

Análisis de costes de infliximab y etanercept en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide en España basado en un modelo farmacoeconómico

J. Maymó^a, C. Pérez^a, J.L. Poveda^b, L. Fosbrook^c, M.A. Casado^d, A. Pocovi^c y P. Merino^c

^aServicio de Reumatología. IMAS-Hospital del Mar-Hospital de la Esperanza. Barcelona. España. ^bServicio de Farmacia. Hospital de la Fe. Valencia. España. ^cSchering-Plough. Madrid. España. ^dPharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia.

Objetivo: Realizar un análisis farmacoeconómico con el fin de estimar y comparar los costes asociados al tratamiento con infliximab y etanercept en pacientes con artritis reumatoide en España.

Material y métodos: Se ha utilizado un diseño farmacoeconómico del tipo análisis de costes y se ha realizado una evaluación económica con infliximab y etanercept durante un horizonte temporal de 2 años. La perspectiva utilizada en el estudio ha sido la del Sistema Sanitario Público, por lo que en el análisis se han incluido exclusivamente los costes sanitarios directos asociados a ambos tratamientos.

Resultados: En el caso base estudiado (aplicando un 3% de descuento anual para todos los costes durante los 2 años de tratamiento), el coste total estimado por paciente para el primer año de tratamiento es de 11.238 euros para infliximab y de 13.066 euros para etanercept (lo que representa un ahorro de costes con infliximab frente a etanercept del 14%). El coste total por paciente durante el segundo año de tratamiento disminuye a 8.166 euros para infliximab (debido a que no hay necesidad de dosis iniciales de tratamiento) y a 12.626 para etanercept (ahorro de costes con infliximab frente a etanercept del 35%). Los análisis de sensibilidad realizados demuestran la robustez de estos resultados e indican que el peso de los pacientes, el incremento de dosis y la disminución del intervalo entre dosis en pacientes tratados con infliximab son los factores que más influyen en el análisis de costes.

Conclusiones: Los resultados de este análisis farmacoeconómico demuestran que en el caso base estudiado, el coste total por paciente con artritis

reumatoide tratado con infliximab es menor que con etanercept, lo que aporta al Sistema Sanitario Público un ahorro de costes que se incrementa en el segundo año de utilización de infliximab.

Palabras clave: Artritis reumatoide. Infliximab. Etanercept. Análisis de costes.

Cost analysis based on a pharmacoeconomic model of infliximab and etanercept in the treatment of patients with rheumatoid arthritis in Spain

Objective: To carry out a pharmacoeconomic analysis to estimate and compare the costs of treatment with infliximab or etanercept in patients with rheumatoid arthritis in Spain.

Material and methods: A pharmacoeconomic study through cost analysis was used to carry out an economic evaluation of infliximab and etanercept during a time horizon of two years. The perspective used was that of the public health care system, in which only the direct medical costs of both therapies were included.

Results: In the base-case studied (with an annual discount rate of 3% for all costs over a two-year treatment period), the total cost per patient in the first year of treatment was estimated to be 11,238 euros for infliximab and 13,066 euros for etanercept (a cost-saving with infliximab versus etanercept of 14%). In the second year, the total cost per patient decreased to 8,166 euros for infliximab (due to the lower maintenance doses of treatment) and to 12,626 euros for etanercept (a cost-saving with infliximab versus etanercept of 35%). Sensitivity analysis demonstrated the robustness of these results and showed that body weight, dose increments and reduction in dose intervals in patients treated with infliximab were key-drivers in the cost analysis.

Conclusions: The results of this pharmacoeconomic analysis demonstrate that the total cost per patient with rheumatoid arthritis for the base case is lower with infliximab than with etanercept, providing a cost-saving to the public health care system. This

Correspondencia: D. Leslie Fosbrook.
Schering-Plough.
Paseo de la Castellana, 143.
28046 Madrid. España.
Correo electrónico: leslie.fosbrook@spcorp.com

Manuscrito recibido el 3-7-2003 y aceptado el 23-6-2004.

cost-saving increases in the second year of treatment with infliximab.

Key words: Rheumatoid arthritis. Infliximab. Etanercept. Cost analysis.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmunitaria de etiología desconocida, caracterizada por el desarrollo de artritis erosiva simétrica y, en mayor o menor grado, manifestaciones extraarticulares. Es una enfermedad frecuente, con una prevalencia del 0,5% en la población española¹. En la mayoría de los pacientes el curso natural es progresivo y ocasiona incapacidad funcional, invalidez, deterioro del estado de salud y la calidad de vida^{2,3}, y disminuye la expectativa de vida del paciente⁴⁻⁶.

El tratamiento y control de la AR genera un elevado gasto sanitario, tanto para los sistemas sanitarios como para la sociedad⁷⁻¹⁴. En España, se ha estimado el coste de esta enfermedad en 1.262 millones de euros por año¹⁵, con un coste total anual por paciente que oscilaría entre 7.914 a 12.922 euros¹⁶. El coste de la AR se correlaciona con el grado de actividad clínica y gravedad de la enfermedad, por lo que el control de la inflamación y de la progresión de las lesiones puede reducir el coste total^{17,18}. Sin embargo, la incorporación en el arsenal terapéutico de nuevas alternativas útiles en el tratamiento de la AR, pero con mayor coste de adquisición, como los antagonistas del factor de necrosis tumoral, puede incrementar el coste del tratamiento. Estos fármacos neutralizan la actividad biológica del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), mediador inflamatorio implicado en la patogenia de la AR, que bloquea la interacción de éste con sus receptores. Actualmente, existen 2 fármacos de esta familia comercializados en España, infliximab y etanercept, cuya eficacia se ha probado en varios ensayos clínicos¹⁹⁻²⁶.

