

La evaluación económica de medicamentos en reumatología: objetividad, transparencia y utilidad

J. Puig-Junoy

Departamento de Economía y Empresa. Universitat Pompeu Fabra (UPF). Centro de Investigación en Economía y Salud (CRES-UPF). Barcelona. España.

La evaluación económica de medicamentos tiene como objetivo proporcionar información sistemática y cuantificada sobre la medida de la diferencia en los costes y en los resultados entre las alternativas terapéuticas que se desea someter a comparación. Por ejemplo, los costes y beneficios del tratamiento de la artritis reumatoide (AR) resistente a DMARD (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) con un agente inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF) (anti-TNF), sólo o combinado con metotrexato comparado con una triple terapia, metotrexato con hidroxicloroquina y sulfasalazina, o comparado con metotrexato y ciclosporina, o únicamente comparado con metotrexato¹.

A pesar de la constatación de que, en los últimos años, un número importante de países ha ido adoptando algún tipo de procedimiento, formal o informal, de evaluación económica de los nuevos medicamentos, existen importantes factores que limitan la utilidad y la aceptación de los resultados de los estudios de evaluación económica en la toma de decisiones clínicas. De forma simplificada, estos problemas se pueden clasificar en 2 grandes grupos: los de índole metodológica y los de índole práctica.

En una encuesta realizada a 25 clínicos y economistas expertos en reumatología, se constata un importante desacuerdo en los criterios para la evaluación económica de tratamientos para la AR, la osteoartritis y la osteoporosis, en aspectos tan cruciales para la validez y credibilidad de los resultados como: la selección de los tratamientos alternativos a comparar, el origen y las características de los datos sobre eficacia, las medidas de resultado clínico y el método de valoración de la calidad de vida².

Selección y definición de las alternativas

La selección y definición de las alternativas con las que se compara el nuevo medicamento son cruciales y pueden ser muy influyentes en las conclusiones de la evaluación económica. Si se compara un nuevo tratamiento con tan sólo uno de los ya existentes que sea poco eficiente, el nuevo fármaco

aparecerá como muy eficiente puesto que la eficiencia es un concepto relativo. En teoría, la evaluación de un nuevo medicamento debería tener en cuenta todos los medicamentos sustitutivos del evaluado entre los existentes en el mercado, el medicamento más eficiente de los anteriores, el medicamento más prescrito, así como la existencia de alternativas no farmacológicas.

Así pues, las alternativas a considerar pueden ser diferentes en función del grupo específico de pacientes y en función del contexto de cada sistema sanitario. Por ejemplo, en la evaluación de tratamientos para la osteoporosis, los resultados pueden ser bastante diferentes según si se trata de una paciente peri o posmenopáusica, o si ha tenido o no una fractura previa, o según su edad. Cuando existe evidencia de diferencias en los efectos o los costes del tratamiento para diferentes subgrupos de la población objetivo, estos subgrupos han de ser identificados y pueden constituir los sujetos de evaluaciones separadas, que se añadirán a la efectuada para el conjunto de la población objetivo³. Sin embargo, ninguna de las 3 evaluaciones económicas de tratamientos para la AR revisadas por Maetzel et al⁴ realiza ninguna estratificación de la población según riesgo, por considerarlo poco relevante en esta enfermedad, a pesar de que, por ejemplo, la respuesta a los DMARD puede ser diferente en función de que se prescriban al principio del curso de la enfermedad o mucho más tarde.

Origen y características de los datos sobre eficacia

La evaluación económica de un medicamento requiere determinar la fuente de los datos de eficacia o de efectividad, la consideración del nivel de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente (especialmente variable en el caso de tratamientos para pacientes crónicos) y modelizar el impacto de éste sobre los recursos y los resultados más allá del período de observación del ensayo clínico. Cuando existen diversos ensayos sobre un mismo tratamiento, la elección de los datos de uno solo de los ensayos, generalmente el más favorable al medicamento evaluado, constituye un sesgo evidente en la evaluación. Resultan mucho más aceptables, precisos y

generalizables los resultados basados en un meta-análisis, cuando ello es posible, o como mínimo, reconocer la incertidumbre sobre la medida de eficacia o efectividad y realizar un análisis de sensibilidad adecuado.

