

Estimación del coste real de las terapias anti-TNF en enfermedades reumáticas

Rev. O.F.I.L. 2015, 25;2:91-100

Fecha de recepción: 14/11/2014 - Fecha de aceptación: 04/02/2015

GÓMEZ GÓMEZ D, COLÓN LÓPEZ DE DICASTILLO A, OCHAGAVÍA SUFRATEGUI M, VALERO DOMÍNGUEZ M
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (España)

RESUMEN

Objetivos: 1) Evaluar los patrones de utilización de Etanercept, Adalimumab e Infliximab en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias en un hospital de tercer nivel. 2) Calcular, de cada fármaco, el coste medio por paciente/año y el porcentaje de dosis recibida respecto a la teórica, según la práctica clínica habitual.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo en pacientes tratados con estos fármacos durante al menos seis meses, entre enero 2009 y abril 2013, y diagnosticados de Artritis Reumatoide, Espondilitis Anquilosante o Artritis Psoriásica por el Servicio de Reumatología. Se obtuvieron datos de fechas de inicio/finalización de tratamiento, dosis dispensadas, periodos de interrupción y suspensión del tratamiento y motivos de suspensión.

Resultados: Se incluyeron 462 pacientes (507 casos). El 42,6% (216) de los casos recibió Adalimumab, 31,4% (159) Etanercept y el 26% (132) Infliximab. El coste

medio por paciente/año para el total de pacientes fue de 11.957,96 €, siendo significativamente más barato el tratamiento con Etanercept, 10.172,64 €, que con Adalimumab, 13.073,19 €, ($p < 0,001$) e Infliximab, 12.283,53 €, ($p < 0,001$). También se observaron diferencias estadísticamente significativas en el valor medio del porcentaje de dosis recibidas respecto a la teórica, siendo del 85,0% para Etanercept, 101,66% para Adalimumab y 112,48% para Infliximab ($p < 0,001$).

Conclusiones: En las enfermedades inflamatorias reumáticas estudiadas en nuestro medio, Etanercept demostró mayor optimización de dosis respecto a Adalimumab e Infliximab, siendo significativo en Artritis Reumatoide y en el conjunto total de pacientes. Este menor porcentaje de dosis recibida generó también un menor coste por paciente/año. Una extensión del estudio que relacione estos datos con la eficacia para establecer el tratamiento más coste-efectivo será necesaria.

Palabras clave: Enfermedades reumáticas, optimización, anti-TNF.

Correspondencia:
David Gómez Gómez
Hospital Universitario Marqués Valdecilla
(Servicio Farmacia)
Avda. Valdecilla, s/n
39008 Santander
Correo electrónico: dagomezgmz@gmail.com

Real cost estimation of biological therapies in rheumatic diseases

SUMMARY

Objectives: 1) To evaluate dose patterns of Etanercept, Adalimumab and Infliximab for the treatment of patients with inflammatory rheumatic diseases in a tertiary care hospital. 2) To calculate, of each drug, the yearly average cost per patient and the average percentage value of doses received in relation to the theoretical ones in daily clinical practice.

Methods: Observational retrospective study of patients treated with these drugs during at least six months, between January/2009 and April/2013, and diagnosed of Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Ankylosing

Spondylitis by the Rheumatology Department. Periods of treatment, doses dispensed in hospital pharmacy and periods and reasons of temporary interruption and suspension of treatment were obtained.

Results: 462 patients (507 cases) were included. 42.6% (216) of cases received Adalimumab, 31.4% (159) Etanercept and 26% (132) Infliximab. The average cost per patient/year for all patients was €11,957.96. Treatment with Etanercept (€10,172.64) was significantly cheaper than with Adalimumab, €13,073.19 ($p < 0.001$) and Infliximab, €12,283.53 ($p < 0.001$). Statistically significant differences were also observed

in the average percentage value of doses received according to the theoretical ones: 85.0% for Etanercept, 101.66% for Adalimumab and 112.48% for Infliximab ($p < 0.001$).

Conclusions: In the rheumatic inflammatory diseases studied in this hospital, Etanercept showed higher dose optimization than Adalimumab and Infliximab. This lower percentage of dose received also generated a lower cost per patient/year. These results were statistically significant in patients with Rheumatoid Arthritis and in the total group of patients studied. A future extension study associating this obtained data with the effectiveness of each treatment will be necessary so as to establish which drug is the most cost-effective.

Key Words: Rheumatic diseases, optimization, anti-TNF.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de las artropatías inflamatorias crónicas en España, según los datos epidemiológicos aportados por la Sociedad Española de Reumatología, se encuentra entre el 0,1% y el 2,5%^{1,2}. Es decir, alrededor de 200.000-250.000 pacientes podrían padecer estas patologías con un considerable impacto sobre su calidad de vida y capacidad funcional. Las terapias biológicas y, especialmente, los fármacos bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α), constituyen uno de los avances más importantes en el tratamiento de estas artropatías³.