Por todo lo expuesto anteriormente, cada vez más se solicitan estudios económicos que sirvan de soporte para la toma de decisiones relacionadas con la distribución de los recursos sanitarios, en los que no sólo se valoran la efectividad, la toxicidad y la calidad de vida, sino también el coste asociado a los nuevos tratamientos. El objetivo del estudio es la identificación y comparación de los costes asociados al tratamiento con infliximab y etanercept en pacientes con AR en España, con el fin de realizar un análisis de costes incremental y evaluar si existen diferencias de costes en la utilización de los 2 nuevos fármacos anti TNF- α .

Material y métodos

Los datos demográficos utilizados en este análisis se han obtenido de un estudio prospectivo, observacional, naturalístico y multicéntrico, denominado EXPRESAR, en el que se valoraban las expectativas, preferencias y satisfacción con la utilización de infliximab en 198 pacientes con AR en 59 centros de la geografía española. El 80,7% de los pacientes con AR incluidos en el estudio fueron mujeres, con un peso promedio de 64,7 kg, y el 19,3% restante, varones, con un peso promedio de 77,4 kg. Por ello, el peso medio ponderado de los pacientes utilizado en el caso base es de 67 kg. La edad media de los pacientes fue de 52 años, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre varones y mujeres²⁷.

Metodología del análisis

Con el fin de evaluar los costes asociados al tratamiento con infliximab y etanercept en pacientes con AR, se ha utilizado un modelo farmacoeconómico diseñado mediante estimaciones y costes obtenidos de datos disponibles en ensayos clínicos y fuentes bibliográficas de las 2 alternativas terapéuticas comparadas.

Un análisis de costes es un tipo de evaluación económica en la que se examinan los costes que se derivan de las alternativas estudiadas, con el fin de identificar y cuantificar la repercusión económica asociada a dichas alternativas, sin evaluar la eficacia y las consecuencias sanitarias que de ellas se derivan. Este tipo de análisis permite evaluar el posible impacto económico que intervenciones efectivas producen en el sistema sanitario, mejorando su eficiencia, además de ser un indicador de prioridades en la distribución del gasto sanitario al facilitar la selección de aquella opción de entre las evaluadas que presente el menor coste por unidad de producto^{28,29}. Por tanto, se ha realizado un análisis comparando los costes asociados al tratamiento con infliximab y etanercept, sin considerar su eficacia (o efectividad en la práctica clínica habitual) y su seguridad, al no existir en el momento actual ningún estudio comparativo directo entre las 2 alternativas terapéuticas.

El horizonte temporal o período durante el cual las alternativas terapéuticas se han evaluado ha sido de 2 años. Cuando los costes se producen en un período superior a un año, se procede a actualizar o descontar dichos costes y se convierten en unidades equivalentes al tiempo base o de referencia (tiempo cero), de forma que se puedan comparar los costes de las distintas alternativas, aunque éstos se produzcan en momentos diferentes de tiempo. El cálculo se realiza convirtiendo los costes en su valor presente o actual mediante la aplicación de una tasa de descuento^{28,29}. En el caso base, se ha

realizado un ajuste temporal considerando una tasa de descuento del 3%, tanto para el primer (considerando que todos los costes se producirían al final del año) como para el segundo año de tratamiento. Sin embargo, con el objeto de comprobar la posible variabilidad de los datos obtenidos, se ha realizado un análisis de sensibilidad con la incorporación de un ajuste temporal mediante diferentes tasas de descuento para todos los costes durante el primer y segundo años de tratamiento^{28,29}.

Premisas del estudio

Con el fin de establecer de forma consensuada y validar todos los costes, criterios de valoración de los procedimientos, tratamientos y premisas asumidas en el análisis farmacoeconómico, se formaron 3 equipos de trabajo. La coordinación se realizó por expertos entrenados en investigación de mercado y en el desarrollo de entrevistas, la recogida de información a partir de historias clínicas de los pacientes se realizó mediante un equipo multidisciplinar formado por reumatólogos y farmacéuticos familiarizados con la prescripción de fármacos anti TNF- α y la realización del modelo mediante expertos en economía de la salud. Las asunciones consideradas son las siguientes:

- La población susceptible de ser tratada es similar en ambos brazos de tratamiento.
- Los pacientes no se encuentran hospitalizados.
- No existen diferencias en el perfil de acontecimientos adversos entre ambos tratamientos, de forma que no se han considerado los posibles costes del tratamiento de éstos³⁰⁻³².
- La administración de infliximab (en combinación con metotrexato) se realiza por infusión intravenosa, para lo cual se requiere asistencia en el hospital de día. La dosis administrada, según ficha técnica, es de 3 mg/kg. En el primer año de tratamiento, las infusiones se realizan en las semanas 0, 2, 6, y después una dosis cada 8 semanas, lo que constituye un total de 8 administraciones. A partir del segundo año, infliximab se administra mediante una infusión cada 8 semanas, lo que supone un total de 6 administraciones³³. La revisión periódica en consultas de reumatología que necesitan los pacientes coincide con la visita al hospital de día.
- El análisis ha sido realizado desde un punto de vista conservador, por considerar que cada paciente tratado con infliximab requiere la utilización de viales completos, sin la posibilidad de ahorrar costes al programar la infusión de varios pacientes en el mismo día. Sin embargo, tal y como se ha publicado recientemente³⁴, lo que realmente ocurre en los hospitales de día españoles es que se realizan un promedio de 3 tratamientos al día, y se pueden llegar a realizar hasta 10, según las características del hospital de día, lo que permitiría la optimiza-

ción de viales de infliximab con la consiguiente reducción de los costes del tratamiento.

