

Análisis farmacoeconómico del uso de celecoxib en el tratamiento de la artrosis

Javier Soto, Ana Belén Romero^a y Javier Rejas^b

Unidad de Farmaco-economía e Investigación de Resultados en Salud. Departamento de Medicina. Pharmacia, S.A. ^aMedical Adviser. Departamento de Medicina. Pharmacia, S.A. ^bInvestigación de Resultados. Departamento Médico. Pfizer, S.A. Madrid.

Antecedentes: Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) se usan en el tratamiento de la artrosis, y pueden causar efectos adversos gastrointestinales graves.

Celecoxib, un inhibidor específico de la COX-2, presenta una eficacia similar a los AINE tradicionales con un mejor perfil de tolerabilidad y seguridad.

Objetivo: El propósito de este estudio ha sido efectuar un análisis farmacoeconómico del uso de celecoxib frente a los AINE clásicos, en el tratamiento de la artrosis.

Material y método: Se ha efectuado un análisis coste-efectividad a través de un modelo farmacoeconómico, definiéndose como unidad de efectividad cada caso de complicación gastrointestinal grave evitada tras la ingesta de celecoxib o AINE. La probabilidad de que aparezcan los diferentes resultados clínicos se han obtenido de artículos publicados y de asunciones incorporadas.

Solamente se han tenido en cuenta los costes directos médicos (medicación, hospitalización, pruebas complementarias, analíticas, visitas extras, etc.), sin haberse incluido otros costes.

La perspectiva del estudio ha sido la del Sistema Nacional de Salud (SNS), y el horizonte temporal elegido ha sido de 6 meses.

Resultados: El coste adicional derivado de evitar la aparición de una úlcera y/o complicación gastrointestinal grave tras el empleo de celecoxib frente al uso de AINE tradicionales ha sido de 5.635 euros (937.447 pesetas) por paciente. El análisis de sensibilidad muestra como si se emplean los precios elevados de AINE, omeprazol y la combinación de ambos del mercado, así como si se incluye en el modelo población con riesgo alto de padecer complicaciones gastrointestinales graves, el uso rutinario de celecoxib ahorra recursos globales al SNS.

Correspondencia: Dr. J. Soto Álvarez.

Pharmacia, S.A.

Avda. de Burgos, 17, 1.^a planta. 28036 Madrid.

Correo electrónico: javier.soto.alvarez@pharmacia.com

Manuscrito recibido el 23-1-2001 y aceptado el 15-2-2002.

Conclusiones: Celecoxib es una opción coste-efectiva en el tratamiento de la artrosis, ya que va a reducir de forma importante la aparición de complicaciones gastrointestinales graves con un coste extra razonable y moderado cuando se compara con los AINE. Su uso va siendo progresivamente más eficiente a medida que se utiliza en poblaciones con mayor riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales.

Palabras clave: Artrosis. Celecoxib. AINE convencionales. Análisis coste-efectividad. Eficiencia.

Pharmacoeconomic analysis of using celecoxib in the treatment of osteoarthritis

Background: Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) are used in the treatment of osteoarthritis although they may cause severe gastro-intestinal (G-I) adverse events.

Celecoxib, a COX-2 specific inhibitor, presents a similar efficacy compared with traditional NSAIDs with a better tolerability and safety profile.

Objective: The aim of this study has been to perform a pharmacoeconomic analysis of the use of Celecoxib versus conventional NSAIDs in the treatment of osteoarthritis.

Material and method: A cost-effectiveness analysis was carried out by building a pharmacoeconomic model where the effectiveness unit was defined as each case of severe G-I complication avoided after the intake of Celecoxib or any conventional NSAID. The probability that different clinical outcomes appear was obtained from published articles and incorporated assumptions.

Only medical direct costs have been taken into account (medications, hospitalizations, analytical tests, complementary exams, extra visits, etc.) without having included other costs.

The perspective of this analysis has been the National Health Service (NHS) and the time horizon chosen has been of 6 months.

Results: The additional cost secondary to avoid the

appearance of a severe G-I complication when using Celecoxib *versus* any traditional NSAID has been of 5,365 € (937,447 pesetas) per patient. The sensitivity analysis shows how Celecoxib may save resources to the NHS if higher prices of NSAIDs, omeprazol and the association of both as well as patients with high risk of developing severe G-I complications are introduced into the model. *Conclusions:* Celecoxib is a cost-effective option in the treatment of osteoarthritis as it is going to decrease significantly the development of severe G-I complications with a reasonable and moderate extra cost when compared with any conventional NSAID. When used in population with higher risk of developing severe G-I complications the utilization of Celecoxib is progressively being more efficient alternative.