Dada la tendencia actual en la contención del gasto sanitario, existe un creciente interés en optimizar los tratamientos con anti-TNFs mediante la evaluación de su patrón de prescripción y posterior análisis de costes⁴. En patologías crónicas, como Artritis Reumatoide (AR), Espondilitis Anquilosante (EA) o Artritis Psoriásica (APso), esta optimización se ha convertido en una herramienta fundamental para realizar una adecuada provisión de los recursos sanitarios.

En la práctica clínica, la optimización del tratamiento con anti-TNFs en pacientes en remisión se puede realizar con la modificación de la posología, tanto a través de una reducción de dosis como con la ampliación del intervalo de administración⁵. Además, algunos estudios publicados⁶⁻⁸ sugieren que la optimización del tratamiento puede ir acompañada de mayor eficacia en el control de la enfermedad junto con un menor coste asociado a su uso e, incluso, mejorar la sensación de discapacidad percibida por el paciente⁹.

Recientemente, se ha realizado un documento de consenso entre la Sociedad Española de Reumatología (SER) y la de Farmacia Hospitalaria (SEFH)¹⁰ en el cual se intentan unificar los criterios en la optimización de dosis con fármacos biológicos. Uno de los objetivos de este documento es minimizar la existente variabilidad entre profesionales sanitarios en la optimización de estos fármacos.

Debido a esta variabilidad de prescripción, resulta interesante estudiar, de forma retrospectiva y bajo condiciones habituales de uso, cuál es el patrón de utilización de los fármacos anti-TNF más empleados en nuestro

medio. Así, se podrá analizar y calcular cómo se realiza la optimización de la dosificación y de qué forma afecta al coste de estas terapias.

OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio fue evaluar los patrones de utilización de las terapias biológicas más utilizadas (ADA, ETN e IFX) y calcular su coste en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias (AR, EA y APso), en un hospital de tercer nivel. Posteriormente, se compararon con los costes teóricos de estos tratamientos según la posología aprobada en ficha técnica.

Además, como objetivos secundarios, se determinaron el porcentaje de dosis recibida respecto a la teórica y la supervivencia del tratamiento biológico en cada una de las patologías.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio de carácter observacional y retrospectivo (enero 2009 y abril 2013) realizado en un hospital de tercer nivel, y que en ningún momento interfirió con la práctica clínica habitual.

Pacientes

Los criterios de inclusión que debían cumplir los pacientes del estudio fueron:

- Pacientes adultos diagnosticados de AR (criterios American College of Rheumatology 2010)¹¹, EA (criterios Nueva York modificados/ASAS)¹² o APso (criterios CASPAR)¹³ y con seguimiento por parte del Servicio de Reumatología.

- Pacientes con una duración del tratamiento y del seguimiento de al menos seis meses dentro del periodo de estudio con alguno de los fármacos estudiados: ADA, ETN o IFX.

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes que no cumplieran alguno de los criterios de inclusión.

- Pacientes que habían sido diagnosticados en un servicio diferente a Reumatología.

- Pacientes que estaban participando en un ensayo clínico durante el periodo de estudio o tres meses antes de iniciar el estudio.

Recogida de datos

Se recogieron las siguientes variables relacionadas con el paciente: sexo, edad, diagnóstico y peso (para el cálculo de las dosis teóricas en el caso de Infliximab). En cuanto al tratamiento se registraron: fechas de dispensación (semanas de tratamiento), posología, dosis dispensadas (unidades de jeringas para Adalimumab y Etanercept o miligramos totales administrados para Infliximab), interrupciones temporales (infecciones, embarazo, descansos puntuales, intervenciones quirúrgicas, etc.) y finales de tratamiento, motivos de suspensión de tratamiento, tratamientos previos y cambios de tratamiento a otro medicamento biológico o ensayo clínico.

Si durante el periodo de estudio, alguno de los pacientes había recibido más de uno de los fármacos estudiados, cada línea de tratamiento con un biológico constituía un caso diferente y se registraba como tal en la base de datos con todas sus variables.

Todos estos datos se obtuvieron del módulo de Dispensación Ambulatoria, incluido en el programa de Prescripción Electrónica Asistida (PEA) y del Visor Corporativo Electrónico de Historias Clínicas.

Cálculo de costes

Para el procesamiento económico de los datos se calcularon, por paciente, las siguientes variables:

- Coste teórico según ficha técnica: calculado a partir de las semanas totales en tratamiento (no se contabilizaron las semanas en las cuales el paciente interrumpió tratamiento temporalmente por orden médica) y de la cantidad de medicación que se debería haber dispensado según la posología aprobada en ficha técnica para cada fármaco (Tabla 1).
- Coste real: obtenido a partir de las semanas totales en tratamiento (no se contabilizaron las semanas en las cuales el paciente suspendió tratamiento temporalmente por orden médica) y de la cantidad de medicación dispensada realmente (registrada en el programa de Dispensación Ambulatoria).
- Coste teórico anual según ficha técnica: coste teórico calculado para cada paciente extrapolado a un año.
- Coste real anual: coste real calculado para cada paciente extrapolado a un año.