- En el coste de hospital de día, obtenido de la base de datos de costes sanitarios de SOIKOS, se asume el coste relacionado con enfermería y los materiales necesarios para la preparación de infliximab (agua estéril y cloruro sódico)³⁵.

- La dosis promedio de metotrexato administrado en combinación con infliximab se ha estimado en 15 mg por semana³³.

- Etanercept se administra por vía subcutánea, lo que permite su autoadministración (en el caso base se ha considerado que todos los pacientes en tratamiento son capaces de autoadministrarse el fármaco, sin necesidad de acudir al ambulatorio). La posología es de 25 mg 2 veces por semana^{33,36}, lo que hace un total de 104 administraciones por año. Los expertos consultados para la elaboración de este análisis han estimado que un 30% de pacientes pueden tener problemas con la autoadministración de etanercept, y necesitarán acudir al ambulatorio de atención primaria (visita a enfermería) para recibir el tratamiento. Para observar la importancia de la variabilidad de este factor en los resultados se ha realizado un análisis de sensibilidad considerando que un 30% de los pacientes no es capaz de autoadministrarse etanercept. Se trata de una asunción conservadora respecto a los costes, ya que hay pacientes que, en vez de administrarse el fármaco en el ambulatorio, se lo administrarán en un hospital de día, lo que resultará en unos costes mayores. Se ha considerado que todo el material necesario para la administración del fármaco (jeringas, agujas, torundas de algodón) está incluido en el envase o presentación final de etanercept.

- De acuerdo con la información suministrada por los expertos consultados, los pacientes tratados con etanercept realizan una media de 6 visitas anuales a la consulta externa de reumatología para revisión periódica.

- Cada año consta de 52 semanas.

Estimación de costes. Perspectiva

La estimación de los costes se ha realizado mediante la identificación y posterior cuantificación de los recursos utilizados, asignando a cada uno de estos recursos un determinado coste unitario. Los costes se presentan en euros del año 2002. La perspectiva elegida (financiador o pagador final de los recursos) ha sido la del Sistema Sanitario Público y se han incluido los siguientes costes sanitarios directos: de adquisición, de administración, de procedimientos y materiales empleados en la preparación y administración de los fármacos, así como el de las visitas al reumatólogo y enfermería.

En primer lugar, se calcularon las dosis necesarias con infliximab y etanercept y, con ello, el coste de

adquisición de ambos fármacos para el primer y segundo años de tratamiento. En el caso de infliximab, la dosis está relacionada con el peso del paciente (datos de pesos obtenidos del estudio EXPRESAR), y se estima una administración de 2 viales/dosis para las mujeres (80,7% del total de pacientes; peso promedio 64,7 kg) y de 3 viales/dosis para los varones (19,3% de los pacientes; peso promedio 77,4 kg). En el análisis de sensibilidad, se ha analizado la influencia de la relación existente entre el peso de los pacientes y el número de viales necesarios para la administración. La dosis de etanercept, 1 vial/dosis, es independiente del peso del paciente.

Asimismo, se valoraron los costes de administración de infliximab y etanercept. La administración de infliximab se realiza en combinación con metotrexato, acompañada de una visita al hospital de día. A juicio de los expertos consultados, se ha introducido también en el análisis de ambas estrategias en el primer año una visita inicial externa de reumatología en la que se solicitan pruebas de laboratorio y analíticas para iniciar el tratamiento. Igualmente, se han considerado costes de visitas sucesivas a reumatología, tanto en el primer como en el segundo año de tratamiento. En el segundo año se repiten los tests de laboratorio.

Costes unitarios

Los costes de adquisición de los fármacos, así como los de los diluyentes y sueros, se han obtenido del Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2002³³. Los costes de los demás recursos se han obtenido de la base de datos de costes sanitarios españoles SOIKOS³⁵. En la tabla 1 se observan los costes unitarios (en euros) empleados en el análisis farmacoeconómico.

Resultados

Caso base

La tabla 2 muestra la distribución de los costes para cada recurso utilizado, el coste incremental (coste tratamiento infliximab-coste tratamiento etanercept) por paciente, para el primer y segundo años, y el porcentaje de ahorro conseguido con la administración de infliximab en el caso base, con la aplicación de una tasa de descuento del 3% para todos los costes (también se incluye un análisis sin considerar tasa de descuento). Así, se estableció el coste de los siguientes recursos:

– Fármacos. En el caso de infliximab se consumen 2 viales en el 80,7% de los individuos y 3 en el 19,3%, lo que representa un coste promedio de 1.253 euros por dosis y por paciente, con un coste total de 9.730 euros con la aplicación de la tasa de descuento del 3% (10.021 euros sin descuento) en las 8 administraciones del primer año y 7.085 euros (7.516 sin descuento) en el segundo año. Con etanercept, el coste anual asciende a 12.735 y 12.363 con el 3% de descuento para el primer y segundo años, respectivamente (104 dosis con un coste unitario de 126 euros por administración). En los pacientes tratados con infliximab se ha considerado su administración conjunta con metotrexato³³.