Key words: Osteoarthritis. Celecoxib. Conventional NSAIDs. Cost-effectiveness analysis. Efficiency.

Introducción

En España, las enfermedades reumáticas, especialmente la artrosis (OA), son uno de los procesos que con más frecuencia se observa en la práctica médica asistencial, generando el 10% de las consultas médicas, el 10% de las urgencias hospitalarias y es responsable de más del 15% de las incapacidades laborales transitorias¹.

De igual manera, se sabe que el tratamiento y control de estas afecciones genera un elevado gasto sanitario para los sistemas sanitarios de los países industrializados y la sociedad² y que, además, las secuelas de su morbilidad producen un consumo extra de recursos derivados del tratamiento de las incapacidades laborales (superior a 400 millones de pesetas en 1997, solamente en la Comunidad de Madrid)³.

Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) son uno de los pilares clave en el tratamiento de la OA, debido a su efecto antiinflamatorio y a su actividad analgésica. Se ha estimado que más de 30 millones de pacientes en todo el mundo toman diariamente algún AINE, siendo el 40% mayores de 60 años⁴. En España, cada año se prescriben más de 27 millones de unidades de los diferentes AINE disponibles en el mercado, lo que representa un gasto anual superior a 30.000 millones de pesetas (180 millones de euros)⁵.

A esta cifra hay que añadir el gasto derivado de la gastroprotección, ya que al menos el 25% de los pacientes que reciben un AINE en atención primaria toma conjuntamente un medicamento para prevenir los efectos adversos gastrointestinales, y este porcentaje es aún mayor en asistencia especializada⁶⁻⁸.

Por otra parte, es bien conocido que los AINE pueden producir reacciones adversas en diferentes órganos de la economía, aunque en el tracto gastrointestinal es donde se originan con más frecuencia, donde son más importantes y desencadenan complicaciones más graves (pudiendo ser mortales), y donde generarán un mayor consumo de recursos secundarios a su tratamiento y seguimiento^{9,10}.

Recientemente, se ha comercializado un nuevo medicamento antiinflamatorio, celecoxib, que inhibe específicamente la ciclooxygenasa (COX) 2 sin afectar para nada a la COX-1. Durante el desarrollo del programa de investigación clínica de este producto, se ha comprobado que produce una incidencia de efectos adversos gastrointestinales similar a placebo, y mucho más baja que la que presentan los AINE clásicos, con una eficacia equiparable a los AINE convencionales más potentes¹¹⁻¹³.

Con el fin de comprobar y verificar estos resultados en la práctica médica diaria del mundo real, se diseñó un estudio naturalístico para conocer el perfil de seguridad de celecoxib cuando se emplea en condiciones de uso habitual. Los resultados de este estudio confirman lo hallado durante la fase de ensayos clínicos, ya que se ha visto que celecoxib (a una dosis de dos a cuatro veces la dosis terapéutica) presenta una mejor tolerabilidad que los AINE, y además produce una disminución significativa de complicaciones graves gastrointestinales, cuando se coteja con los AINE comparadores (ibuprofeno y diclofenaco)¹⁴.

Dado que en España no disponemos de datos de cómo repercutirá la comercialización de celecoxib en el consumo de recursos en el tratamiento de la OA (cuando se compara con los AINE existentes en el mercado), el objetivo de este estudio ha sido realizar un análisis farmacoeconómico del uso de celecoxib frente al conjunto global de los AINE disponibles para el tratamiento de esta afección. Estos datos permitirán conocer su eficiencia respecto al tratamiento estándar, y de esta manera ayudarán en la toma de decisión sobre el tratamiento más idóneo en la práctica médica cotidiana.

Material y método

Este análisis se ha basado en un modelo farmacoeconómico diseñado a través de un análisis de decisión, que se representa por su árbol de decisión. Cada rama simboliza una de las dos opciones terapéuticas evaluadas, y los resultados finales de cada rama combinarán las probabilidades de que suceda cada episodio junto con los costes necesarios para el diagnóstico y tratamiento de las diferentes complicaciones acaecidas.