Conviene no olvidar que la relación coste-efectividad muy a menudo se encuentra más influenciada por la eficacia o la efectividad que por el propio coste de la intervención. Por ejemplo, una evaluación económica objetiva del celecoxib debiera haber considerado, al menos, la existencia de incertidumbre sobre la efectividad de los COX-2, realizando un análisis de sensibilidad con los datos del Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study (CLASS) revisados por la Food and Drug Administration (FDA). Si se realizara este análisis, se podría observar que los COX-2 podrían tener una buena relación coste-efectividad⁵ o ser un enorme despilfarro –dada la gran diferencia de precios respecto a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) convencionales– para mantener tasas similares de efectos adversos⁶. Esta situación revela un problema mucho más común de lo que se podría esperar: el 62% de los problemas metodológicos encontrados en las evaluaciones económicas presentadas por la industria farmacéutica al Department of Health and Aged Care de Australia están relacionados con incertidumbre en las medidas comparativas de eficacia que se han utilizado en los estudios⁷.

La ausencia de comparaciones directas entre los medicamentos resulta especialmente importante en la evaluación de los tratamientos de la AR ya que, por ejemplo, las características de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos de DMARD han ido cambiando a lo largo del tiempo⁴. Si no hay ensayos que comparen directamente los tratamientos, y si las poblaciones de los ensayos más recientes no son comparables con las de los anteriores, la comparación de resultado relativo de los tratamientos no puede estar exenta de problemas cuando se emplean comparaciones indirectas. Algunas evaluaciones se han limitado a los tratamientos considerados en un ensayo clínico (p. ej., terapia combinada con sulfasalazina, metotrexato y prednisolona comparado con únicamente sulfasalazina en pacientes con AR)⁸. En cambio, muchas otras evaluaciones en reumatología recurren indefectiblemente al uso de comparaciones indirectas¹.

El tratamiento de la AR supone el empleo de más de un medicamento y la aplicación secuencial de estrategias terapéuticas secuenciales a largo plazo. En este caso, la evaluación económica de los nuevos medicamentos necesita hacer un modelo de la secuencia de las estrategias de tratamiento durante un período largo, bastante más allá de la duración de los ensayos clínicos, y empleando secuencias que correspondan a la realidad de los tratamientos empleados en cada contexto particular. La reducción del horizonte temporal de la evaluación eco-

nómica al período de observación en el ensayo clínico⁸ supone una notable limitación en la validez y utilidad de los resultados.

Medida de los resultados del tratamiento

Los estudios del tipo coste-efectividad emplean medidas tales como años de vida, número de fracturas o de úlceras o, por ejemplo, proporción de pacientes con tasa de respuesta ACR20 (una mejora de al menos el 20% en un índice compuesto que incluye variables clínicas, funcionales y de dolor). La elección de las variables intermedias es muy importante y debería ser válida y aceptable, teniendo en cuenta la progresión de la enfermedad. Ahora bien, el empleo de medidas de resultado intermedio requiere demostrar que existe una relación muy estrecha de ésta con el resultado final (el efecto sobre el estado de salud del paciente).

Los efectos adversos no pueden ser excluidos de la medida de resultados de la evaluación económica. Por ejemplo, la evaluación de los COX-2 debería considerar la incertidumbre sobre sus posibles riesgos cardiovasculares, muy discutidos tras la publicación del ensayo clínico VIGOR en la web de la FDA (el VIGOR evaluó rofecoxib frente a naproxeno)⁵. Ahora bien, en el tratamiento de la AR no existe una clasificación estandarizada de los efectos adversos que sea aplicable a los ensayos clínicos y estudios observacionales.

El empleo de las medidas ACR de mejoría clínica (tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70) resulta bastante poco adecuado como medidas de resultado para la modelización de la enfermedad a largo plazo⁴. Otras medidas en términos absolutos son más apropiadas en este caso, como el Disease Activity Score (DAS) o la proporción de pacientes en los que la enfermedad ha remitido o que se encuentran en un estado de reducida actividad de la enfermedad.

