



# ARTRITIS REUMATOIDE: ¿CUÁN CARA ES?

RAFAEL ARIZA-ARIZA Y BLANCA HERNÁNDEZ-CRUZ

*Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.*

## RESUMEN

En este artículo se revisan los principales aspectos metodológicos de los estudios de costes y las evaluaciones económicas completas en artritis reumatoide (AR). Además, se describen los principales estudios de costes y evaluación económica de intervenciones. El impacto económico de la AR es importante y la enfermedad origina un coste incremental con respecto a la población sin artritis. La distribución de los costes indirectos es variable de un estudio a otro, al igual que sucede con la de los costes directos, si bien los ingresos hospitalarios y la medicación contribuyen a ellos de forma muy importante. La incorporación de los biológicos supone un incremento del coste a corto plazo. El efecto beneficioso de los biológicos en las variables predictoras del coste de la AR (Health Assessment Questionnaire [HAQ] y Disease Activity Score [DAS]) puede tener un efecto ahorrador de costes a largo plazo que se necesita medir. Las evaluaciones económicas de intervenciones, sobre todo las que se realizan a largo plazo utilizando modelos farmacoeconómicos, incorporan una gran carga de incertidumbre. La mayoría de las evaluaciones económicas de agentes biológicos obtiene razones de coste-efectividad incremental con respecto al tratamiento estándar, al borde de los 50.000 euros por años de vida ajustados por calidad (AVAC) y adicional.

**Palabras clave:** Artritis reumatoide. Costes. Evaluaciones económicas.

## ABSTRACT

The present article reviews the main methodological features of cost analyses and economic evaluations in rheumatoid arthritis (RA). The main studies on costs and economic evaluations of interventions are also described. The economic impact of RA is substantial and the disease results in an incremental cost with respect to the population without arthritis. The distribution of indirect costs varies from one study to another, similar to that of direct costs, although these costs are strongly affected by hospital admissions and medication. The introduction of biological agents represents a short-term increase in costs. The beneficial effect of these agents on the variables predicting the cost of RA (Health Assessment Questionnaire [HAQ] and disease activity score [DAS]) may result in long-term savings, which should be measured. Economic evaluations of interventions, especially those performed in the long term using pharmacoeconomic models, incorporate a high degree of uncertainty. Most economic evaluations of biological agents obtain incremental cost-benefit ratios with respect to standard treatments of approximately 50,000 euros for each quality-adjusted life year (QALY) gained.

**Key words:** Rheumatoid arthritis. Costs. Economic evaluations.

## INTRODUCCIÓN

La medición del impacto económico de un determinado problema de salud tiene interés debido a que los recursos disponibles son limitados y es preciso un uso racional, lo que conlleva la necesidad de establecer prioridades en su distribución en virtud de determinados criterios. De esta filosofía surge el concepto de eficiencia aplicada a las intervenciones en problemas de salud, que deben tener una adecuada relación entre el beneficio que consiguen y lo que cuestan. Estos conceptos que, a priori, parecen definirse en el ámbito de la política sanitaria y la toma de decisiones por los gestores de los sistemas de salud, tienen, sin embargo, una indudable repercusión en la práctica clínica diaria, tanto en el acceso de profesionales y pacientes a determinados re-

ursos como en la necesidad de que el médico se implique de un modo activo en el uso racional de recursos y la aplicación de intervenciones eficientes.

En la evaluación económica de un problema de salud existen, podríamos decir, dos niveles de análisis: por una parte, la evaluación de los costes generados por un determinado problema de salud y, en segundo lugar, la evaluación de intervenciones en ese problema, que incluyen la medición de los costes y el beneficio de la intervención. Mientras se considera a la primera una evaluación económica parcial, aplicable a una determinada enfermedad y representativa de su impacto económico, se considera a la segunda una evaluación económica completa, aplicable a intervenciones y con el objetivo fundamental de valorar su eficiencia.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica con una prevalencia estimada en la población española alrededor del 0,5%<sup>1</sup> y con un fuerte impacto en la capacidad funcional, emocional y sociolaboral de las personas que la padecen y, en menor medida, también en la mortalidad<sup>2</sup>. En este trabajo se revisa en extenso el impacto económico de la AR como problema de salud y se incluye una breve aproximación a la evaluación económica de intervenciones sobre la enfermedad.

### **COSTES. CONCEPTOS BÁSICOS**

La medición de los costes generados por un problema de salud se refiere en realidad a la cuantificación de los recursos consumidos como consecuencia de la enfermedad. Por tanto, lo que se mide primariamente son recursos y, posteriormente, se asigna, en virtud de determinados criterios, un valor monetario a dicho recursos. Esto último es lo que se entiende como valoración de costes. Dicha valoración en algunos casos puede resultar muy sencilla (p. ej., precio de mercado de un medicamento), pero en otras circunstancias puede ser compleja y realizable por diferentes métodos (p. ej., valoración de la pérdida de productividad laboral o, más difícil aún, de la actividad laboral no remunerada).

Los costes que se debe incluir en una evaluación económica son los que suponen un sacrificio de recursos, esto es, recursos que se deja de usar en otra área u otro problema y se consume en la que nos ocupa, o sea, en una enfermedad, como puede ser la AR. Esto es lo que se entiende por coste de oportunidad. Hay costes como las denominadas transferencias (pagos monetarios sin contrapartida como las pensiones de jubilación o incapacidad) que no se debe incluir en una evaluación económica porque no suponen un coste de oportunidad, ya que se considera que el coste para el contribuyente se compensa con el beneficio de los perceptores y no hay sacrificio de recursos desde una perspectiva social. Precisamente, la perspectiva es un elemento fundamental de las evaluaciones económicas de problemas de salud. Lo más recomendable es que los estudios de costes tengan una perspectiva social, es decir, que analicen el impacto económico de una enfermedad para el conjunto de la sociedad. Sin embargo, existen estudios de costes realizados desde otras perspectivas que se puede considerar

incompletas como la del Sistema de Salud o incluso la del propio paciente<sup>3</sup>.

Clásicamente, los costes (en definitiva, los recursos consumidos cuyo valor monetario se valora) se han clasificado en directos, indirectos e intangibles<sup>4</sup>. Los directos incluyen los llamados costes médicos (o más apropiadamente sanitarios) derivados de la atención sanitaria y los denominados costes directos no médicos, que incluyen recursos no sanitarios propiamente dichos pero relacionados con la atención sanitaria o con modificaciones o adaptaciones domiciliarias que se tenga que realizar a consecuencia de la enfermedad. Los costes indirectos se refieren básicamente a la pérdida de productividad laboral a causa de la enfermedad, mientras que los costes intangibles derivan de la pérdida de función física, salud mental y calidad de vida. En la tabla 1 se presentan los principales recursos encuadrados en cada una de las categorías descritas, así como los principales métodos usados para la valoración de cada uno de ellos.

