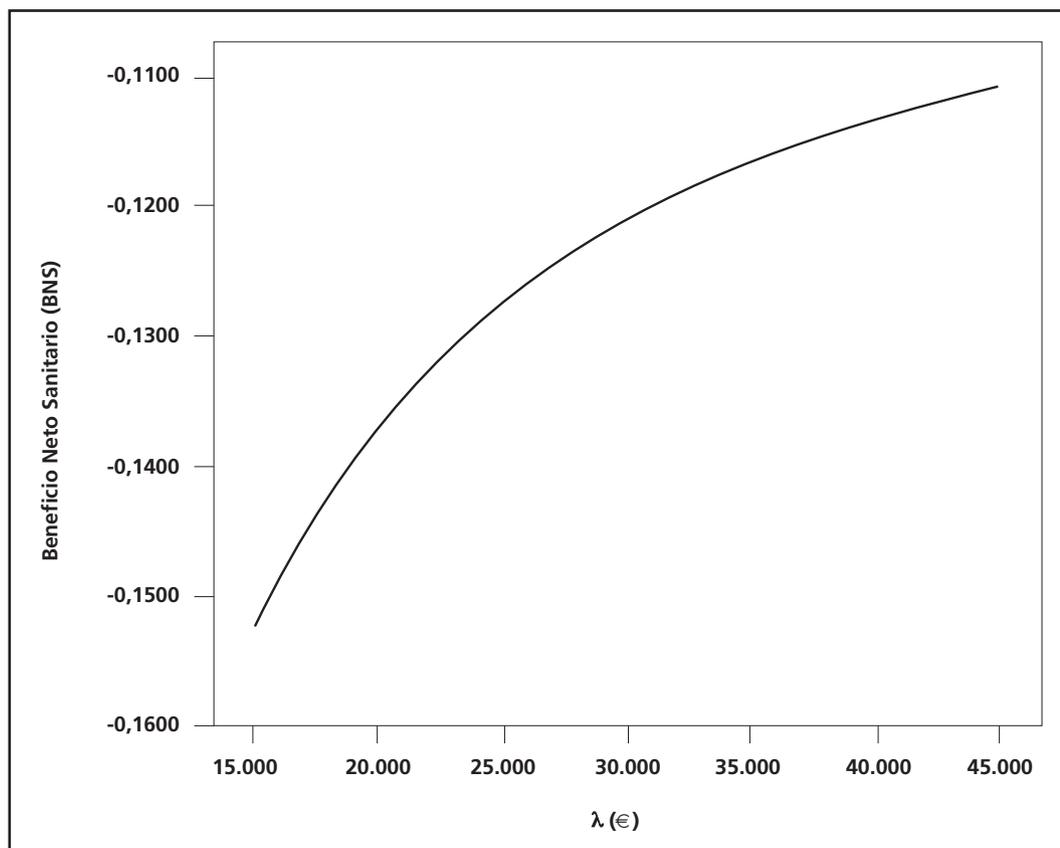


Figura 3. Curva de aceptabilidad de coste-efectividad en función de la variación del valor λ .

frente una mayor cantidad de hombres para el grupo tratado con ADA sin ser significativa esta diferencia, posiblemente por el tamaño de la población incluida en el trabajo ($p = 0,370$). Ello contrasta con otros estudios donde existía una mayor proporción de mujeres en todos los grupos de tratamiento^{17,18}.

Los años desde el diagnóstico de la AR en toda la población de pacientes, refleja que esta patología presentó una evolución larga, con una media de $7,22 \pm 5,09$ años y con una actividad alta, con valores de DAS28i de 4,40 y 3,86 puntos para ETN y ADA respectivamente.

Hasta el momento no se dispone de estudios comparativos entre los diferentes fármacos anti-TNFs ("head to head"), ello a pesar de que existen ensayos clínicos pivotaes en fase III frente a placebo, de diseños similares y poblaciones comparables en los que han demostrado su eficacia y seguridad en pacientes con AR. Sin embargo no existe suficiente evidencia para determinar qué régimen debería ser usado preferiblemente en primera línea de tratamiento¹⁹. En este sentido, la Comisión de Evaluación del Medicamento de los Hospitales del Sistema Sanitario Público de Aragón²⁰ (CEMA) en su resolución del 12 de mayo de 2011, aprobó el documento de selección de terapias biológicas en AR, espondiloartropatías y artritis idiopática crónica juvenil en los Hospitales del Sistema Sanitario Público de Aragón. Dicha resolución, en su anexo I, establece como primer nivel de tratamiento para pacientes con AR el uso de anti-TNF subcutáneo (ETN o

ADA) o bien infliximab (INFX) a dosis de 3 mg/kg preferiblemente si el peso del paciente es inferior a 70 kg. Así pues, la comparación indirecta entre las distintas alternativas terapéuticas disponibles se hace necesaria a fin de poder realizar una elección correcta y surge como única forma de estimar la eficacia relativa de un tratamiento frente a otro.