– Hospital de día (exclusivamente para infliximab). Ocho estancias en hospital de día (con un coste de 141 euros cada una) en el primer año y 6 en el segundo año.

– Visitas reumatología. Durante el primer año, los pacientes tratados con infliximab acuden a una visita inicial (con un coste de 62 euros) y 8 consultas adicionales (248 euros), lo que asciende a un total de 301 euros con el 3% de descuento. Los tratados con etanercept tienen una primera visita completa y 6 visitas adicionales durante el primer año y 6 vi-

TABLA 1. Estimación de costes unitarios (en euros)

Recursos	Coste unitario (euros)	Referencia
Infliximab (PVL un vial de 100 mg)	571,21	30
Etanercept (PVL un vial de 25 mg)	126,12	30
Metotrexato (PVP IVA 50 tabletas de 2,5 mg)	3,57	30
Hospital de día (para infliximab)*	141,00	31
Primera consulta reumatología	62,00	31
Consultas sucesivas reumatología	31,00	31
Visitas enfermería (administración ambulatoria)	4,00	31
Radiografía de tórax	18,00	31
Electrocardiograma	19,00	31
Perfil hepático	12,00	31
Perfil renal	17,00	31
Velocidad de sedimentación	6,00	31
Proteína C reactiva	6,00	31
Prueba de la tuberculina	4,00	31
Hemograma completo	11,00	31

PVL: fármacos de uso hospitalario; PVP + 4% de IVA: fármaco de prescripción ambulatoria.

*Valor modificado en el análisis de sensibilidad (181 euros).

TABLA 2. Distribución de los costes según los recursos utilizados y coste incremental por paciente (coste infliximab – coste etanercept) para el primer y segundo año de tratamiento, con la aplicación de una tasa de descuento del 3% – caso base – y del 0% (todos los costes en euros)

Recursos	Costes infliximab (euros)						Costes etanercept (euros)						CI infliximab frente a etanercept (euros)					
	Año 1		Año 2		Año 1		Año 2		Año 1		Año 2		Año 1		Año 2			
	CB	0%	CB	3%	0%	3%	CB	0%	CB	3%	0%	3%	CB	0%	CB	3%		
Tasa de descuento																		
Fármaco	9.729,69	10.021,31	7.084,56	7.515,98	12.734,54	13.116,22	12.363,35	13.116,22	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Hospital de día	1.095,18	1.128,00	797,44	846,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Metotrexato	21,63	22,28	21,00	22,28	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Consultas reumatología	300,98	310,00	175,32	186,00	240,78	248,00	175,32	186,00	60,20	62,00	62,00	62,00	62,00	62,00	62,00	62,00	62,00	
Visitas enfermería	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Pruebas de laboratorio	90,29	93,00	87,66	93,00	90,29	93,00	87,66	93,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Materiales y preparación del fármaco	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Total	11.237,76	11.574,59	8.165,99	8.663,26	13.065,61	13.457,22	12.626,33	13.395,22	14	14	14	14	14	14	14	14	14	
Porcentaje de ahorro con infliximab																		

CI: coste incremental; CB: caso base (aplicando una tasa de descuento del 3%).

*El signo negativo indica un ahorro de costes utilizando infliximab.

sitas en el segundo año (al igual que los pacientes del grupo de infliximab).

– Pruebas de laboratorio (comunes a ambos fármacos). Se deberá realizar una radiografía de tórax, electrocardiograma, perfil hepático, perfil renal, velocidad de sedimentación, proteína C reactiva, prueba de la tuberculina y hemograma completo, lo que representaría un valor actual de 90 euros para el primer año de tratamiento y de 88 euros para el segundo, ambos con el 3% de descuento (coste anual de 93 euros sin descuento).

– Materiales y preparación del fármaco. Los costes relacionados con este apartado no se han tenido en cuenta o se han incluido en otro apartado (ver premisas del estudio).

El coste total de tratamiento con infliximab, para el caso base con el 3% de descuento, es de 11.238 y 8.166 euros para el primer y segundo años, respectivamente. A pesar del mayor coste de adquisición asociado con infliximab y de su administración en hospital de día, estos costes son menores que los costes totales del tratamiento con etanercept, tanto en el primer (13.066 euros con 3% de descuento) como en el segundo año (12.626 euros con 3% de descuento). Ello es debido fundamentalmente a que el número de administraciones por año necesarias con etanercept es mayor que el necesario con infliximab, lo que aumenta significativamente el coste total anual del tratamiento. Por otra parte, en la tabla 2 se puede observar que el tratamiento con infliximab supone un ahorro de costes por paciente, en el caso base de 1.828 euros (14%) para el primer año y de 4.460 euros (35%) en el segundo año con respecto a etanercept. Esta diferencia de resultados entre ambos periodos se debe a que a partir del segundo año infliximab no necesita dosis iniciales de tratamiento, así disminuye su coste anual total y aumenta el coste incremental entre ambos fármacos. El ahorro promedio bianual con la utilización de infliximab representa un 24% (6.288 euros en el caso base).