Las alternativas terapéuticas que se han incluido en el modelo han sido, por una parte, celecoxib y, por la otra, el conjunto de todos los AINE utilizados hasta la fecha en clínica. Teniendo en cuenta que

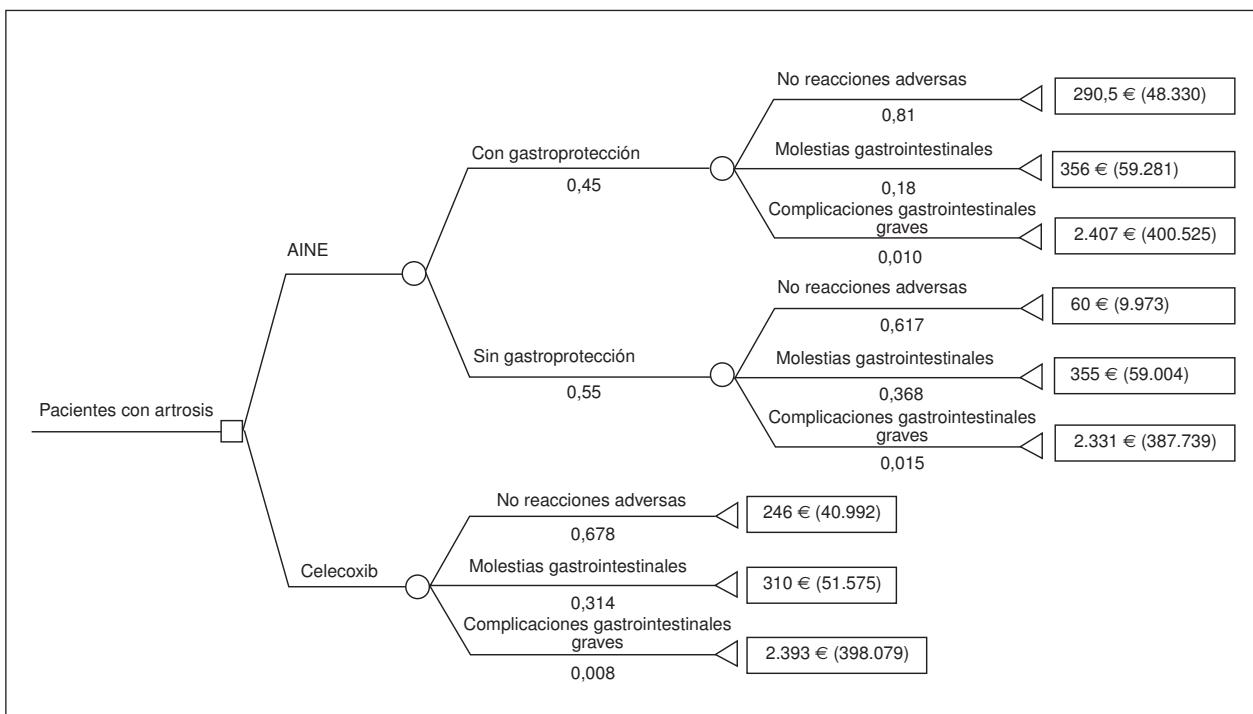


Figura 1. Árbol de decisión con las dos opciones de tratamiento, sus ramas y los costes asociados a cada una de ellas (en euros y pesetas).

un porcentaje de pacientes en tratamiento con AINE recibe concomitantemente medicación gastro-protectora para prevenir complicaciones gastrointestinales, en el modelo se ha incluido una rama en la que se prescribe AINE solo y otra en la que se receta AINE junto a gastroprotectores.

Metodología del análisis farmacoeconómico

Teniendo en cuenta que en todos los ensayos clínicos efectuados con celecoxib se ha comprobado que presenta una menor incidencia de úlceras y/o complicaciones gastrointestinales graves que la encontrada con los AINE comparadores (diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno)¹¹, y dado que el perfil de seguridad de todos los AINE (a dosis terapéuticas equivalentes) es muy parecido¹⁵, el tipo de estudio elegido para efectuar esta evaluación económica de celecoxib ha sido un análisis coste-efectividad, donde la unidad de efectividad escogida ha sido definida como cada episodio de complicación gastrointestinal grave evitada al emplear las opciones en estudio. A la hora de analizar e interpretar los resultados de este estudio, se calcularán los cocientes coste/efectividad medios de cada alternativa en evaluación, conjuntamente con el cociente coste/efectividad incremental resultante de emplear la opción terapéutica con mejores resultados clínicos y un mayor consumo de recursos frente a la de menores costes y peores consecuencias clínicas. De esta manera,