La valoración de los costes directos médicos no suele presentar grandes problemas, ya que los centros sanitarios suelen disponer de tablas con valores monetarios asignados a cada uno de los recursos; estos valores pueden diferir considerablemente de los precios de mercado en el ámbito de la sanidad privada, y lo más aconsejable es aplicar unas u otras valoraciones según el tipo de estudio que se esté realizando y en particular la fuente de pacientes y la perspectiva del estudio. La valoración de los ingresos hospitalarios puede resultar más compleja por la gran cantidad de recursos implicados; sin embargo, la mayoría de los hospitales disponen de estimaciones por tipo de afección (Grupos Relacionados por el Diagnóstico, GRD), lo cual facilita extraordinariamente la asignación del valor económico.

La valoración de los costes directos no médicos puede realizarse en virtud del precio de mercado del recurso o, en estudios clínicos de muestras de pacientes, de forma individual preguntando al paciente lo que gastó en cada recurso. Es importante recordar que los subtipos de transporte, comidas y hospedaje corresponden exclusivamente a aquellos que se relacionan directamente con acudir a recibir atención sanitaria. Por otra parte, la ayuda a domicilio no sanitaria se refiere a cuidado de niños u otras funciones que no se pueda realizar

Tabla 1 > Clasificación de los costes generados por un problema de salud

Costes	Recursos	Método de valoración
Directos médicos	Visitas médicas Laboratorio Pruebas complementarias Ingresos Asistencia sanitaria domicilio	Valoración sistema de salud/precio de mercado Valoración sistema de salud/GRD Valoración sistema de salud/precio de mercado o individual
Directos no médicos	Transporte Comidas Hospedaje Horas de trabajo perdidas por atención sanitaria paciente/acompañante Ayuda domicilio no sanitaria Adaptaciones domiciliarias	Precio de mercado o individual Método capital humano Precio de mercado o individual Precio de mercado o individual
Indirectos	Baja laboral Incapacidad laboral Pérdida horas trabajo casa	Método capital humano o costes de fricción Precio de mercado o individual
Intangibles	Perdida funcional Deterioro salud mental Pérdida calidad de vida	Difíciles de medir

GRD: Grupos Relacionados con el Diagnóstico.

como consecuencia de acudir a recibir atención sanitaria. Las horas de trabajo perdidas por pacientes o acompañantes por este mismo motivo son consideradas en algunos estudios como costes indirectos, aunque en sentido estricto son costes directos no médicos y su valoración se comentará a propósito de los costes indirectos. Por último, las modificaciones o adaptaciones domiciliarias deben serlo a consecuencia directa de la enfermedad y se valoran según precio de mercado o de forma individual.

La valoración de los costes indirectos es, probablemente, la más compleja. La pérdida de horas o días de trabajo a causa de la enfermedad suele valorarse por el método del capital humano, que consiste en asignar el valor al tiempo de trabajo perdido en función del salario correspondiente al tipo de trabajo. El salario puede ser el del paciente individual o, más frecuentemente, aplicando el salario medio por edad, sexo y tipo de actividad laboral (fuente habitual en España: Encuesta Nacional de Salarios). En los casos de pacientes con incapacidad laboral permanente (invalidez) que reciben una pensión, no se debe aplicar ésta como valor de la pérdida laboral, ya que se considera a las pensiones una transferencia y, como ya se ha dicho, no suponen un coste de oportunidad. En estos casos, pues, se procede de la misma manera que en incapacida-

des o pérdidas laborales transitorias, aplicando el método del capital humano. Dicho método es, en algunos aspectos, criticable, ya que no toda la productividad perdida por los pacientes de una enfermedad (y valorada según el salario) puede considerarse en realidad "perdida" desde un punto de vista social, ya que al haber desempleo, esa productividad es, en parte, asumida por nuevos empleos. Por ello, algunos proponen corregir o ajustar en este sentido el método del capital humano (costes de fricción).

Otro aspecto muy interesante es la valoración del tiempo de trabajo perdido por pacientes que desarrollan actividades laborales no remuneradas, como es el caso de las amas de casa. Esto puede ser especialmente importante en el caso de la AR, ya que la enfermedad afecta con mayor frecuencia a mujeres de mediana edad, muchas de ellas en esa situación. El método más usado es valorar a precio de mercado la realización de las tareas dejadas de hacer a causa de la enfermedad. Las ayudas para las tareas domésticas podrían encuadrarse en esta categoría, aunque algunos estudios las consideran costes directos no médicos. En todo caso, la cuantificación del tiempo perdido resulta extraordinariamente difícil y ello supone en la práctica una tendencia a subestimar los costes de la AR.

## ESTUDIOS DE COSTES EN ARTRITIS REUMATOIDE

Existen diferentes aproximaciones metodológicas para llevar a cabo un estudio de costes y todas han sido utilizadas en el caso de la AR. Hay estudios que se basan en el consumo de recursos recogidos en encuestas nacionales de población o registrados en diferentes bases de datos, mientras que otros son estudios clínicos realizados en muestras de pacientes de forma retrospectiva (habitualmente basados en revisión de expedientes) o prospectiva (mediante seguimiento y recogida de datos durante un determinado período). Los primeros tienen la ventaja de que suelen incluir a un elevado número de pacientes, aunque debido a los procedimientos de la recogida de datos no suele ser posible establecer correlación entre los costes y las variables relacionadas con la enfermedad y, en algunos casos, el diagnóstico, al no basarse en datos de la historia clínica, puede ser cuestionable o no estar referido a una enfermedad concreta, sino a un conjunto de ellas, como, por ejemplo, la condición de "artritis". Los segundos suelen incluir un número limitado de pacientes pero la información, si está recogida de forma prospectiva, tiende a ser más precisa y se puede relacionarla con variables de enfermedad.

En algunos casos, los estudios de costes de AR se basan en comparar los costes generados por una población con AR y los de la población general o una población con otra enfermedad (como hipertensión arterial o artrosis) con el objetivo fundamental de estimar el coste incremental de la AR respecto de la población general o de otras afecciones.

En las últimas décadas se han publicado numerosos estudios en AR que se han ocupado de medir costes directos y, en algunos casos, también costes indirectos<sup>5-28</sup>. En la tabla 2 se presentan los principales estudios de costes en AR. Como puede observarse, las cifras son muy variables de un estudio a otro, lo que puede explicarse por varias razones que incluyen diferencias metodológicas de los estudios (basados en registros o encuestas nacionales de población frente a clínicos), distintos contextos socioeconómicos (países desarrollados o en vías de desarrollo) y diferente cronología que puede influir en factores como el tratamiento de la AR (incorporación de los biológicos). Sin embargo, estas posibles causas de variabilidad no logran definir un patrón específico de diferencia de costes entre unos y

otros estudios, por lo que es posible que otras razones como las fuentes de datos o la metodología específica de recogida en cada estudio contribuyan de modo importante a explicar la heterogeneidad observada en la estimación de los costes.