Análisis de sensibilidad

Con el fin de evaluar la robustez de los resultados de nuestro análisis, se ha realizado un análisis de sensibilidad. Para ello, se han modificado los valores de los parámetros más relevantes en el análisis, y se ha valorado el cambio que dichas modificaciones han supuesto en el resultado final. Para dichos análisis, se han considerado los siguientes escenarios (tabla 3):

– Aplicación de diferentes tasas de descuento a los costes. Como se ha especificado anteriormente, el análisis del caso base se ha realizado con una tasa de descuento estándar del 3% para todos los costes durante el primer y segundo años de tratamiento. En el análisis de sensibilidad, y siguiendo las reco-

TABLA 3. Análisis de sensibilidad. Costes por paciente y coste incremental por paciente (coste infliximab – coste etanercept) para el primer y segundo años de tratamiento con la aplicación de una tasa de descuento del 3% para todos los casos, excepto en aquellos con una tasa de descuento del 0 y 6% (todos los costes en euros)

	Costes infliximab (euros)		Costes etanercept (euros)		CI infliximab frente a etanercept (euros)		CIB infliximab frente a etanercept (euros)
	Año 1	Año 2	Año 1	Año 2	Año 1	Año 2	Año 1 + Año 2
Caso base (3% descuento para costes)							
Total	11.237,76	8.165,99	13.065,61	12.626,33	-1.827,85*	-4.460,34*	-6.288,19*
Porcentaje de ahorro con infliximab					14	35	24
0% de descuento para costes							
Total	11.574,99	8.663,26	13.457,22	13.395,22	-1.882,23*	-4.731,96*	-6.614,19*
Porcentaje de ahorro con infliximab					14	35	25
6% de descuento para costes							
Total	10.919,46	7.710,30	12.695,54	11.921,75	-1.776,08*	-4.211,45*	-5.987,53*
Porcentaje de ahorro con infliximab					14	35	24
Coste hospital día: 181,00 euros							
Total	11.548,45	8.392,21	13.065,61	12.626,33	-1.517,16*	-4.234,12*	-5.751,28*
Porcentaje de ahorro con infliximab					12	34	22
Optimización de viales de infliximab							
Total	10.443,25	7.587,47	13.065,61	12.626,33	-2.622,36*	-5.038,86*	-7.661,22*
Porcentaje de ahorro con infliximab					20	40	30
Infliximab: 70% 2 viales; 30% 3 viales							
Total	11.712,49	8.511,65	13.065,61	12.626,33	-1.353,12*	-4.114,68*	-5.467,80*
Porcentaje de ahorro con infliximab					10	33	21
Infliximab: 50% 2 viales; 50% 3 viales							
Total	12.599,83	9.157,76	13.065,61	12.626,33	-465,78*	-3.468,57*	-3.934,35*
Porcentaje de ahorro con infliximab					4	27	15
Infliximab: 100% 3 viales							
Total	14.818,18	10.733,03	13.065,61	12.626,33	1.752,57**	-1.893,30*	-140,73*
Porcentaje de ahorro con infliximab					-13**	15	0
Infliximab: 10% con 5 mg/kg							
Total	12.039,48	8.749,74	13.065,61	12.626,33	-1.026,13*	-3.876,59*	-4.902,72*
Porcentaje de ahorro con infliximab					8	31	19
Infliximab: 29,4% con 5 mg/kg							
Total	12.710,90	9.882,23	13.065,61	12.626,33	-354,70**	-2.744,10*	-3.098,80*
Porcentaje de ahorro con infliximab					-3**	22	12
Infliximab: cada 6 sem en 15,3% y 7 sem en 19,2%							
Total	11.926,60	8.834,75	13.065,61	12.626,33	-1.139,01*	-3.791,58*	-4.930,59*
Porcentaje de ahorro con infliximab					9	30	19
Infliximab: 29,4% con 5 mg/kg y cada 6 sem en 15,3% y 7 sem en 19,2%							
Total	14.430,36	10.693,44	13.065,61	12.626,33	1.346,75**	-1.932,89*	-586,14*
Porcentaje de ahorro con infliximab					-10**	15	2
Etanercept: 30% administración en ambulatorio							
Total	11.237,76	8.165,99	13.186,78	12.743,97	-1.949,02*	-4.577,98*	-6.527,00*
Porcentaje de ahorro con infliximab					15	36	25

CI: coste incremental; CIB: coste incremental bianual; sem: semana.

*Ahorro de costes a favor de infliximab; **ahorro de costes a favor de etanercept.

mendaciones internacionales²⁹, se ha modificado la tasa de descuento al 0% (es decir, sin utilizar tasa de descuento, como si el tiempo en el que se produce el consumo de recursos no influyese en el análisis de costes), y se ha obtenido un coste incremental bianual a favor de infliximab de 6.614 euros (25% de ahorro). Asimismo, se ha considerado una tasa de descuento superior al caso base, 6% con un valor actual de 10.919 y de 12.696 euros en el primer año y de 7.710 y 11.922 euros para infliximab y etanercept, respectivamente.

– Modificación del coste del hospital de día necesario para la administración de infliximab. El valor del hospital de día utilizado en este análisis corres-

ponde al mayor valor en la base de datos de costes sanitarios utilizada, 181 euros³⁵. A pesar de aumentar el coste de la administración, infliximab sigue proporcionando un ahorro de costes del 12% para el primer año de tratamiento y del 34% para el segundo (22% bianual).