En nuestro estudio la efectividad entre ambas terapias, medida a través del descenso medio de DAS28 (DAS28r) no mostró diferencias significativas ($p = 0,184$), pero sí una mayor reducción en su valor absoluto para ETN ($2,15 \pm 1,32$ puntos). La relación de este parámetro y otros como el Health Assessment Questionnaire (HAQ) con la calidad de vida del paciente, ha sido corroborada en algunos estudios donde la actividad de la enfermedad es también un factor condicionante de la pérdida de calidad de vida²¹.

Por otro lado, se han publicado algunas revisiones sistemáticas y metaanálisis que en sus comparaciones indirectas no encontraron diferencias de eficacia entre los anti-TNFs estudiados^{22,23}. Sin embargo, éstas si fueron localizadas en el metaanálisis llevado a cabo por Schmitz *et al*²⁴ que abarcó un total de 16 ensayos clínicos en los que todos los anti-TNFs habían mostrado una marcada eficacia frente a placebo. En las variables ACR20, ACR50 y HAQ, ETN y certolizumab parecían ser los que mejores resultados obtenían con respecto al resto de fármacos comparados (INFX, ADA y golimumab).

A nivel del análisis farmacoeconómico, en primer lugar, los costes medios por proceso (nº de analíticas ordinarias practicadas, nº de visitas al reumatólogo, nº de pruebas radiológicas y costes por días de ingreso hospitalario) no evidenciaron diferencias entre grupos ($p > 0,05$ en todas las comparaciones, tabla 3), aunque sí unos menores costes en términos absolutos en esta diferencia (DC) para ETN. Los costes medios por paciente y año fueron superiores para ADA, estimándose esta cuantía en 935,88 € más al año que si el mismo paciente era tratado con ETN.

Estudios recientes llevados a cabo en Estados Unidos^{25,26} sobre pacientes que recibían tratamiento con fármacos anti-TNFs para artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, obtuvieron para las indicaciones estudiadas y todos los pacientes, ya fueran de nuevo inicio ("naive") o continuadores de la terapia anti-TNF, un menor coste por paciente y año para ETN frente a ADA e INFx, siendo estos últimos un 18% y un 57% más costosos que el primero. Ambos estudios presentan la ventaja de estar realizados en condiciones de uso real, aportando información detallada sobre su prescripción, utilización y costes, conclusión que también puede obtenerse de nuestro trabajo.

Con relación a este aspecto, Carter et al.¹⁷ en su trabajo publicado en 2012, donde se evaluaron las características de utilización y el coste durante el primer año de tratamiento para ADA, ETN e INFx en una población de 1.696 pacientes diagnosticados de AR, mostró unos costes directos por paciente y año de 14.991 \$, 13.261 \$ y 18.139 \$ respectivamente ($p < 0,0001$).

En nuestro país, el estudio PRAXIS⁶ en el año 2007, determinó como la utilización de ETN en el tratamiento de la AR supuso ahorros semestrales por paciente frente a ADA de 906,68 €. En nuestro caso, aunque obtenidas las mismas conclusiones, las diferencias no fueron significativas y los ahorros conseguidos fueron más modestos, posiblemente debido al reducido tamaño de la población de estudio.

En segundo lugar, teniendo en cuenta los criterios de efectividad fijados en el estudio farmacoeconómico¹², y basados en las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología, ETN alcanzó un porcentaje de efectividad ligeramente superior (58%) frente a ADA (49%) ($p = 0,661$).

El parámetro beneficio neto sanitario (BNS) fue inferior a 0, indicando que de ambas alternativas ETN parece ser la más coste-efectiva, sin embargo la inclusión en el IC 95% (-0,951 a 0,709) del valor 0, hace que la toma de decisión a favor de una de ellas esté sujeta a cierta incertidumbre.

Así, algunos autores recomiendan el uso del BNS como alternativa al cociente coste-efectividad incremental (CCEI)¹⁴, a pesar de ser el parámetro más utilizado de manera rutinaria para la toma de decisiones en política sanitaria, cuando ambas alternativas se sitúan en los cuadrantes II o IV del plano coste-efectividad²⁷.