La variabilidad en la estimación de costes afecta también a los dos estudios realizados en España. En el estudio Costes-Calidad de Vida (Costes-CV) de la Sociedad Española de Reumatología<sup>26</sup> se realizó un seguimiento prospectivo durante 1 año de una cohorte de pacientes con AR seleccionados aleatoriamente de 10 unidades de reumatología de hospitales públicos, a su vez también seleccionados aleatoriamente por estrato socioeconómico. Los costes fueron presentados como mediana e intervalo, que son las medidas más adecuadas porque los costes presentan una distribución no gaussiana. En este estudio, la mediana del coste total fue de 3.845 euros (intervalo, 318-36.783; promedio, 5.901,10). Teniendo en cuenta la prevalencia estimada de la AR en España, esto supone un coste total superior a 590 millones de euros, cifra que puede representar el impacto económico de la AR atendida en unidades de reumatología de hospitales públicos españoles. El estudio de Lajas et al<sup>22</sup> tuvo carácter retrospectivo y estimó unos costes totales notablemente superiores, con un promedio de 10.419 dólares por paciente y año.

### Distribución de los costes totales

Solamente algunos estudios estiman también costes indirectos, lo que refleja la gran dificultad existente en la medición y valoración de estos costes. En algunos estudios<sup>10,13,22,26</sup> los costes directos superaron claramente a los indirectos, mientras que en otros<sup>5,19,27</sup> los costes indirectos representaron más de la mitad de los costes totales de la AR (tabla 2). Esta disparidad de resultados podría reflejar una cierta tendencia a la subestimación de costes indirectos en algunos estudios, quizá debida a la elevada frecuencia de pacientes sin actividad laboral remunerada (amas de casa) en la población tipo de AR, en los que, como ya se ha dicho, resulta muy difícil valorar las tareas dejadas de hacer como consecuencia de la enfermedad. En cualquier caso, en una revisión que incluyó estudios hasta el año 2000<sup>29</sup>, los costes promedio directos e indirectos estimados de los diferentes estudios fueron similares:  $5.720 \pm 2.933$  y  $5.822 \pm 8.416$  dólares, res-

Tabla 2 > Estudios de costes en artritis reumatoide

Estudio (país)	Coste directo	Coste indirecto	Coste total
Meenan, 1978 <sup>5</sup> (Estados Unidos)	11.503 (38,4%) <sup>a</sup>	18.422 (61,6%) <sup>a</sup>	29.925 <sup>a</sup>
Liang, 1984 <sup>6</sup> (Estados Unidos)	1.902 <sup>a</sup>		
Spitz, 1984 <sup>7</sup> (Estados Unidos)	6.551 <sup>a</sup>		
Lubeck, 1986 <sup>8</sup> (Estados Unidos)	6.967 <sup>a</sup>		
Jacobs, 1988 <sup>9</sup> (Reino Unido)	7.202 <sup>a</sup>		
Jonsson, 1992 <sup>10</sup> (Suecia)	2.723 (63,7%) <sup>a</sup>	1.649 (36,3%) <sup>a</sup>	4.272 <sup>a</sup>
Yelin, 1996 <sup>11</sup> (Estados Unidos)	5.640 <sup>a</sup>		
Ariza-Ariza, 1997 <sup>12</sup> (México)	228-2.661 US\$1995 <sup>b</sup>		
Clarke, 1997 <sup>13</sup> (Canadá), 1983-1989	2.635 Can \$ (64,2%)	1.467 Can \$ (35,8%)	4.102 Can \$
Clarke, 1997 <sup>13</sup> (Canadá), 1990-1994	3.242 Can \$ (75%)	1.082 Can \$ (25%)	4.324 Can \$
Gabriel, 1997 <sup>14</sup> (Estados Unidos)	7.274 <sup>a</sup>		
Gabriel, 1997 <sup>15</sup> (Estados Unidos)	No médicos: 995 <sup>a</sup>	1.874 <sup>a</sup>	
Lanes, 1997 <sup>16</sup> (Estados Unidos)	2.310 US\$		
Van Jaarsveld, 1998 <sup>17</sup> (Países Bajos)	7.691 US\$		
Yelin, 1999 <sup>18</sup> (Estados Unidos), 1995-1996	5.919 US\$ (+ 2.582 por causas no AR)		
Newhall-Perry, 2000 <sup>19</sup> (Estados Unidos)	2.400 US\$1994 (42%)	3.372 US\$1994 (58%)	5.772 US\$1994
Merkedal, 2001 <sup>20</sup> (Alemania)		11.750 US\$ <sup>a</sup>	
Leardini, 2002 <sup>21</sup> (Italia)	1.643-5.696 € <sup>b</sup>	2.074-9.566 € <sup>b</sup>	3.718-22.946 € <sup>b</sup>
Lajas, 2003 <sup>22</sup> (España)	70%	30%	10.419 US\$2001
Michaud, 2003 <sup>23</sup> (Estados Unidos)	9,519 US\$2001		
Ruof, 2003 <sup>24</sup> (Alemania)	3.815 €		
Verstappen, 2004 <sup>25</sup> (Países Bajos)	5.058 €		
Ruiz-Montesino, 2005 <sup>26</sup> (España)	Md, 3.312 € (74%)	Md, 2.065 € (26%)	Md, 3.845 €; media, 5.901 €
Hallert, 2006 <sup>27</sup> (Suecia)	3.704 € (29,5%)	8.871 € (70,5%)	12.575 €
Hernández-Cruz, 2006 <sup>28</sup> (México)	1.735 US\$2005		

AR: artritis reumatoide; Can \$: dólares canadienses; US\$: dólares de Estados Unidos.

<sup>a</sup>Dólares de Estados Unidos de 1996 (tomado de Cooper<sup>29</sup>).

<sup>b</sup>Estudios con diversos escenarios.

Coste anual por paciente.

pectivamente. En los 2 estudios realizados en España<sup>22,26</sup> los costes directos representan alrededor de las tres cuartas partes de los costes totales.

### Distribución de los costes directos

La distribución de los costes directos también es muy variable en los diferentes estudios (tabla 3). En la mayoría de los estudios los ingresos hospitalarios constituyeron el factor que más contribuyó a los costes directos totales, si bien en algunos estudios<sup>19,26</sup> representaron un porcentaje muy bajo y en otros<sup>12,28</sup> no fueron considerados. En el estudio Costes-CV<sup>26</sup> los ingresos hospitalarios tuvieron un impacto relativamente pequeño en los costes directos (11%). En este sentido, hay que tener en cuenta que el número absoluto de pacientes con AR con hospitalizaciones

es, en general, bajo. Esto puede explicar que en algunos estudios clínicos con limitado número de pacientes y poco tiempo de seguimiento se produzcan muy pocas hospitalizaciones, con la consiguiente pequeña contribución al coste directo total.