– Optimización de la utilización de viales de infliximab mediante dispensación en dosis unitarias o citación conjunta de pacientes. En algunos hospitales se está procediendo a la mejora del proceso de programación y administración de infliximab a los pacientes afectados de AR mediante la coordinación del equipo asistencial (reumatología-farmacía-enfermería-hospital de día), lo que permite una dis-

pensación en dosis unitaria o un ajuste de dosis por paciente, de forma que se puede utilizar todo el contenido de los viales de infliximab (sin desecho de producto). De esta forma, se consigue un ahorro del tratamiento que oscila entre el 20 y el 40% (2.622 euros durante el primer año y 5.039 euros en el segundo).

– Aumento del porcentaje de varones que presentan la enfermedad del 19,3 al 30% y disminución del de mujeres del 80,7 al 70%. Como la dosis de infliximab viene determinada por el peso, en general mayor en los varones, y la dosis de etanercept es independiente del peso, los resultados favorecerían a etanercept. Aun así, los resultados siguen siendo favorables a infliximab, con un coste incremental negativo (ahorro de costes) del 10% para el primer año de tratamiento y del 33% para el segundo (21% bianual).

– Modificación de la distribución de pesos en los pacientes. Se considera que el 50% de los pacientes tienen un peso promedio de 64,7 kg (administración de 2 viales de infliximab) y el otro 50% de 77,4 kg (3 viales de infliximab), con lo que el coste de infliximab es de 12.600 euros durante el primer año de tratamiento (ahorro de costes del 4%) y de 9.158 euros en el segundo (ahorro de costes del 27%).

– Incremento del número de viales administrados por paciente en el caso de infliximab. En el caso de que todos los pacientes tengan un peso comprendido entre 67-100 kg, el número de viales necesarios por dosis con infliximab sería de 3. De esta forma, el coste incremental del primer año de tratamiento entre ambos fármacos sería del 13% a favor de etanercept. En el segundo año, los resultados favorecen a infliximab, con un coste incremental negativo del 15%. El coste incremental bianual que favorece a infliximab es casi insignificante (141 euros en los 2 años).

– Incremento de dosis de infliximab a 5 mg/kg de peso en el 10% de los pacientes³⁷. A pesar del aumento de dosis, se obtiene un resultado favorable para infliximab durante el primer año (8% de ahorro frente a etanercept) y durante el segundo año (31% de ahorro de costes).

– Incremento de dosis de infliximab a 5 mg/kg. Se ha considerado que en la práctica clínica habitual un porcentaje de los pacientes (29,4%)³⁸ podría requerir un incremento de dosis de infliximab de 3 a 5 mg/kg de peso a partir del cuarto mes, tal y como recomienda el último consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre terapias biológicas³⁹. Los datos obtenidos indican un resultado favorable a infliximab durante el primer año (2,71% de ahorro frente a etanercept) y un ahorro del 21,73% en el segundo año, lo que supone un ahorro bianual de 3.098 euros.

– Reducción del intervalo entre dosis en los pacientes tratados con infliximab. Se ha considerado que un 15,3% de los sujetos con AR necesitan la

administración del fármaco cada 6 semanas y un 19,2% cada 7, con el fin de alcanzar un control satisfactorio de la enfermedad³⁸. De esta forma, se obtiene un ahorro con infliximab de 1.139 y 3.792 euros en el primer y segundo año, respectivamente, en comparación con etanercept. En el caso hipotético de que se administrase infliximab al 100% de los pacientes cada 6 semanas (en vez de cada 8 semanas como recomienda su ficha técnica), se obtendría un ahorro bianual con infliximab del 4% (7% a favor de etanercept el primer año de tratamiento y 14% a favor de infliximab en el segundo).

– Incremento de dosis de infliximab a 5 mg/kg de peso en el 29,4% de los pacientes y disminución del intervalo de administración de infliximab (15,3% cada 6 semanas, 19,2% cada 7 y el resto cada 8). En este caso, los pacientes tratados con etanercept supondrían un ahorro del 10% durante el primer año y un incremento del gasto del 15% durante el segundo año.

– Asunción de que el 30% de los pacientes en tratamiento con etanercept no son capaces de autoadministrarse el fármaco y se les administra de forma ambulatoria (con un coste por visita de enfermería de 4 euros, lo que asciende a un total de 125 euros por año como promedio por paciente). Los resultados obtenidos mostraron un ahorro de costes con infliximab del 15 y el 36% para el primer y segundo años de tratamiento, respectivamente.

Los análisis de sensibilidad demuestran la robustez de los resultados obtenidos con el caso base, ya que no varían significativamente con ninguno de los análisis realizados, excepto en el primer año cuando se considera la necesidad de utilización homogénea de 3 viales de infliximab por dosis, cuando se incrementa la dosis de dicho fármaco a 5 mg/kg en un alto porcentaje de los pacientes tratados y cuando se aumenta la dosis y se disminuye el intervalo de administración. Es decir, se observa que el peso medio de la población tratada y el aumento de dosis o disminución del intervalo entre dosis requerida por alguno de los pacientes son los factores que más influyen en la estimación del coste final del tratamiento con infliximab frente a etanercept.