Los estudios del tipo coste-utilidad emplean como medida de resultado los años de vida ajustados por calidad (AVAC) y son los que permiten comparar entre sí los resultados de cualquier tipo de intervención que tenga como principal efecto la mejora del estado de salud. En la evaluación de la mayoría de tratamientos reumatológicos resulta muy relevante disponer de medidas de la calidad de vida relacionada con el estado de salud de los pacientes. Las medidas de calidad de vida útiles para la evaluación económica deberían proceder de medidas de utilidad obtenidas de la aplicación directa (escala analógica, lotería estándar o compensación de tiempos) o bien obtenidas de forma indirecta (como el Euro-Qol-5D). En algunos estudios que han empleado medidas directas de utilidad en pacientes con AR, se han observado diferencias relevantes para los resultados entre el empleo de una escala analógica o la lotería estándar.

La necesidad de utilizar modelos en los estudios de evaluación económica de los tratamientos reumatológicos es una necesidad casi ineludible, y resulta una falacia plantearse la contraposición entre ensayos clínicos y modelos, ya que se trata de instrumentos complementarios. El ensayo clínico aporta la información suficiente para el estudio de evaluación económica únicamente en el caso: *a)* que compare todas las alternativas relevantes de tratamiento, y no sólo el nuevo medicamento con el tratamiento convencional o simplemente con el placebo; *b)* que el período de seguimiento del estudio sea el mismo que el horizonte temporal apropiado para la evaluación económica, que para muchas enfermedades crónicas alcanza hasta la muerte del paciente, y *c)* que todos los parámetros relevantes para la evaluación económica se hayan medido, incluyendo el impacto sobre el consumo de recursos y la calidad de vida relacionada con el estado de salud. En el caso de los tratamientos para las enfermedades reumatológicas, es probable que estas condiciones no sean precisamente las que se den con más frecuencia.

Resulta obvio que la modelización del impacto de los tratamientos a largo plazo, más allá del período de duración del ensayo clínico o del estudio observacional, no está en absoluto exenta de problemas y de una elevada incertidumbre. Los modelos requieren información a largo plazo, por ejemplo, sobre el abandono del tratamiento, el nivel de respuesta al tratamiento en cada momento del tiempo, la mortalidad de los pacientes, la progresión de la enfermedad en los pacientes en los que fracasan los tratamientos, etc.⁹. A la hora de establecer el horizonte temporal de la evaluación económica en los tratamientos de la AR, una opción que peca de exceso de precaución consiste en extender el período del ensayo del nuevo fármaco (alrededor de un año en los casos más recientes) hasta 5 o 10 años, tratando de evitar el exceso de incertidumbre más allá de este período. Como resulta evidente, las elecciones realizadas por los investigadores en la construcción de los modelos pueden ser muy influyentes sobre los resultados y pueden dificultar la comparación entre estudios diferentes.

Una respuesta equivocada a las dificultades metodológicas y prácticas de los estudios de evaluación económica sería indicar que en lugar de que los investigadores pongan tantos esfuerzos en las mejoras metodológicas, asociadas casi de forma inherente a una mayor complejidad de los estudios, y en la estandarización y consenso sobre el método, deberían poner más esfuerzo en presentar *ratios* coste-efectividad más simples, comprensibles para los decisores clínicos, con un menor rango de variación para facilitar la toma de decisiones y basados únicamente en medidas de resultados clínicos. Simplicidad aquí puede ser sinónimo de escaso rigor y menor validez, por lo que la introducción de

las preferencias y la incertidumbre en los estudios de evaluación económica no se pueden soslayar y ello no supone, si se transmite de forma adecuada, una debilidad sino una virtud.

La industria farmacéutica continúa siendo, tal como ocurre también con los ensayos clínicos, la principal fuente de financiación de los estudios de evaluación económica de los nuevos medicamentos. Es más, los resultados de este tipo de estudios presentan un interés creciente como instrumento de promoción comercial. No deja de ser destacable la escasa proporción de estudios financiados en muchos países, si exceptuamos la situación de NICE en el Reino Unido, por los aseguradores o financiadores de los tratamientos farmacéuticos. Ahora bien, resulta conocido que el origen de la financiación pudiera dar lugar a sesgos en la publicación de los resultados de las evaluaciones económicas (p. ej., sólo llegan a publicarse los resultados favorables a los medicamentos evaluados); sin embargo, no existe evidencia de menor calidad metodológica en los estudios financiados por la industria. Una revisión de las evaluaciones económicas de los nuevos medicamentos oncológicos publicadas entre 1988 y 1998 mostró que la probabilidad de que los estudios contengan conclusiones cualitativas desfavorables es menor en los estudios financiados por la industria, mientras que no hay diferencia significativa en la probabilidad de sobrealorar los resultados cuantitativos¹⁰.