La medicación también contribuyó de manera importante a los costes directos totales en la mayoría de los estudios. En el estudio Costes-CV<sup>26</sup>, la medicación representó más de la mitad del coste directo total. En este aspecto, pocos trabajos se han ocupado de analizar el impacto económico de la incorporación de las terapias biológicas al tratamiento de la AR. En el estudio de Michaud et al<sup>23</sup> alrededor de un 25% de los 7.527 pacientes incluidos recibían tratamientos biológicos, y los medicamentos representaron el 66% del coste directo total. Además, el coste directo total en el subgrupo de pacientes con

Tabla 3 > Distribución de los costes directos de la artritis reumatoide

Estudio	Visitas	Pruebas complementarias	Medicación	Ingresos	No médicos
Meenan, 1978 <sup>5</sup>	6,5%	6,5%	7,0%	73,0%	3,0%
Spitz, 1984 <sup>7</sup>	10,1%	14,7%	13,6%	49,4%	6,6%
Lubeck, 1986 <sup>8</sup>	7,5%	17,5%	13,2%	43,8%	13,1%
Ariza-Ariza, 1997 <sup>12</sup>	5,6-12,7% <sup>a</sup>	1,6-5,5% <sup>a</sup>	81,8-92,8% <sup>a</sup>		
Clarke, 1997, 1983-1989 <sup>13</sup>	6,8%	21,0%	10,1%	58,3%	
Clarke, 1997, 1990-1994 <sup>13</sup>	4,7%	17,2%	6,7%	68,2%	
Newhall-Perry, 2000 <sup>19</sup>	26,5%	35%	27%	3,5%	5%
Leardini, 2002 <sup>21</sup>	3,7-2% <sup>a</sup>	36,6-22,1% <sup>a</sup>	11,4-4,9% <sup>a</sup>	34,5-34,7% <sup>a</sup>	13,8-36,2% <sup>a</sup>
Lajas, 2003 <sup>23</sup>	6,3%	11,3%	4,3%	21,8%	56,2%
Michaud, 2003 <sup>23</sup>			66%	17%	
Verstappen, 2004 <sup>25</sup>	28-15% <sup>a</sup>	9-10% <sup>a</sup>	6-3% <sup>a</sup>	27-24% <sup>a</sup>	29-48% <sup>a</sup>
Ruiz-Montesino, 2005 <sup>26</sup>	21% <sup>b</sup>	12% <sup>b</sup>	56% <sup>b</sup>	11% <sup>b</sup>	19% <sup>c</sup>
Hernández-Cruz, 2006 <sup>28</sup>		51,3%	25,8%		22,9%

<sup>a</sup>Estudios con diversos escenarios. La suma de porcentajes no necesariamente es igual a 100, ya que algunos estudios incluyen otras categorías de costes no incluidas en la tabla.

<sup>b</sup>Porcentaje del coste directo médico.

<sup>c</sup>Porcentaje del coste directo total.

El resto de los datos expresan porcentaje del coste directo total.

Fuente: Cooper<sup>29</sup> y estudios individuales.

biológicos fue de 19,016 dólares en comparación con 6.164 dólares en aquellos sin biológicos. En el estudio Costes-CV<sup>26</sup> sólo 17 de los 190 pacientes que completaron el estudio recibían agentes biológicos, con un coste mediano de 5.110,77 euros (1.616-15.345) en comparación con 197 euros (3-15.345) en el total de pacientes. Estos datos indican que la introducción de las terapias biológicas está asociada con un importante incremento del coste de la AR a corto plazo. El efecto a medio y largo plazo de estos medicamentos en el coste de la enfermedad se debe analizar como se comentará más adelante a propósito de los determinantes de los costes de la AR.

Los costes no médicos tuvieron una contribución muy variable en los diferentes estudios, lo que probablemente refleja diferencias en la recogida de estos costes. Precisamente el estudio de Lajas<sup>22</sup> es el que reporta un mayor porcentaje relativo de costes directos no médicos, que representan en ese estudio más de la mitad de los costes directos totales.

### Coste incremental de la artritis reumatoide

Como ya se ha indicado, algunos estudios han comparado el coste generado por poblaciones con AR y población general o poblaciones con otras afecciones. Gabriel et al compararon los costes mé-

dicos<sup>14</sup> y los costes directos no médicos e indirectos<sup>15</sup> de poblaciones con AR y artrosis y con controles sin artritis. Lanes et al<sup>16</sup> compararon la utilización de recursos y costes en poblaciones con AR y artrosis. En todos los casos se observó un exceso de costes en los pacientes con AR, que en sentido estricto representaría el coste atribuible a la AR. En el estudio de Gabriel et al comparando costes médicos<sup>14</sup>, la media de estos costes por paciente y año fue de 3.802,05 dólares en pacientes con AR, frente a 2.654,51 dólares en pacientes con artrosis y 1.387,83 dólares en controles sin enfermedad osteoarticular. En el estudio de Lanes et al<sup>16</sup> el coste médico promedio anual por paciente fue 2.162 dólares, frente a 543 dólares en pacientes con artrosis. Estos datos reflejan la importancia del impacto económico de la AR con un exceso en la utilización de recursos sanitarios y no sanitarios por parte de los pacientes con la enfermedad con respecto a la población sin AR.

### Determinantes de los costes de la artritis reumatoide

Una cuestión importante es conocer de qué dependen los costes de la AR, en definitiva qué factores determinan o condicionan la mayor o menor magnitud del impacto económico de la AR. Hay evidencia acumulada de que el Health Assessment Ques-

tionnaire (HAQ)<sup>30</sup> es el más importante predictor de los costes de la AR, si bien el porcentaje de la variación de los costes explicado por el HAQ en los modelos estadísticos es relativamente bajo y existen otros muchos factores que actúan como determinantes de los costes. En todo caso, tener una mayor puntuación en el HAQ se ha relacionado con un incremento en los costes anuales directos e indirectos<sup>22</sup>. En el estudio de Michaud et al<sup>23</sup> los costes directos anuales de los pacientes con puntuación del HAQ en el peor cuartil se incrementaron en 5.022 dólares por paciente respecto a los que tenían la puntuación del HAQ en el mejor cuartil. En uno de los trabajos de Yelin<sup>18</sup> las puntuaciones del HAQ agrupadas en cuartiles predijeron costes directos a corto plazo y, asimismo, el HAQ basal y el cambio en las puntuaciones del HAQ fueron predictores de costes directos a largo plazo. En el estudio de Clarke et al<sup>13</sup> se encontró un incremento del 41% en los costes directos a los 6 meses por unidad en la puntuación del HAQ. En el estudio de Verstaapen et al<sup>25</sup>, el HAQ se comportó como predictor de costes altos frente a costes bajos en pacientes con más de 2 años de enfermedad. Un modelo de Markov desarrollado por Kobelt<sup>31</sup> con estados de salud definidos por el HAQ fue capaz de predecir costes totales a los 5 años. En el estudio Costes-CV<sup>26</sup>, la puntuación basal del HAQ fue significativamente mayor en el subgrupo de pacientes con costes por encima del percentil 75 (mediana, 1,25; intervalo, 0-3) que en los pacientes con costes por debajo de dicho percentil (mediana, 1; intervalo, 0-3;  $p = 0,004$ ); en el modelo de regresión tanto el HAQ como el DAS28 fueron predictores de costes altos, si bien el coeficiente de determinación del modelo fue muy bajo<sup>32</sup>.