El precio oficial de cada fármaco se calculó a partir del PVL + 4% IVA - 7,5% (Descuento RDL 8/2010) siendo:

- Adalimumab 40 mg solución inyectable en jeringa precargada: 494,6 €.
- Etanercept 25 mg solución inyectable en jeringa precargada: 113,9 €.
- Etanercept 50 mg solución inyectable en jeringa precargada: 227,8 €.
- Infliximab 100 mg polvo para concentrado para solución de perfusión: 516 €.

Además, en el caso del Infliximab, se añadieron los costes originados por su administración en Hospital de Día Médico que, en este caso, sumarían un total de 173,7 €¹⁴, según los datos facilitados por la Supervisión de esta unidad clínica.

Por último, se consideró supervivencia del tratamiento biológico al tiempo transcurrido desde la fecha de inicio de la terapia hasta la fecha de suspensión y/o cambio de tratamiento (evento) o, en caso contrario, hasta la fecha de cierre del periodo de estudio (continuación).

Análisis estadístico

Se realizaron análisis descriptivos de todas las variables tanto cualitativas como cuantitativas. Las variables cualitativas se analizaron mediante frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables cuantitativas se estudiaron a través de la media, desviación típica e intervalos de confianza si seguían una distribución normal; o bien a través de la mediana, mínimo, máximo y rango intercuartílico si no seguían la distribución Gaussiana.

Con la finalidad de determinar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos biológicos, se utilizó el test ANOVA para muestras independientes, o su equivalente no paramétrico H de Kruskal-Wallis y su posterior análisis *post-hoc* (prueba de Scheffé), para variables continuas. El test de Chi-cuadrado de Pearson o, en caso necesario, el test de Fisher en tablas 2x2 o la prueba de razón de verosimilitud en tablas mxn para variables categóricas.

Con el fin de estudiar la supervivencia de los tratamientos biológicos, se utilizó la función de supervivencia de Kaplan Meier, así como el test de Log Rank para estudiar si existen diferencias significativas en la supervivencia de dichos tratamientos.

El valor de significación estadística se establece en $p < 0,05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS v17.0.

RESULTADOS

Datos demográficos

Se incluyó un total de 462 pacientes, que constituyeron 507 casos, donde el 75,3% de los mismos (n=348) presentaban AR, el 12,9% (n=60) APso y el 11,6% restante (n=54) EA.

Así, el 42,6% (n=216) recibió tratamiento con Adalimumab (187 pacientes en primera línea y 29 más en segunda línea), el 31,4% (n=159) Etanercept (151 pacientes en primera línea, 6 más en segunda línea y otros 2 en tercera línea) y el 26,0% restante (n=132) Infliximab (124 pacientes en primera línea y los 8 restantes en segunda línea) (Tabla 2).

Analizando los datos demográficos de la población a estudio, en primer lugar se observó que los pacientes con AR fueron tratados mayoritariamente con Adalimumab y Etanercept, mientras que los pacientes con APso y EA recibieron, en la mayoría de los casos, Adalimumab e Infliximab ($p < 0,001$).

Por otro lado, el porcentaje de mujeres encontrado en la sub-población de pacientes tratados con Infliximab fue significativamente menor que el de hombres en la muestra total de pacientes. No se han observado diferencias estadísticamente significativas en el sexo de los pacientes en función del tratamiento biológico recibido para las distintas patologías.

La media de edad de los pacientes fue de $56,9 \pm 15,7$ años [IC95%:55,6-58,3], siendo significativamente mayor en Etanercept $61,4 \pm 15,8$ años [IC95%:58,9-63,9] que en Adalimumab $54,9 \pm 15,6$ años [IC95%:52,8-57,0] e Infliximab $54,8 \pm 14,4$ años [IC95%:52,3-57,3], ($p < 0,001$).

Coste paciente/año del tratamiento biológico

El coste medio por paciente/año para el total de pacientes estudiado fue de 11.957,9 \pm 3.416,8 €, siendo significativamente más barato el tratamiento con Etanercept 10.172,6 \pm 2.063,1 € que con Adalimumab 13.073,2 \pm 2.733,2 € ($p < 0,001$) e Infliximab 12.283,5 \pm 4.655,4 € ($p < 0,001$) (Tabla 3).

Tabla 1
Posología de cada fármaco según ficha técnica

Fármaco	Posología en AR	Posología en EA	Posología en APso
Adalimumab	40 mg en semanas alternas	40 mg en semanas alternas	40 mg en semanas alternas
Etanercept	25 mg dos veces por semana o 50 mg una vez por semana	25 mg dos veces por semana o 50 mg una vez por semana	25 mg dos veces por semana o 50 mg una vez por semana
Infliximab	3 mg/kg en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, semanas 2 y 6. Posteriormente 3 mg/kg cada 8 semanas	5 mg/kg en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión semanas 2 y 6. Posteriormente 5 mg/kg cada 6/8 semanas*	5 mg/kg en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión semanas 2 y 6. Posteriormente 5 mg/kg cada 8 semanas

* En este caso se estableció un período de administración teórico de 5 mg/kg cada 8 semanas.