Discusión

La AR es una enfermedad crónica que se prolonga y afecta al paciente durante toda la vida. Esta cronicidad de la patología obliga a un tratamiento prolongado, que supera el año. Por ello, este análisis se ha realizado durante 2 años de tratamiento. Se ha asumido que la población de pacientes susceptibles de ser tratados es similar en ambos brazos de tratamiento. Por ello, los resultados de este análisis son los de un paciente tipo (caso base), y los recursos utilizados en su tratamiento, los estimados a partir de la bibliografía y de las recomendaciones deriva-

das de las entrevistas con expertos. El análisis demuestra un ahorro de costes por paciente con infliximab frente a etanercept de 1.828 euros en el primer año y de 4.460 euros en el segundo. Los análisis de sensibilidad demuestran la robustez de estos resultados a favor de infliximab. Únicamente etanercept se ve favorecido durante el primer año de tratamiento cuando se aumenta el peso de la población analizada y se considera que todos los pacientes a los que se administra infliximab necesitarían 3 viales por dosis y cuando se analiza conjuntamente el caso de pacientes que necesitan un aumento de dosis y una disminución del intervalo de administración entre dosis. Sin embargo, en todos los casos infliximab seguiría proporcionando ahorros de costes al sistema a partir del segundo año de tratamiento.

En el estudio hay una serie de limitaciones que se han de tener en cuenta. En primer lugar, se ha realizado un análisis de costes de infliximab y etanercept, con la cuantificación de la repercusión económica asociada a ambos tratamientos, pero sin tener en cuenta los beneficios derivados del tratamiento con los 2 fármacos, datos sin duda de elevada importancia en la evaluación de toda alternativa terapéutica. El tipo de análisis farmacoeconómico que debe utilizarse en cada situación depende de los datos de eficacia y seguridad existentes de las alternativas terapéuticas que se estén comparando. En el momento actual, no existe ningún estudio comparativo directo entre infliximab y etanercept.

Para mejorar la toma de decisiones sería esencial realizar un estudio pragmático o naturalístico prospectivo en el que se evaluaran la efectividad y seguridad de infliximab y etanercept en condiciones de práctica clínica habitual y se fueran recogiendo los recursos y costes asociados al tratamiento con ambos fármacos⁴⁰. Con estos datos, se podría realizar un análisis coste-efectividad incremental de un fármaco frente al otro que nos indicaría los costes adicionales que el sistema sanitario español tendría que invertir para conseguir beneficios extras referentes a efectividad y seguridad²⁸.

Además, no se han considerado parámetros de calidad de vida relacionada con la salud, satisfacción con el tratamiento y preferencias de los pacientes por un tipo u otro de administración, a pesar de que la AR es una enfermedad que causa una pérdida en la calidad de vida de los pacientes. Los tratamientos actuales, como infliximab y etanercept, mejoran la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con AR^{20,22,41}. En el estudio EXPRESAR²⁷, más del 80% de los pacientes prefirió la administración hospitalaria frente a otro tipo de administración, y valoró muy positivamente el contacto con los profesionales de salud del hospital y otros pacientes, lo que ofrecería resultados favorables para infliximab. En este punto, lo ideal hubiera sido realizar un análisis coste-utilidad, un tipo de evalua-

ción económica completa en la que se incorporan las utilidades (preferencias) de los pacientes y se calcula el coste por año de vida ajustado por calidad ganado de una estrategia frente a otra.

Por otra parte, se ha elegido la perspectiva del Sistema Sanitario Público, y se han considerado exclusivamente los costes sanitarios directos. Con la perspectiva de la sociedad se hubieran incluido también los costes indirectos, que consideran la pérdida de productividad derivada del tratamiento con ambos fármacos. En el caso de su inclusión, debería recalcularse el estudio, pues estos costes indirectos podrían favorecer alguna de las 2 opciones terapéuticas y con ello modificar la toma de decisiones.

En conclusión, se ha realizado un análisis de costes comparando el tratamiento con infliximab y etanercept en pacientes con AR y se han obtenido resultados que avalan que el tratamiento con infliximab, en comparación con etanercept, proporciona un ahorro de costes por paciente (lo que repercutiría en un impacto presupuestario favorable) que oscila del 14% para el primer año de tratamiento al 35% para el segundo.

Bibliografía

1. Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Laffón A, EPISER Study Group. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:88-95.
2. Pincus T. The underestimated long-term medical and economic consequences of rheumatoid arthritis. *Drugs* 1995;50 (Suppl 1):1-14.
3. Katz PP. The impact of rheumatoid arthritis on life activities. *Arthritis Care Res* 1995;8:272-8.
4. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984;27:864-72.
5. Vanderbroucke JP, Hazevoet HM, Cats A. Survival and cause of death in rheumatoid arthritis: a 25-year prospective follow-up. *J Rheumatol* 1984;11:158-61.
6. Raskers JJ, Cosh JA. The natural history of rheumatoid arthritis over 20 years: clinical symptoms, radiological signs, treatment, mortality and prognostic significance of early features. *Clin Rheumatol* 1987;6(Suppl 2):5-11.
7. Allaire SH, Prashker MJ, Meenan RF. The costs of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 1994;6:513-22.
8. Yelin E, Callahan LF, for the National Arthritis Data Work Group. The economic cost and social and psychological impact of musculoskeletal conditions. *Arthritis Rheum* 1995;38:1351-62.
9. Badley ME. The economic burden of musculoskeletal disorders in Canada is similar to that for cancer, and they be higher. *J Rheumatol* 1995;22:204-6.
10. McIntosh E. Clinical audit. The cost of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35:781-90.
11. Henke CJ, Yelin EH, Ingbar ML, Epstein WV. The university rheumatic disease clinic: provider and patient perceptions of costs. *Arthritis Rheum* 1997;20:751-8.
12. Lanes SF, Lanza LL, Radensky PW, Yood RA, Meenan RF, Walker AM, et al. Resource utilization and cost of care for rheumatoid arthritis and osteoarthritis in a managed care setting. *Arthritis Rheum* 1997;40:1475-81.