En definitiva, todos estos datos confirman el importante papel del HAQ como determinante de los costes de la AR. Debe recordarse que el HAQ refleja, por una parte, actividad de la enfermedad y, por otra, daño estructural. Por tanto, estos dos componentes parecen ser los principales determinantes tanto de la utilización de recursos sanitarios (costes médicos), relacionados con la atención sanitaria y necesidad de adaptaciones en la vida diaria (costes directos no médicos), como de la discapacidad funcional y, como consecuencia, laboral (costes indirectos) en los pacientes con AR.

Sin embargo, además del HAQ, otras variables se han relacionado también con los costes de la enfer-

medad, entre ellas, la clase funcional<sup>21</sup>, la escala de función física del SF-36<sup>23</sup>, la escala visual analógica de bienestar<sup>13,25</sup>, la duración de la enfermedad<sup>22</sup>, la situación laboral<sup>13</sup> y, como ya se ha indicado, el DAS28<sup>32</sup>. Como puede observarse, muchas de estas variables se relacionan directa o indirectamente con actividad de la enfermedad y discapacidad funcional.

Obviamente, el conocimiento de los factores determinantes de los costes tiene interés por cuanto puede permitir poner en marcha estrategias de actuación sobre esos factores, con el resultado de aminorar el impacto económico de la enfermedad, además, lógicamente, de los beneficios individuales que dichas estrategias puedan comportar a los pacientes. En este sentido, el efecto de las terapias biológicas en los costes requiere análisis, como ya se ha dicho, a medio y largo plazo, ya que el efecto claramente beneficioso de estos medicamentos en las variables predictoras de costes (HAQ y DAS28, principalmente) podría traducirse en una disminución de costes a medio-largo plazo o, al menos, en una reducción del importante incremento de costes con el que se asocian a corto plazo.

## EVALUACIÓN ECONÓMICA DE INTERVENCIONES

Como se ha indicado anteriormente, constituyen evaluaciones económicas completas y tienen por objeto conocer la eficiencia de una intervención, generalmente un tratamiento, aunque también puede tratarse de una estrategia preventiva o, en general, de una tecnología sanitaria. El concepto de eficiencia se refiere a la relación óptima entre el coste y el beneficio de la intervención que se evalúa. Por tanto, la diferencia fundamental con los estudios de costes es que no únicamente se evalúan éstos, sino también el beneficio y más exactamente la relación entre el coste y el beneficio. De esta manera, mientras que los estudios de costes se focalizan en un problema de salud o enfermedad como la AR, las evaluaciones económicas completas se ocupan de analizar intervenciones, por ejemplo, un nuevo tratamiento para la AR.

Una idea fundamental es que la evaluación económica de una intervención o tratamiento sólo tiene sentido si se la compara con otra estrategia. La elección del comparador adecuado para evaluar un

nuevo tratamiento puede ser motivo de discusión: comparar con lo más barato, con lo más eficaz o incluso con “no hacer nada”, esto último casi siempre en los escenarios de estrategias preventivas o de ensayos clínicos respecto a placebo. Sin embargo, lo habitual es elegir como comparador el tratamiento estándar. En este contexto, lo que se estima es la relación entre el coste y el beneficio incremental, es decir, la relación entre la diferencia de costes del tratamiento nuevo y el estándar y la diferencia de beneficio entre los dos tratamientos<sup>33</sup>. Llegados a este punto, conviene analizar brevemente cómo se calcula los costes y los beneficios.

### Estimación de los costes

La medición y valoración de los costes se realiza de la misma manera que en los estudios de costes y fue expuesta en el apartado correspondiente. Un concepto que, aunque básico, conviene aclarar es que se debe incluir todos los costes que se generen en el escenario de las intervenciones que se evalúa. Es decir, si se está evaluando un biológico frente a metotrexato en AR, habrá que incluir todos los costes médicos, no médicos e indirectos que se generen en la población de pacientes con AR tratados con biológico o metotrexato. Únicamente se podría excluir los costes que se considerase exactamente iguales con las dos alternativas. También, dependiendo de la perspectiva del estudio, se podría excluir algunos tipos de costes; por ejemplo, los indirectos y no médicos en los estudios realizados desde la perspectiva del Sistema de Salud. En todo caso, conviene recordar que la perspectiva más recomendable es la social, que supone incluir todos los tipos de costes.

### Estimación del beneficio

Esta parte suele resultar especialmente compleja y, con frecuencia, es motivo de controversia. De forma resumida, hay tres grandes métodos para estimar el beneficio de una intervención. Una primera posibilidad consiste en la utilización de unidades naturales, es decir, medidas de desenlace que son habitualmente usadas en ensayos clínicos y en la práctica clínica diaria para medir la eficacia o efectividad de un tratamiento, por ejemplo, respuesta ACR o EULAR en el caso de la AR. Ésta es la base del llamado análisis de coste-efectividad, en el cual

se calcula una razón de coste-efectividad incremental. Dicha razón es la diferencia de costes de los tratamientos que se compara dividido por la diferencia de efectividad y expresa el coste que supone conseguir la efectividad adicional que proporciona el nuevo tratamiento, por ejemplo, coste de conseguir un ACR20 adicional al usar un biológico en lugar de metotrexato. Como veremos a continuación, la nomenclatura coste-efectividad se aplica también a otros tipos de análisis que utilizan otras unidades para medir el beneficio, pero el análisis coste-efectividad propiamente dicho (realizado con unidades naturales) resulta muy atractivo y comprensible para los clínicos aunque no es lo recomendado por los economistas, que aducen que no permite comparar la eficiencia de intervenciones entre unas y otras enfermedades. Efectivamente, las unidades naturales de efectividad no son universales y aplicables a cualquier enfermedad, sino específicas de cada una de ellas.

Un segundo tipo es el análisis de coste-utilidad, que suele ser el más usado en evaluaciones económicas sanitarias. En él, la medida de beneficio son los años de vida ajustados por calidad conocidos como AVAC o, por sus siglas en inglés, QALY. Un QALY es una medida hasta cierto punto difícil de comprender, que combina los conceptos de cantidad y calidad de vida y se define como un año de vida en perfecto estado de salud<sup>34</sup>. La estimación de los QALY obtenidos con un tratamiento se realiza multiplicando la utilidad del estado de salud conseguido con ese tratamiento por el tiempo durante el que se mantiene esa utilidad. A su vez, la utilidad es una medida de calidad de vida relacionada con la salud que incorpora las preferencias de los pacientes<sup>35</sup> y puede medirse de forma directa o indirecta usando instrumentos como el Time Trade Off (trueque o equivalencia temporal)<sup>36</sup> o el EuroQol<sup>37</sup>. Las medidas de utilidades oscilan entre 0 (equivalente a muerte) y 1 (equivalente a salud perfecta), aunque con algunos instrumentos como el EuroQol se puede obtener valores negativos que identifican estados de salud considerados como peores que la muerte. De esta forma, la razón de coste-utilidad (muchas veces inapropiadamente llamada de coste-efectividad) incremental expresa lo que cuesta cada QALY adicionalmente obtenido al aplicar un tratamiento en lugar de otro. Los economistas prefieren este tipo de análisis porque los QALY son unidades universales, aplicables a cualquier enfermedad, pero los clínicos tenemos gran-

des dificultades para entender el verdadero significado del QALY, sobre todo en la práctica clínica diaria.