Tabla 2
Pacientes tratados según fármaco y patología

		Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Total
		N° pacientes (N° casos)	N° pacientes (N° casos)	N° pacientes (N° casos)	N° pacientes (N° casos)
APso	H	15 (20)	1 (4)	16 (20)	32 (44)
	M	15 (17)	3 (3)	10 (11)	28 (31)
	Total (% casos)	30 (37) (49,3%)	4 (7) (9,3%)	26 (31) (41,3%)	60 (75) (100%)
AR	H	39 (42)	43 (43)	25 (25)	107 (110)
	M	97 (110)	100 (105)	44 (46)	241 (261)
	Total (% casos)	136 (152) (41%)	143 (148) (39,9%)	69 (71) (19,1%)	348 (371) (100%)
EA	H	15 (20)	4 (4)	21 (22)	40 (46)
	M	6 (7)	0 (0)	8 (8)	14 (15)
	Total (% casos)	21 (27) (44,3%)	4 (4) (6,6%)	29 (30) (49,2%)	54 (61) (100%)
Total	H	69 (82)	48 (51)	62 (67)	179 (200)
	M	118 (134)	103 (108)	62 (65)	283 (307)
	Total (% casos)	187 (216) (42,6%)	151 (159) (31,4%)	124 (132) (26%)	462 (507) (100%)

H: Hombres; M: Mujeres.

Caso: Si alguno de los pacientes recibió más de uno de los fármacos estudiados, cada línea de tratamiento con un biológico constituye un caso diferente y se registró como tal en la base de datos.

Este comportamiento varía según la patología. En pacientes con APso y EA, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en función del tratamiento recibido. Por el contrario, en AR, Adalimumab fue significativamente el tratamiento más caro respecto a Etanercept e Infliximab entre los cuales no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Cuando estos datos reales de coste paciente/año se compararon con los costes que se obtendrían cumpliendo con las dosis recomendadas según ficha técnica (Gráfico 1), Adalimumab e Infliximab incrementaron su coste en 213,6 € y 894,3 € por paciente/año, respectivamente, mientras que Etanercept redujo su coste teórico en 1.673,0 € por paciente/año.

Tabla 3
Coste real por paciente/año del tratamiento biológico

Coste paciente/año del tratamiento biológico					
		Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Total
APso	N	37	7	31	75
	Media (€)	12.823,15	10.657,67	13.414,41	12.865,42
	IC _{95%} L_Inferior (€)	12.260,74	9.055,43	11.753,04	12.118,73
	IC _{95%} L_Superior (€)	13.385,55	12.259,91	15.075,78	13.612,12
	p (Tto. biológico)	0,126			
	p (ADA vs. ETN)	0,266			
	p (ADA vs. IFX)	0,750			
	p (ETN vs. IFX)		0,127		
AR	N	152	148	71	371
	Media (€)	13.281,83	10.135,36	11.136,59	11.616,09
	IC _{95%} L_Inferior (€)	12.789,5	9.795,92	10.053,61	11.268,27
	IC _{95%} L_Superior (€)	13.774,16	10.474,8	12.219,57	11.963,92
	p (Tto. biológico)	0,000 (<0,001)			
	p (ADA vs. ETN)	0,000 (<0,001)			
	p (ADA vs. IFX)	0,000 (<0,001)			
	p (ETN vs. IFX)		0,083		
EA	N	27	4	30	61
	Media (€)	12.241,28	10.702,97	13.829,32	12.921,41
	IC _{95%} L_Inferior (€)	11.687,35	7.848,91	12.197,9	12.064,87
	IC _{95%} L_Superior (€)	12.795,22	13.557,03	15.460,75	13.777,95
	p (Tto. biológico)	0,077			
	p (ADA vs. ETN)	0,679			
	p (ADA vs. IFX)	0,193			
	p (ETN vs. IFX)		0,205		
Total	N	216	159	132	507
	Media (€)	13.073,19	10.172,64	12.283,52	11.957,96
	IC _{95%} L_Inferior (€)	12.706,63	9.849,49	11.481,93	11.659,83
	IC _{95%} L_Superior (€)	13.439,75	10.495,79	13.085,1	12.256,08
	p (Tto. biológico)	0,000 (<0,001)			
	p (ADA vs. ETN)	0,000 (<0,001)			
	p (ADA vs. IFX)	0,082			
	p (ETN vs. IFX)		0,000 (<0,001)		

N: Número de casos; Nivel de significación (p)<0,05.

Gráfico 1
Comparación de costes reales y costes teóricos, según ficha técnica, en el total de pacientes