13. García JA, Castañeda S, Carrasco A, Jimeno A. Costes económicos de la artritis reumatoide de corta evolución. *Rev Esp Reumatol* 2001;28:9-11.
14. Jönsson B, Rehnberg C, Borgquist L, et al. Locomotion status and costs in destructive rheumatoid arthritis: a comprehensive study of 82 patients from a population of 13.000. *Acta Orthop Scand* 1992;63:207-12.
15. Lajas C, Belajdel B, Abásolo L, Salido M, Hernández-García C, Fernández B, et al. El coste anual de la artritis reumatoide [resumen]. *Rev Esp Reumatol* 2000;27:206.
16. Lajas C, Abásolo L, Bellajdel B, Hernández-García C, Carmoña L, Vargas E, et al. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. *Arthritis Rheum* 2003;49:64-70.
17. Lipsky PE, Kavanaugh A. The impact of pharmacoeconomic considerations on the utilization of novel anti-rheumatic therapies. *Rheumatology* 1999;38:41-4.
18. Tugwell P. Pharmacoeconomics of drug therapy for rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39:43-7.
19. Elliot MJ, Maini RN, Feldman M, et al. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:1125-7.
20. Maini RN, St-Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al, for the ATTRACT Study Group. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-9.
21. Kavanaugh A, Schaible T, DeWoody K, Marsters P, Dittrich K, Harriman G. Long-term follow-up of patients treated with Infliximab (anti-TNF α antibody) in clinical trials. *Arthritis Rheum* 1999;42(Suppl):S1979.
22. Lipsky P, Van der Heijde D, St-Clair E, Furst D, Breedveld F, Kalden J, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
23. Moreland L, Schiff M, Baumgartner S, Tindall E, Fleischmann R, Bulpitt K. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomised, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:478-86.
24. Weinblatt M, Kremer J, Bankhurst A, Bulpitt K, Fleischmann R, Fox R. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-9.
25. Wajdula J. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of four different doses of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59(Suppl 1):163.
26. Bathon J, Martin R, Fleischmann R, Tesser J, Schiff M, Keystone E. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-93.
27. Carbonell J, Badía X. Evaluación de las expectativas, preferencias y satisfacción del tratamiento con infliximab en pacientes con artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 2003;30:63.
28. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Basic types of economic evaluation. Critical assessment of economic evaluation. En: Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance G, editors. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1997; p. 6-51.
29. Casado MA. Análisis parciales de evaluación económica de medicamentos: descripción de costes, estudios de coste de la enfermedad, análisis coste-consecuencia, análisis de costes. Análisis de minimización de costes. En: Domínguez-Gil A, Soto J, editores. *Farmacoeconomía e investigación de resultados en la salud: principios y práctica*. 2.^a ed. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia, 2002; p. 173-208.
30. BIOBADASER: Estudio prospectivo a largo plazo del tratamiento de enfermedades reumáticas con terapias biológicas: valoración de la duración del tratamiento en condiciones no experimentales y de la seguridad. Informe 26/06/2003. Disponible en: <http://www.ser.es>
31. Hetland ML, Unkerskov J, Friis M, et al. Adverse events in patients treated with infliximab or etanercept. Results from the Danish database for biological therapies in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2003;63(Suppl 1):Abstr.# THU0264 (EULAR 2003).
32. Flendrie M, Creemers MC, Welsing PM, Den Broeder AA, Van Riel PL. Survival during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl 2):II30-3.
33. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2002. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2002.
34. Román-Ivorra JA, Chalmeta Verdejo C, Salvador G. Estado actual de los hospitales de reumatología en España. *Rev Esp Reumatol* 2004;31:87-94.
35. Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios. Barcelona: Soikos, 2002.
36. Enbrel[®]. Ficha técnica de la especialidad. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Enbrel[®]. Disponible en: <http://www.eudra.org>
37. Sanmartín P, González E, Toro P, Pérez-Encinas M, Lara S, González-Tánago S. Estudio de utilización de infliximab. *Farm Hosp* 2003;27(Supl 1):94-5.
38. Tomero E, Del Castillo R, Ortiz A, Picazo M, Laffón A, García-Vicuña R. Infliximab en la práctica clínica diaria: dosis requeridas para alcanzar efectividad en artritis reumatoides no seleccionadas. Congreso SORCOM. Madrid, 2002.
39. Rodríguez Valverde V, Álvaro-Gracia JM, Andreu-Sánchez JL, Batlle Gualda E, Tornero Molina J, en representación de los miembros del panel. Segunda actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la Terapia Biológica en la Artritis Reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 2004;31:394-401.
40. Soto J, Sacristán JA, Galende I. Estudios naturalísticos para valorar la efectividad de los medicamentos tras su comercialización: ¿por qué, cuándo y cómo?. *Aten Prim* 1998;22:182-5.
41. Mathias S, Colwell H, Miller D, Moreland L, Buatti M, Wanke L. Health-related quality of life and functional status of patients with rheumatoid arthritis randomly assigned to receive etanercept or placebo. *Clin Ther* 2000;22:128-9.