Por último, el análisis coste-beneficio incorpora una visión excesivamente economicista, ya que valora el beneficio de las intervenciones mediante unidades monetarias.

### **Estimaciones a largo plazo. Los modelos. La incertidumbre**

Habitualmente, las evaluaciones económicas se basan en un ensayo clínico en el que se comparan las opciones a evaluar. Sin embargo, con frecuencia el horizonte temporal de la evaluación económica es mucho más largo que el de un ensayo clínico. De hecho, para AR la reunión de expertos de OMERACT<sup>38,39</sup> recomienda que las evaluaciones económicas tengan un horizonte de 5-10 años, y en algunos casos se plantean estimaciones para toda la vida del paciente. Esto hace necesaria la construcción de modelos farmacoeconómicos que son escenarios teóricos en que se considera diferentes desenlaces a lo largo del tiempo. Desde el punto de vista de la asignación de costes, esto supone la necesidad de aplicar una tasa de descuento que suele ser equivalente a la de inflación anual o, de forma convencional, un 5% anual; en definitiva, se trata de considerar el valor actual de una magnitud futura de la cual se descuenta esa tasa que se entiende representa la inflación o pérdida de valor de la unidad monetaria con el tiempo.

Pero quizá lo más cuestionable de los modelos es la asignación de determinadas probabilidades a los desenlaces de eficacia, toxicidad o incluso muerte a lo largo del tiempo. Esta asignación de probabilidades debe derivar de los datos disponibles en la literatura científica, pero introduce una importante carga de incertidumbre. Desde este punto de vista, es posible plantear también evaluaciones de intervenciones que no han sido comparadas directamente en un ensayo clínico, esto es, asignando datos de las fuentes disponibles en la literatura. Estas denominadas comparaciones indirectas deben ser tomadas con gran cautela, aunque se ha llegado a desarrollar incluso métodos estadísticos para ajustarlas<sup>40</sup>.

La importante carga de incertidumbre que presentan los modelos puede aminorarse por el llamado

análisis de sensibilidad, que consiste en repetir el análisis en diferentes supuestos, asignando diferentes valores a las variables que más incertidumbre generen. Pero, en cualquier caso, se debe considerar con precaución los resultados de los modelos farmacoeconómicos, y su interpretación cuando se utiliza unidades de beneficio como los QALY resulta complicada.

### **Evaluaciones económicas en AR**

En los últimos años hay un número creciente de publicaciones con análisis de coste-efectividad o coste-utilidad en AR. En la tabla 4 se resumen los resultados de algunos de estos estudios<sup>41-48</sup>.

Como puede apreciarse, la mayoría de las evaluaciones cronológicamente más antiguas<sup>41-45</sup> utilizan unidades naturales como medida de beneficio y su horizonte temporal es relativamente corto (entre 6 meses y 1 año), aunque algunas<sup>43,45</sup> introducen los QALY y llevan a cabo análisis de coste-utilidad. Especialmente interesante resulta la evaluación de la terapia COBRA (metotrexato + sulfasalazina + altas dosis de prednisona en descenso) frente a sulfasalazina en pacientes con AR temprana por Verhoeven et al<sup>43</sup>. La evaluación económica se basa en el ensayo clínico de 56 semanas de duración, sin modelar a largo plazo, lo que resta incertidumbre y, a nuestro juicio, añade precisión a los resultados. Los QALY también se estiman directamente usando instrumentos específicos, lo que añade solidez a la estimación del beneficio. Este estudio demuestra que la terapia COBRA es coste-efectiva con respecto a la sulfasalazina sola en pacientes con AR temprana (en el escenario del ensayo clínico), ya que resulta más barata y más eficaz.

El trabajo de Choi et al<sup>44</sup> se puede considerar ya un clásico de las evaluaciones económicas en AR e ilustra, además, las luces y sombras de dichas evaluaciones y cómo la metodología se ha modificado en poco tiempo. En este estudio se compara 6 opciones en pacientes resistentes a metotrexato: no dar fármacos de segunda línea, continuar con metotrexato, triple terapia (metotrexato + sulfasalazina + hidroxicloroquina), metotrexato + ciclosporina, etanercept en monoterapia y etanercept + metotrexato. Visto en perspectiva, el trabajo presenta algunos inconvenientes: tiene un horizonte temporal de sólo 6 meses, cuando

Tabla 4 &gt;

## Algunas evaluaciones económicas en artritis reumatoide

Estudio	Población de referencia	Horizonte, perspectiva, beneficio	Intervenciones	Razón C/E incremental
Anis, 1996 <sup>41</sup>	Pacientes con AR incluidos en 5 ensayos	1 año, social, mejoría 25% cuenta articular	CyA o placebo	20.698 Can\$ 1991
Kavanaugh, 1996 <sup>42</sup>	Pacientes con AR	6 meses, social, tasa de respuesta	Biol. o MTX MTX u oro im Biol. u oro im	MTX domina MTX domina 17.906 US\$ 1992
Verhoeven, 1998 <sup>43</sup>	AR temprana, no previos DMARD	56 semanas, social, QALY	COBRA o SFZ	COBRA domina
Choi, 2000 <sup>44</sup>	Resistente a MTX	6 meses, social, respuesta ACR20	No segunda línea MTX MTX/SFZ/HCLQ MTX + CyA ETAN ETAN + MTX	- Dominada 1.500 US\$ 1999 Dominada Dominada* 42.600 US\$ 1999
Choi, 2000 <sup>44</sup>	No MTX previo	Igual	MTX o No 2. <sup>a</sup>	1.100 US\$ 1999
Hernández-Cruz, 2004 <sup>45</sup>	Resistente a DMARD	1 año, social, ACR20, QALY	ETAN o INF + MTX	ETAN domina
Barbieri, 2005 <sup>46</sup>	Resistente a MTX	Largo plazo, SNS y social, QALY	INF + MTX o MTX	33.618 £
Kobelt, 2005 <sup>47</sup>	Resistente a DMARD, no MTX actual	10 años, social, QALY	ETAN + MTX o MTX	46.494 €
Bansback, 2005 <sup>48</sup>	Resistente a DMARD	De por vida, social, QALY	ADA + MTX o DMARD ADA o DMARD	44.018 €; 40.875 € 65.499 €

ACR: Colegio Americano de Radiología; ADA: adalimumab; AR: artritis reumatoide; C/E: coste/efectividad o coste/utilidad; Can\$: dólares canadienses; COBRA: terapia con metotrexato, sulfasalazina y prednisona a dosis alta descendente; CyA: ciclosporina A; DMARD: fármacos modificadores de enfermedad; ETAN: etanercept; HCLQ: hidroxiquina; im: intramuscular; INF: infliximab; MTX: metotrexato; QALY: años de vida ajustados por calidad; SFZ: sulfasalazina; SNS: Sistema Nacional de Salud; US\$: dólares de Estados Unidos.

La razón de coste/efectividad expresa el coste por unidad adicional de beneficio conseguida al aplicar una opción en lugar de otra. Dominancia: una opción es dominante si es más barata e igual o más eficaz que la opción dominada. Dominancia débil: una opción es dominada débilmente si presenta una razón coste-efectividad más alta que la siguiente opción más cara.