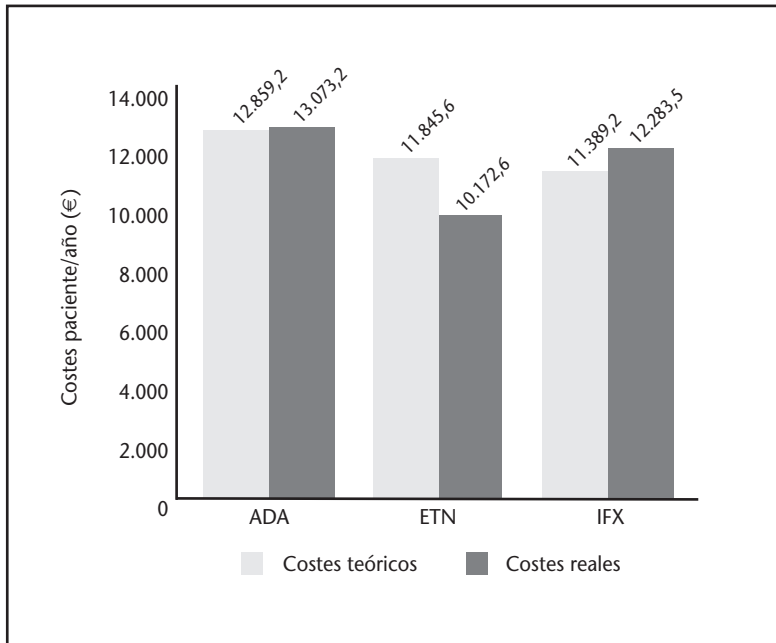
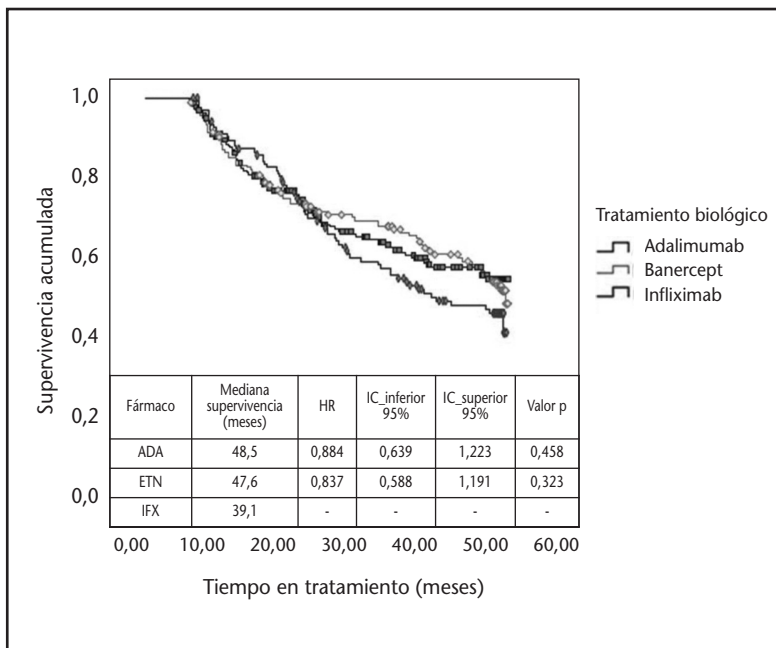


Gráfico 2
Gráfico de supervivencia de Kaplan-Meier del tratamiento biológico



Porcentaje de dosis recibida respecto a la dosis teórica (según ficha técnica)

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el valor medio del porcentaje de dosis recibida respecto a la teórica en función de los distintos tratamientos biológicos (Tabla 4). Así, la correlación con ficha técnica en Etanercept, tanto en la muestra total como en AR, estuvo en torno al 85,0% mientras que en los pacientes en tratamiento con Adalimumab e Infliximab fue mayor del

100%. En APso y EA, el porcentaje de dosis recibida fue inferior al 100% teórico con todos los anti-TNF estudiados.

Supervivencia del tratamiento biológico
En la muestra total de pacientes sucedieron un total de 220 eventos y 287 continuaciones (56,6%). De ellos, 83 eventos y 133 continuaciones (61,6%) fueron con Adalimumab, 70 eventos y 89 continuaciones (56,0%) con Etanercept y 67 eventos y 65 continuaciones (49,2%) con Infliximab.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mediana de supervivencia con terapia biológica en función del medicamento recibido: 48,5 meses, 47,6 meses y 39,1 meses con Adalimumab, Etanercept e Infliximab respectivamente, (prueba Logrank $p=0,444$) (Gráfico 2).

Las suspensiones de tratamiento ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de Infliximab 50,8% ($n=67$) comparado con el grupo de Etanercept 44% ($n=70$) y de Adalimumab 38,4% ($n=83$). En la sub-población de pacientes con AR, las suspensiones fueron significativamente superiores con Infliximab 62,0% ($n=44$) que con Etanercept 45,9% ($n=68$) o Adalimumab 42,8% ($n=65$) ($p<0,05$). Los motivos de suspensión de tratamiento fueron similares en todos los grupos siendo la modificación del tratamiento o suspensión por mejoría asintomática, los más habituales (Tabla 5).

DISCUSIÓN

En este estudio se demuestra la influencia que tiene la optimización de dosis, en los tratamientos biológicos más comúnmente utilizados en enfermedades reumáticas inflamatorias, sobre los costes asociados a su uso crónico. Estos datos, obtenidos de forma retrospectiva de la práctica clínica habitual, revelan que existen diferencias significativas en el coste asociado a estos tratamientos. Etanercept es el único de los fármacos estudiados que reduce los costes, respecto al coste teórico calculado según ficha técnica, a través de una reducción en el porcentaje de dosis recibida por el paciente. La fuerza de este

estudio es la amplia muestra de pacientes estudiada, en un escenario de 4 años y en un único centro hospitalario. Además, no solo abarca la Artritis Reumatoide sino que también describe el uso y coste asociado de estos fármacos en Espondilitis Anquilosante y Artritis Psoriásica, aunque en estas últimas, el número de pacientes tratado es mucho menor. En todas las patologías estudiadas, Etanercept es la opción terapéutica que supone un menor coste por paciente/año.