Sin embargo, en este trabajo para el cálculo del BNS se ha estimado un valor $\lambda = 30.000$ € como umbral de disponibilidad a pagar por una unidad adicional de efec-

tividad¹⁵. Este parámetro está sujeto a no poca controversia debido a que en España, al igual que en la mayoría de países de Europa o del mundo, no existe un valor umbral oficial del coste por unidad adicional de efectividad que sea capaz de reflejar la disponibilidad a pagar de la sociedad, por lo que algunos estudios proponen valores para este umbral debiendo situarse entre los 9.000 € - 38.000 €²⁸ o los 30.000 € - 45.000 €¹⁵.

En tercer lugar, los resultados obtenidos en el estudio no están exentos de cierto grado de incertidumbre en las estimaciones realizadas. Así pues, el análisis de sensibilidad realizado nos ha permitido minimizar los posibles errores y comprobar la robustez del modelo. Como muestran las figuras 1-3, la modificación de las variables sometidas a incertidumbre tales como el coste medio por paciente/año, efectividad alcanzada para ADA y ETN respectivamente y valor λ , muestran en todos los casos valores negativos, lo que concuerda con el valor de BNS obtenido y determina la robustez del modelo.

Con todo ello, la reducción de costes aún con lo expuesto en nuestro estudio, podría venir dada por la adopción de ciertas estrategias adicionales como la administración de dosis inferiores a los 50 mg semanales de ETN igualmente eficaces en el tratamiento de la AR, la ampliación de los intervalos de dosificación de ETN y ADA²⁹ o la adopción de nuevas estrategias que permitieran compartir los riesgos o incertidumbres entre el financiador y la industria farmacéutica. Tal es el caso de los llamados "Risk Sharing Agreements" o Acuerdos de Riesgo Compartido³⁰ (ARC), de los cuales podríamos destacar los ARC vinculados a resultados en salud. A pesar de ello, este tipo de iniciativas están poco implantadas en el marco del Sistema Nacional de Salud, lo que nos debería hacer reflexionar sobre la premisa de que un nuevo modelo de financiación es posible.

A pesar de todo, el presente estudio presenta varias limitaciones, como ser un estudio abierto no controlado, realizado durante un periodo de tiempo limitado y con un número pequeño de pacientes, posiblemente debido a la dificultad en nuestro Hospital para recabar un mayor tamaño muestral, consecuencia de una gran dispersión y densidad poblacional pequeña. Las conclusiones obtenidas sólo son aplicables a los fármacos anti-TNFs evaluados (ETN y ADA) y no pueden hacerse extensibles a otros fármacos del mismo grupo.

En el análisis farmacoeconómico sólo se incluyen costes directos de adquisición y no se incluyen costes indirectos que puedan surgir durante el tratamiento (bajas laborales, desplazamientos al hospital, pérdidas de productividad, etc.)

No obstante los resultados son demostrativos de los valores de efectividad y eficiencia obtenidos en la práctica clínica y queda reflejada la necesidad de que se realicen trabajos comparativos más extensos y con mayor población de estas terapias en la AR, ya que los mismos podrían ayudar a los clínicos a tomar decisiones en la terapéutica de estos pacientes ante la ausencia de recomendaciones de uso.

Aún con las limitaciones expuestas, el presente estudio muestra que ambas alternativas son efectivas en el tratamiento de la AR, aunque parece existir una tendencia a favor de ETN en el grado coste-efectividad sin ser significativa. Por lo tanto, es necesaria cierta prudencia en la toma de decisiones a partir de los resultados de este trabajo, siendo necesarios nuevos estudios con un mayor tamaño muestral para poder determinar el coste-efectividad de ETN y ADA en pacientes con AR.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los revisores de Farmacia Hospitalaria, los comentarios aportados durante la revisión del manuscrito.