OMERACT recomienda un mínimo de 1 año para evaluaciones basadas en ensayos clínicos y de 5-10 años para las basadas en modelos. Por otra parte, aunque no se modela a largo plazo, sí se construye un árbol de decisión que se alimenta con datos procedentes de diferentes estudios, es decir, se realizan combinaciones indirectas sin aplicar ningún método corrector o de ajuste (que en la época del estudio no se tenía en cuenta), con todo lo cuestionable que ello resulta. Además, se utilizan unidades naturales como medida del beneficio en lugar de QALY. El trabajo ilustra también la metodología usada (que sigue vigente) para comparar múltiples opciones de tratamiento: se ordenan las opciones desde la más barata a la más cara y se va calculando razones de coste-efectividad de cada opción respecto a la anterior no dominada. Una opción es dominada cuando es más cara e igual o menos eficaz que la alternativa o cuando su razón de coste-efectividad es más

alta que la siguiente opción más cara (dominancia débil). En todo caso y con todas sus limitaciones, el trabajo establece las razones de coste-efectividad para la triple terapia y para la combinación etanercept + metotrexato, en comparación con la triple terapia, mientras que el resto de las opciones fueron dominadas y no resultaron coste-efectivas en ese análisis. El trabajo también calcula una razón de coste-efectividad de iniciar metotrexato en pacientes que nunca lo habían recibido (tabla 4). También Choi et al<sup>49</sup> publicaron en 2002 un trabajo similar al anterior donde se estima el coste-efectividad a 6 meses de diversas opciones en monoterapia en pacientes con AR que no habían recibido previamente metotrexato; mientras el metotrexato fue considerado coste-eficaz, la sulfasalazina tuvo un coste por ACR20 adicional de 11.500 dólares y el etanercept, un coste por ACR20 adicional respecto a la sulfasalazina de 41.900 dólares.

Las evaluaciones económicas más recientes se refieren básicamente a biológicos y están modeladas a largo plazo. Barbieri et al<sup>46</sup> estiman la eficiencia a largo plazo de la combinación infliximab + metotrexato respecto a metotrexato solo en pacientes con AR resistente a metotrexato mediante un modelo de Markov en el que los datos del primer año de tratamiento son tomados del estudio ATTRACT y la asignación de probabilidades y valoración de estados de salud, de la base de datos ARAMIS. En ese trabajo el coste de cada QALY adicionalmente obtenido con la combinación infliximab + metotrexato tuvo un coste de 33.618 libras esterlinas. Estudios previos<sup>50,51</sup> habían estimado un coste por QALY para el primer y el segundo año de tratamiento entre 34.000 y 91.000 euros.

Kobelt et al<sup>47</sup> estiman la eficiencia a 5 y 10 años de la combinación etanercept + metotrexato frente a metotrexato con datos basados en el estudio TEMPO y mediante un modelo de Markov. El coste por QALY adicional en el supuesto de tratamiento durante 10 años fue de 46.494 euros. Bansback et al<sup>48</sup> estiman la eficiencia de adalimumab respecto a fármacos modificadores de enfermedad en diferentes escenarios y con datos de diferentes estudios en un modelo de por vida. El coste por QALY adicional está en torno a los 40.000-45.000 euros y es sensiblemente mayor con adalimumab en monoterapia.

Otras evaluaciones económicas de biológicos en AR han sido publicadas<sup>52,53</sup>. Las aquí descritas pueden considerarse representativas y dan paso a un comentario obligado. ¿Hasta qué punto se puede considerar eficientes unos tratamientos que presentan las razones de coste-efectividad o coste-utilidad indicadas? Ésa es una pregunta sin una respuesta definitiva. Algunos sistemas de salud consideran que un tratamiento es financiable (y en cierto modo, pues, eficiente) si el coste por QALY adicional respecto al tratamiento estándar está por debajo de los 50.000 euros. Como puede comprenderse, valorar un QALY en unidades monetarias es muy complejo y, por otra parte, los resultados de la

mayoría de las evaluaciones económicas, habitualmente financiadas por la industria farmacéutica y usando modelos que incorporan una gran carga de incertidumbre, obtienen razones de coste-efectividad incremental prácticamente al borde de ese "límite mágico" de los 50.000 euros. En todo caso conviene recordar que los tratamientos para otras enfermedades ampliamente aceptados y financiados por el Sistema Nacional de Salud presentan razones de coste-efectividad incremental sensiblemente superiores a las de los biológicos en AR<sup>54</sup>.

### ALGUNAS IDEAS FINALES A MODO DE CONCLUSIONES

La población con AR genera más costes directos e indirectos que la población general sin artritis.

Los factores que más contribuyen al coste directo de la AR son los ingresos hospitalarios y la medicación.

La contribución del coste indirecto al coste total es muy variable en los diferentes estudios y está muy influida por la dificultad para medir esos costes en población sin actividad laboral remunerada.

El principal determinante de los costes de la AR es el HAQ.

La utilización de biológicos supone un incremento de costes a corto plazo, aunque el efecto a medio y largo plazo no está bien establecido.

El análisis de la eficiencia de las intervenciones plantea interrogantes por la dificultad para medir el beneficio y las numerosas incertidumbres de los modelos a largo plazo.

El rango de coste-efectividad de los biológicos en AR no es diferente del de otros muchos tratamientos comúnmente usados en medicina y financiados por el Sistema Nacional de Salud.

## Bibliografía

1. Carmona L. Epidemiología de la artritis reumatoide. Rev Esp Reumatol. 2002;29:86-9.

2. Yelin E, Trupin L, Wong B, et al. The impact of functional status and change of functional status on mortality over ye-