Tabla 4
Porcentaje de dosis recibida respecto a dosis teórica

% dosis recibida respecto a dosis teórica					
		Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Total
APso	N	37	7	31	75
	Media (%)	99,72	89,97	89,40	94,54
	IC _{95%} L_Inferior (%)	95,34	76,45	81,70	90,52
	IC _{95%} L_Superior (%)	104,09	103,50	97,10	98,57
	p (Tto. biológico)	0,023			
	p (ADA vs. ETN)	0,413			
	p (ADA vs. IFX)	0,028			
	p (ETN vs. IFX)		0,962		
AR	N	152	148	71	371
	Media (%)	103,28	85,56	129,30	101,19
	IC _{95%} L_Inferior (%)	99,45	82,70	118,19	97,93
	IC _{95%} L_Superior (%)	107,11	88,43	140,40	104,46
	p (Tto. Biológico)	0,000 (p<0,001)			
	p (ADA vs. ETN)	0,001			
	p (ADA vs. IFX)	0,000 (p<0,001)			
	p (ETN vs. IFX)		0,000 (p<0,001)		
EA	N	27	4	30	61
	Media (%)	95,19	90,35	96,52	95,53
	IC _{95%} L_Inferior (%)	90,88	66,26	87,01	90,54
	IC _{95%} L_Superior (%)	99,50	114,45	106,03	100,51
	p (Tto. Biológico)	0,987			
	p (ADA vs. ETN)	0,991			
	p (ADA vs. IFX)	0,999			
	p (ETN vs. IFX)		0,987		
Total	N	216	159	132	507
	Media (%)	101,66	85,88	112,48	99,53
	IC _{95%} L_Inferior (%)	98,81	83,15	105,26	96,99
	IC _{95%} L_Superior (%)	104,51	88,60	119,70	102,06
	p (Tto. Biológico)	0,000 (p<0,001)			
	p (ADA vs. ETN)	0,000 (p<0,001)			
	p (ADA vs. IFX)	0,001			
	p (ETN vs. IFX)		0,000 (p<0,001)		

N: Número de casos; Nivel de significación (p)< 0,05.

Tabla 5
Motivos de suspensión de tratamiento

Fármaco	Motivo finalización	APso	AR	EA	Total (% casos fármaco)
ADA	Cambio de tratamiento	6	34	1	41
	Mejoría asintomática	1	10	1	12
	Neoplasias	0	5	0	5
	Reacciones adversas	0	5	1	6
	Infecciones de repetición	0	3	2	5
	Exitus	0	3	0	3
	Otros (embarazos, cambio de CCAA...)	2	5	4	11
	Total	9	65	9	83 (38,4%)
ETN	Cambio de tratamiento	1	37	0	38
	Mejoría asintomática	0	8	0	8
	Neoplasias	0	7	0	7
	Reacciones adversas	0	3	0	3
	Infecciones de repetición	0	3	0	3
	Exitus	0	4	0	4
	Otros (embarazos, cambio de CCAA...)	0	6	1	7
	Total	1	68	1	70 (44%)
IFX	Cambio de tratamiento	8	25	5	38
	Mejoría asintomática	2	7	1	10
	Neoplasias	0	5	0	5
	Reacciones adversas	1	0	3	4
	Infecciones de repetición	1	2	0	3
	Exitus	0	1	2	3
	Otros (embarazos, cambio de CCAA...)	0	4	0	4
	Total	12	44	11	67 (50,8%)

Según lo observado en este estudio, Adalimumab y Etanercept son la prescripción preferente en Artritis Reumatoide pero su influencia sobre el coste paciente/año es desigual. Adalimumab supone un gasto significativamente más elevado que Etanercept, siendo aproximadamente un 31% mayor. Respecto a Infliximab, en esta misma patología, Adalimumab también genera un coste significativamente más elevado. En el resto de patologías, las prescripciones de elección son Adalimumab e Infliximab. En ellas, Infliximab muestra un mayor incremento en el coste real, lo que conlleva que en el global de pacientes también sea, al igual que Adalimumab, un tratamiento significativamente más costoso que Etanercept.

Esta optimización de dosis en tratamientos biológicos y la estimación de los costes reales de las diferentes alter-

ativas terapéuticas ya se ha estudiado en otros países y, principalmente, en AR^{15,16}. Los trabajos previos coinciden en sugerir que las escaladas de dosis están asociadas a un incremento del gasto^{17,18} y, también, en establecer que existen diferencias significativas entre los principales fármacos utilizados en AR^{19,20}. Abarcando un mayor número de patologías, y con una muestra potente de pacientes (n=21.652 pacientes), se llevó a cabo en Estados Unidos, otro estudio²¹ basado en el análisis de costes reales que demostró los incrementos de costes que se producen en aquellos fármacos que realizan una intensificación de dosis, ya que mientras el coste medio por paciente/año para Etanercept resultó de \$ 15.345, éste ascendía hasta \$ 18.046 y \$ 24.018 para Adalimumab e Infliximab respectivamente.