Bibliografía

- Griffith J, Carr A. What is the impact of early rheumatoid arthritis on the individual? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15(1):77-90.
- Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59(6):762-84.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):964-75.
- Brosa M, Gisbert R, Rodríguez JM, Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoeconomics Spa Res Articl* 2005;(2):65-78.
- Beresniak A, Ariza-Ariza R, García-Llorente JF, Ramírez-Arellano A, Dupont D. Modelling cost-effectiveness of biologic treatments based on disease activity scores for the management of rheumatoid arthritis in Spain. *Int J Inflamm* 2011;2011:727634.
- Rubio-Terres C, Ordovás Baines JP, Pla Poblador R, Martínez Nieto C, Sánchez Garre MJ, Rosado Souviron MA, et al. Use and cost of biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in Spain (PRAXIS study). *Farm Hosp* 2007;31(2):78-92.
- Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2006;10(42):1-229.
- NICE technology appraisal guidance 130 Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Disponible en: [http://http://guidance.nice.org.uk/TA130/QuickRefGuide/pdf/English](http://guidance.nice.org.uk/TA130/QuickRefGuide/pdf/English). Consultado: 05/10/2012.
- Bansback NJ, Brennan A, Ghatnekar O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Ann Rheum Dis* 2005;64(7):995-1002.
- Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011;15(14):1-20.
- Balsa A, Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Belmonte MA, Tena X, Sammarti R. Value of Disease Activity Score 28 (DAS28) and DAS28-3 compared to American College of Rheumatology-defined remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31(1):40-6.
- Sociedad Española de Reumatología (SER). Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España. Disponible en: http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Proyectos/GUIPCAR_2007/GUIPCAR2007-Completa.pdf. Consultado: 19/12/2012.
- Prieto L, Sacristan JA, Antonanzas F, Rubio-Terres C, Pinto JL, Rovira J. Cost-effectiveness analysis in the economic assessment. *Med Clin (Barc)* 2004;122(13):505-10.
- Stinnett AA, Mullahy J. Net health benefits: a new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Med Decis Making* 1998;18(2 Suppl):S68-80.
- De Cock E, Miravittles M, González-Juanatey M, Aranza JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias disponibles de una revisión de la literatura. *Pharmacoeconomics Spa Res Articl* 2007;4:97-107.
- Soto Álvarez J. Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias: principios, métodos y aplicaciones en política sanitaria. 1ª ed Springer SBM Spain, S.A.U. 2012.
- Carter CT, Changolkar AK, Scott McKenzie R. Adalimumab, etanercept, and infliximab utilization patterns and drug costs among rheumatoid arthritis patients. *J Med Econ* 2012;15(2):332-9.
- Bullano MF, McNeely BJ, Yu YF, Quimbo R, Burawski LP, Yu EB, et al. Comparison of costs associated with the use of etanercept, infliximab, and adalimumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Manag Care Interface* 2006;19(9):47-53.
- Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: Comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2008;148(2):124-34.
- Comisión de Evaluación del Medicamento de los Hospitales del Sistema Sanitario Público de Aragón (CEMA). Anexo I. Resolución de 12 de mayo de 2011 Zaragoza. Departamento de Salud y Consumo. Gobierno de Aragón.
- Navarro Sarabia F, Ballina García FJ, Hernández Cruz B, Hernández Mejía R, Ruiz Montesinos M.D, Fernández López J.A et al. Costes calidad de vida-artritis reumatoide. Estudio económico y de la calidad de vida de los pacientes con artritis reumatoide en España. Resultados preliminares. *Rev Esp Reumatol* 2004;31(4):184-9.
- Salliot C, Finckh A, Katchamart W, Lu Y, Sun Y, Bombardier C, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(2):266-71.
- Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *CMAJ* 2009;181(11):787-96.
- Schmitz S, Adams R, Walsh CD, Barry M, FitzGerald O. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatments: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis* 2012;71(2):225-30.
- Bonafede MMK, Gandra SR, Watson C, Princic N, Fox KM. Cost per Treated Patient for Etanercept, Adalimumab, and Infliximab Across Adult Indications: a Claims Analysis. *Adv Ther* 2012;29(3):234-48.
- Schabert VF, Watson C, Gandra SR, Goodman S, Fox KM, Harrison DJ. Annual costs of tumor necrosis factor inhibitors using real-world data in a commercially insured population in the United States. *J Med Econ* 2012;15(2):264-75.
- Black WC. The CE plane: a graphic representation of cost-effectiveness. *Med Decis Making* 1990;10(3):212-4.
- Pinto LJ, Martínez JE. Estimación del valor monetario de los años de vida ajustados por la calidad: estimaciones preliminares. *Economiaz* 2005; 60:192-209.
- Castro Villegas Mdel C, Escudero Contreras A, Miranda Garcia MD, Collantes Estevez E. How to optimize the antiTNF alpha therapy in spondylitis?. *Reumatol Clin* 2012;8(Suppl. 1):S26-31.
- Barros PP. The simple economics of risk-sharing agreements between the NHS and the pharmaceutical industry. *Health Econ* 2011;20(4):461-70.