- ars among persons with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29:1851-7.
3. Hulsemann JL, Mittendorf T, Mekesdal S, et al. Direct costs related to rheumatoid arthritis: the patient perspective. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1456-61.
  4. Rice DP. Estimating the cost of illness. *Am J Public Health Nations Health.* 1967;57:424-40.
  5. Meenan RF, Yelin EH, Henke CJ, et al. The costs of rheumatoid arthritis. A patient-oriented study of chronic disease. *Arthritis Rheum.* 1978;21:827-33.
  6. Liang MH, Larson M, Thompson M, et al. Costs and outcomes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 1984;27:522-9.
  7. Spitz PW. The medical, personal, and social costs of rheumatoid arthritis. *Nurs Clin North Am.* 1984;19:575-82.
  8. Ludbeck DP, Spitz PW, Wolfe F, et al. A multicenter study of annual health service; utilization and cost in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1986;29:488-93.
  9. Jacobs J, Keyserling JA, Britton M, et al. The total cost of care and the use of pharmaceuticals in the management of rheumatoid arthritis: the Medi-Cal program. *J Clin Epidemiol.* 1988;41:215-23.
  10. Jonsson 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.
  11. Yelin E. The costs of rheumatoid arthritis: absolute incremental, and marginal estimates. *J Rheumatol.* 1996;Suppl 44:47-51.
  12. Ariza-Ariza R, Mestanza-Peralta M, Cardiel MH. Direct costs of medical attention to Mexican patients with rheumatoid arthritis in a tertiary care center. *Clin Exp Rheumatol.* 1997;15:75-8.
  13. Clarke AE, Zowall H, Levinton C, et al. Direct and indirect medical costs incurred by Canadian patients with rheumatoid arthritis: a 12 year study. *J Rheumatol.* 1997;24:1051-60.
  14. Gabriel SE, Crowson CS, Campion ME, et al. Direct medical costs unique to people with arthritis. *J Rheumatol.* 1997;24:719-25.
  15. Gabriel SE, Crowson CS, Campion ME, et al. Indirect and nonmedical costs among people with rheumatoid arthritis and osteoarthritis compared with nonarthritis controls. *J Rheumatol.* 1997;24:43-8.
  16. Lanes SF, Lanza LL, Radeusky PW, et al. Resource utilization and cost of care for rheumatoid arthritis and osteoarthritis in a managed care setting: the importance of drug and surgery costs. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1475-81.
  17. Van Jaarsveld CHM, Jacobs JWG, Schrijvers AJP, et al. Direct costs of rheumatoid arthritis during the first six years: a cost-of-illness study. *Br J Rheumatol.* 1998;37:837-47.
  18. Yelin E. An assessment of the annual long-term direct costs of rheumatoid arthritis: the impact of poor function and functional decline. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1209-18.
  19. Newhall-Perry K, Law NJ, Ramos B, et al. Direct and indirect costs associated with the onset of seropositive rheumatoid arthritis. *Western Consortium of Practicing Rheumatologists. J Rheumatol.* 2000;27:1156-63.
  20. Merkesdal S, Ruof J, Schoffski O, et al. Indirect medical costs in early rheumatoid arthritis: composition of and changes in indirect costs within the first three years of disease. *Arthritis Rheum.* 2001;44:528-34.
  21. Leardini G, Salaffi F, Montanelli R, et al. A multicenter cost-of-illness study on rheumatoid arthritis in Italy. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:505-15.
  22. Lajas C, Abasolo L, Bellajdel B, et al. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. *Arthritis Rheum.* 2003;49:64-70.
  23. Michaud K, Messer J, Choi HK, et al. Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2750-62.
  24. Ruof J, Hulseman JL, Mittendorf T, et al. Costs of rheumatoid arthritis in Germany: a micro-costing approach based on health care payer's data sources. *Ann Rheum Dis.* 2003;62: 544-9.
  25. Verstappen SMM, Verkleij H, Bijlsma JW, et al. Determinants of direct costs in Dutch rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63:817-24.
  26. Ruiz-Montesinos MD, Hernández-Cruz B, Ariza-Ariza R, et al. Análisis de costes en una cohorte de enfermos con artritis reumatoide atendidos en área especializada de Reumatología en España. *Reumatol Clin.* 2005;1:193-9.
  27. Hallert E, Husberg M, Skogh T. Costs and course of disease and function in early rheumatoid arthritis: a 3-year follow-up (the Swedish TIRA project). *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:325-31
  28. Hernández-Cruz B, Ariza-Ariza R, Cardiel MH. Costs of the standard rheumatology care in active rheumatoid arthritis patients seen in a tertiary care center in Mexico City. *Reumatol Clin.* 2006;2:124-30.
  29. Cooper NJ. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systemic review. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39:28-33.
  30. Fries JF, Spitz PW, Kraines G, et al. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980;23:137-45.
  31. Kobelt G, Eberhardt K, Jonsson L, et al. Economic consequences of the progression of rheumatoid arthritis in Sweden. *Arthritis Rheum.* 1999;42:347-56.
  32. Hernández-Cruz B, Ariza-Ariza R, Ruiz-Montesinos MD, et al, and the Study Group of Costs and Quality of Life in Rheumatoid Arthritis. Disease Activity Score predicts costs in patients with rheumatoid arthritis [resumen]. *Arthritis Rheum.* 2004;50 Suppl:S506-7.
  33. Weinstein MC, Stasson WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med.* 1977;296:716-21.
  34. Guillemin F. The value of utility: assumptions underlying preferences and quality adjusted life years. *J Rheumatol.* 1999;26:1861-3.
  35. Bakker C, Van der Linden S. Health related utility measurement: an introduction. *J Rheumatol.* 1995;22:1197-9.
  36. Torrance GW. Utility approach to measuring health-related quality of life. *J Chron Dis.* 1987;40:593-600.
  37. EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group. *Health Policy.* 1990;16:199-208.
  38. Matzel A, Tugwell P, Boers M, et al. Economic evaluation of programmes of interventions in the management of rheumatoid arthritis: defining a consensus-based reference case. *J Rheumatol.* 2003; 30:891-6.
  39. Gabriel S, Drummond M, Maetzel A, et al. OMERACT 6 Economics Working Group Report: a proposal for a reference case for economic evaluation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30:886-90.
  40. Song F, Altman DG, Glenny AM, et al. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ.* 2003;326:472-6.
  41. Anis AH, Tugwell P, Wells GA, et al. A cost-effectiveness analysis of cyclosporine in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1996;23:609-16.
  42. Kavanaugh A, Heudebert G, Cush J, et al. Cost evaluation of novel therapeutics in rheumatoid arthritis (CENTRA): a decision analysis model. *Semin Arthritis Rheum.* 1996;25: 297-307.
  43. Verhoeven AC, Bibo JC, Borres M, et al, for The COBRA Trial Group. 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. *Br J Rheumatol.* 1998;37:1102-9.

44. 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.
45. Hernández-Cruz B, Rubio-Terrés C, Ariza-Ariza R, et al. Evaluación económica de etanercept frente a infliximab-metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide resistente a fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad. *Pharmacoeconomics Sp Res Art.* 2004;1:73-85.
46. Barbieri M, Wong JB, Drummond M. The cost-effectiveness of infliximab for severe treatment-resistant rheumatoid arthritis in the United Kingdom. *Pharmacoeconomics.* 2005;23:607-18.
47. Kobelt G, Lindgren P, Singh A, et al. Cost effectiveness of etanercept (Enbrel) in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis based on the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1174-69.
48. Bansback NJ, Brennan A, Ghatnekar O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:995-1002.
49. Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM. A cost-effectiveness analysis of treatment options for methotrexate-naive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29:1156-65.
50. Kobelt G, Jonson L, Young A, et al. The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and in the United Kingdom based on the ATTRACT study. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:326-35.
51. Wong JB, Singh G, Kavanaugh A. Estimating the cost-effectiveness of 54 weeks of infliximab for rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 2002;113:400-8.
52. Breenan A, Bansback N, Reynolds A, et al. Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the United Kingdom. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:62-72.
53. Jobanputra P, Barton P, Bryan S, et al. The effectiveness of infliximab and etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2002;6:1-110.
54. Chapman RH, Stone PW, Sandberg EA, et al. A comprehensive league table of cost-utility ratios and a sub-table of "panel-worthy" studies. *Med Decis Making.* 2000;20:451-67.