En España también se han realizado trabajos en la misma línea^{6,7} que demuestran el menor coste asociado a Etanercept debido a su optimización de dosis. El más reciente²² fue llevado a cabo en 2 hospitales españoles donde se relacionó la optimización de dosis y análisis de costes con la eficacia clínica en AR. Por fármacos, el coste medio por paciente/año fue significativamente superior con Adalimumab (11.962,5 €) respecto a Etanercept (9.594,7 €) e Infliximab (10.094,5 €). En cambio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de actividad de la enfermedad, por lo que se demostró que la optimización de dosis no comprometía la eficacia clínica. Estos resultados son similares a los obtenidos en el presente estudio, si únicamente se considera la población con AR.

Por otro lado, el presente estudio, muestra una clara relación entre los costes reales y el porcentaje de dosis que reciben los pacientes respecto a lo indicado en ficha técnica. En todas las patologías estudiadas, Etanercept es el único fármaco con el que se consigue utilizar una dosis acumulada, durante todo el tratamiento, inferior al 100% teórico. Esto solamente ocurre con Adalimumab e Infliximab en EA y APso.

Estas diferencias en las modificaciones de dosis apoyan lo publicado en otros estudios, que indican que existen significativamente más pacientes que requieren incrementos de dosis, y por tanto de costes, con otros anticuerpos monoclonales que con Etanercept^{23,24}. A este respecto, los resultados obtenidos en una revisión sistemática en pacientes con AR²⁵, llevada a cabo por reumatólogos españoles, demuestran que un porcentaje superior de pacientes tratados con Infliximab respecto a Etanercept (44,0% vs. 17,5%) necesitan un aumento de dosis para mantener la eficacia.

En cuanto a la supervivencia de los tratamientos biológicos, un estudio reciente llevado a cabo por Martínez-Santana *et al.*²⁶, de un año de duración, corroboró que la eficacia global de estos fármacos disminuye con el tiempo y demostró que Infliximab era, significativamente, el anti-TNF con una menor supervivencia de tratamiento y, por tanto, el fármaco que primero se sustituía. Además, exponen como factores predictores de la supervivencia al tratamiento con anti-TNF: factor reumatoide negativo, edad igual o superior a 60 años y ser *naive* a anti-TNF. Por el contrario, en la población analizada en el presente estudio, se observa que no hay diferencias significativas entre los tres grupos estudiados. En la curva de supervivencia se contempla que los cambios de tratamiento inicialmente ocurren con más frecuencia con Adalimumab y Etanercept pero, finalmente, se producen más suspensiones de tratamiento en el grupo tratado con Infliximab y, por ello, su mediana de supervivencia es inferior. Estos resultados difieren del estudio de Martínez-Santana *et al.*, además de por un mayor tamaño muestral y tiempo de seguimiento, porque en la población tratada con Infliximab, ante la falta de eficacia, se optaba por incrementar la dosis del fármaco antes que por realizar el cambio a otro anti-TNF.

En cuanto a las limitaciones de este estudio destacar que el análisis no fue ajustado a la efectividad de los tratamientos basándonos en valores clínicos o parámetros de actividad, ni al inicio del tratamiento ni en los cambios o suspensiones del mismo. En la práctica clínica los cambios de tratamiento o las modificaciones de pautas posológicas se deben, principalmente, a la sintomatología del

paciente o a impresiones subjetivas del clínico y no a la determinación de índices de actividad de forma periódica. Por ello, supone una gran dificultad poder determinar la efectividad de los tratamientos de una forma metódica y evidente en un análisis retrospectivo. Una estimación de la misma se puede obtener de la supervivencia al tratamiento calculada y de las tasas de cambio de tratamiento.

Sin duda, los estudios de costes con estos tratamientos se verán modificados con la próxima entrada en el mercado de fármacos biosimilares (empezando por el biosimilar de Infliximab) que reducirán el coste de adquisición. Sin embargo, la optimización de dosis cabe esperar que pueda seguir realizándose de la misma forma por lo que será interesante analizar cuál será el impacto de los nuevos costes sobre el resultado final de este tipo de estudios.

En conclusión, según los datos obtenidos en el presente estudio, Etanercept demostró una mayor optimización de dosis recibida respecto a Adalimumab e Infliximab, siendo significativamente estadístico en Artritis Reumatoide y en el conjunto total de los pacientes. Esta reducción de dosis teórica recibida se correlacionó con un menor gasto por paciente/año con este fármaco. A falta de una extensión del estudio que analice la efectividad entre estos tratamientos, las diferencias en la optimización de dosis y el coste real de uso de los tratamientos biológicos deberían considerarse como un aspecto más a evaluar a la hora de seleccionar la terapia más adecuada para cada paciente. Todo ello permitiría contribuir a una mejor eficiencia de estos tratamientos.