La posición de las revistas médicas en nuestro país con relación a los requerimientos exigibles en el proceso de evaluación de los estudios que presentan resultados de evaluaciones económicas de nuevos medicamentos, resulta muy importante para mejorar la credibilidad y la utilidad de estos estudios más allá del *marketing* farmacéutico. En primer lugar, los posibles conflictos de interés de los autores en relación con los trabajos de investigación deben ser transparentes para los lectores, con expresa indicación en el caso de que la publicación del trabajo requiriera la aprobación previa del financiador. La existencia y declaración de «conflictos de interés» no es sinónimo de sesgo, fraude o baja calidad científica, sino que informa a los lectores de la existencia de intereses «secundarios» que podrían influir –aunque no necesariamente– sobre el interés primario de la investigación: su objetividad y validez científica⁵. En segundo lugar, los editores deberían reconocer que los estudios de evaluación económica pueden ser complejos y difíciles de evaluar, por lo que es necesario reforzar el proceso de evaluación al menos en varias direcciones para mejorar su objetividad y transparencia: asegurar que los estudios publicados son coherentes con las recomendaciones internacionales sobre buena práctica de la evaluación económica; declarar no aceptables para publicación los artículos que no sean lo suficientemente transparentes al fa-

cilitar sólo parcialmente la información y justificación sobre los supuestos empleados y necesarios para alcanzar los resultados del trabajo, y fomentar la publicación de los trabajos acompañados de notas o comentarios críticos de los propios evaluadores. Y, en tercer lugar, especialmente cuando los autores emplean bases de datos no públicas y/o modelos complejos con multitud de variables que superan el espacio de un artículo publicable, valorar la posibilidad de que la aceptación del artículo sea condicionada a poner a disposición pública la base de datos y/o el *software* utilizado para alcanzar los resultados con el objeto de que exista la amenaza potencial de que cualquier investigador pueda replicar los resultados reportados en el artículo.

Bibliografía

1. Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM. A cost-effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2316-27.
2. Coyle D, Welch V, Shea B, Gabriel S, Drummond M, Tugwell P. Issues of consensus and debate for economic evaluation in rheumatology. *J Rheumatol* 2001;28:642-7.
3. Pinto JL, Sánchez FI. Métodos de evaluación económica de nuevas prestaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo 2003.
4. Maetzel A, Tugwell P, Boers M, Guillemin F, Coyle D, Drummond M, et al. Economic evaluation of programs or interventions in the management of rheumatoid arthritis: defining a consensus-based reference case. *J Rheumatol* 2003; 30:891-6.
5. Moreno A, Vargas E, Soto J, Rejas J. Análisis coste-efectividad del empleo de celecoxib en el tratamiento de la artrosis. *Gac Sanit* 2003;17:27-36.
6. Peiró S, Meneu R, Ortún V, Puig-Junoy J. Posibles problemas de falta de objetividad, transparencia, doble publicación y autoría en el análisis coste-efectividad de celecoxib. *Gac Sanit* 2003;17:342-4.
7. Hill SR, Mitchell AS, Henry DA. Problems with the interpretation of pharmacoeconomic analyses. A Review of Submissions to the Australian pharmaceutical benefits scheme. *JAMA* 2000;283:2116-21.
8. Verhoeven AC, Bibo JC, Boers M, Engel GL, Van der Linden S. Cost-effectiveness and cost-utility of combination therapy in early rheumatoid arthritis: randomized comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone. COBRA Trial Group. *Combinatietherapie Bij Reumatoide Artritis. Br J Rheumatol* 1998;37:1102-9.
9. Wong JB, Gurkupal S, Kavanaugh A. Estimating the cost-effectiveness of 54 weeks of infliximab for rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2002;113:400-8.
10. Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ, Nelson W, Bennett C. Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology. *JAMA* 1999;282:1453-7.