Conflicto de intereses: La recogida de datos se pudo realizar gracias a una beca financiada por el laboratorio Pfizer a David Gómez Gómez.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:88-95.
2. Sangrador-Pelluz C, Soler-Company E, Fernández-Matilla M, Fernández-Llanio N, Maiques-Llácer FJ, Castellano-Cuesta JA. Optimización de la terapia biológica en patologías reumáticas: grado de adecuación a las recomendaciones actuales. *Rev. O.F.I.L* 2014;24;1:10-16.
3. Furst DE, Keystone EC, So AK, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2012. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72 Suppl 2:ii2-34.
4. Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Burls A. The effectiveness of infliximab and etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2002;6(21):1-110.
5. Inciarte-Mundo J, Hernández MV, Rosario V, Ruiz-Esquide V, Cabrera-Villalba S, Ramírez J, et al. Reduction of biological agent dose in rheumatic diseases: descriptive analysis of 153 patients in clinical practice conditions. *Reumatología Clínica*. 2014 Jan-Feb 10(1):10-16.
6. Rubio-Terres C, Ordovas Baines JP, Pla Poblador R, Martínez Nieto C, Sánchez Garre MJ, Rosado Souviron MA, et al. Use and cost of biological disease-modifying antirheumatic drugs in Spain (PRAXIS Study). *Farm Hosp*. 2007;31(2):78-92.
7. Valle Díaz de la Guardia AM, Ruiz Cruz CA, Cabeza Barrera J. Tratamientos con fármacos bloqueantes del factor

- de necrosis tumoral: Análisis de costes en Artritis Reumatoide. *Farm Hosp.* 2011. 35(Especial Congreso):363.
8. Kievit W, Adang EM, Franssen J, Kuper HH, van de Laar MA, Jansen TL, et al. The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann Rheum Dis.* 2008 Sep;67(9):1229-34.
 9. Barra L, Pope JE, Payne M. Real-world anti-tumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: cost-effectiveness based on number needed to treat to improve health assessment questionnaire. *J Rheumatol.* 2009 Jul;36(7):1421-8.
 10. González-Álvaro I. Consenso para la optimización del uso de Terapias Biológicas en artritis reumatoide, espondilitis Anquilosante y artritis Psoriásica. Comunicación presentada en las Jornadas de Sostenibilidad del Sistema Sanitario Español. 10 de Octubre de 2013.
 11. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580-8.
 12. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr;27(4):361-8.
 13. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2665-73.
 14. Boletín oficial de Cantabria N° 85. 15363-15396. <http://www.saludcantabria.es/uploads/pdf/consejeria/boletinesCVEordendeprecios.pdf>.
 15. Harrison D, Huang X, Globe D. Dosing patterns and costs of tumor necrosis factor inhibitor use for rheumatoid arthritis. *Am J Health Syst Pharm.* 2010 Aug;67(15):1281-7.
 16. Weycker D, Yu EB, Woolley JM, Oster G. Retrospective study of the costs of care during the first year of therapy with etanercept or infliximab among patients aged > or = 65 years with rheumatoid arthritis. *Clin Ther.* 2005 May; 27(5):646-56.
 17. Gilbert TD, Smith D, Ollendorf DA. Patterns of use, dosing, and economic impact of biologic agent use in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2004 Oct 14; 5(1):36.
 18. Ogale S, Hitraya E, Henk HJ. Patterns of biologic agent utilization among patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011 Sep 19;12:204.
 19. Waillo AJ, Bansback N, Brennan A, Michaud K, Nixon RM, Wolfe F. Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the Medicare program: A cost-effectiveness analysis. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr;58(4):939-46.
 20. Bullano MF, McNeely BJ, Fu 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. *Man Care Interface.* 2006;19:47-53.
 21. Bonafede MM, 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 Mar;29(3):234-48.
 22. Ramírez-Herráiz E, Escudero-Vilaplana V, Alañón-Plaza E, Trovato-López N, Herranz-Alonso A, Morell-Baladrón A, Sanjurjo-Sáez M. Efficiency of adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis patients: dosing patterns and effectiveness in daily clinical practice. *Clin Exp Rheumatol.* 2013 Jul-Aug;31(4):559-65.
 23. Moots RJ, Haraoui B, Matucci-Cerinic M, van Riel PL, Kekow J, Schaeffer T, et al. Differences in biologic dose-escalation, non-biologic and steroid intensification among three anti-TNF agents: Evidence from clinical practice. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Jan-Feb; 29(1):26-34.
 24. Bonafede MM, Gandra SR, Fox KM, Wilson KL. Tumor necrosis factor blocker dose escalation among biologic naïve rheumatoid arthritis patients in commercial managed-care plans in the 2 years following therapy initiation. *J Med Econ.* 2012;15(4):635-43.
 25. Ariza-Ariza R, Navarro-Sarabia F, Hernández-Cruz B, Rodríguez Arbolea R, Navarro-Compan V, Toyos J. Dose escalation of the anti-TNF- α agents in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:529-32.
 26. Martínez-Santana V, González-Sarmiento E, Calleja-Hernández MA, Sánchez-Sánchez T. Comparison of drug survival rates for tumor necrosis factor antagonists in rheumatoid arthritis. *Patient Preference and Adherence.* 2013;7:719-727.