podremos conocer cuál será el coste adicional necesario para conseguir una unidad extra de efectividad al emplear sistemáticamente la intervención terapéutica que genere mejores resultados clínicos. El análisis se ha realizado desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS), por lo que sólo se han incluido los costes directos médicos (medicación, días de hospitalización, pruebas complementarias efectuadas, visitas extras y otros procedimientos médicos). No se ha tenido en cuenta los costes indirectos (pérdida de productividad por bajas laborales o ausencia al trabajo de los pacientes y/o de los familiares que los cuidan), ni los costes intangibles (derivados del sufrimiento, ansiedad, temor, dolor, etc.). Tampoco han sido implicados los costes directos no médicos, como el desplazamiento de los pacientes y/o sus familiares, las horas empleadas por familiares/vecinos en los cuidados del paciente, los honorarios de terceras personas contratadas para cuidar al paciente, etc.

El horizonte temporal del análisis ha sido de 6 meses (duración de la mayoría de los ensayos clínicos hechos con celecoxib), por lo que no se ha efectuado ningún ajuste temporal. Todas las unidades monetarias se han expresado en euros y pesetas según precios de 2001.

El paquete informático utilizado para elaborar y analizar el modelo ha sido Data TreeAge versión 3.5 (TreeAge Software, Inc Decisión Analysis by TreeAge [DATA] Software, Williamstown, MA, 1996).

Diseño del análisis de decisión

En la figura 1 se expone el árbol de decisión elaborado, que refleja las posibles opciones de tratamiento de un paciente con OA, a quien su médico haya decidido recetar un medicamento antiinflamatorio, una vez que fueron instauradas medidas higienicodietéticas junto con paracetamol, con una respuesta insuficiente. En este caso, existirán tres diferentes posibilidades de actuación:

- Recetar un AINE únicamente, a la dosis de la ficha técnica.
- Prescribir un AINE junto a un gastroprotector.
- Indicar celecoxib sólo a una dosis de 200 mg/día.

Para la elaboración del árbol y sus posibles ramas, así como para incluir los probables resultados y acontecimientos resultantes del uso de las opciones valoradas, se ha tenido en cuenta los resultados de los ensayos clínicos realizados y de la práctica clínica asistencial habitual en nuestro medio. Dado que los datos publicados en España sobre el porcentaje de pacientes a los que rutinariamente se asocia un gastroprotector cuando están tomando un AINE provienen exclusivamente de atención primaria (donde se incluye básicamente a pacientes de bajo riesgo y con ciclos cortos de toma de AINE), con el fin de conocer el promedio real de gastroprotección en los pacientes que toman algún AINE por OA en el ámbito de la reumatología, se efectuó una entrevista telefónica a 25 servicios de reumatología diseminados por toda nuestra geografía, en un intento por ser lo más representativa posible. Acorde a las respuestas obtenidas, en las consultas de reumatología de nuestro medio un promedio del 45% de los pacientes con OA toma un gastroprotector con el AINE (límites, 31-58%).

Cálculo de las probabilidades a incluir en el modelo

Para valorar y cuantificar la probabilidad de que cada rama del árbol de decisión pueda ocurrir, y para conocer su resultado y el tratamiento habitual de cada uno de los acontecimientos aparecidos, los datos se han extraído de trabajos publicados en la bibliografía médica y de la práctica habitual en nuestro entorno.

En la tabla 1 se describen las probabilidades incluidas en el análisis, así como las fuentes de donde se han obtenido.

Asunciones incorporadas al modelo farmacoeconómico

– El perfil de seguridad y tolerabilidad en los ensayos clínicos donde se comparó celecoxib con AINE (diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno) refleja fielmente el perfil de reacciones adversas gastrointesti-

TABLA 1. Probabilidades incorporadas a las diferentes ramas del análisis de decisión, junto con las fuentes de procedencia

Variable	Probabilidad (%)	Fuente*
AINE con profilaxis gastrointestinal		
Ninguna reacción adversa	81	16-18
Molestias gastrointestinales	18	16-18
Complicaciones graves gastrointestinales	1	19
AINE sin profilaxis gastrointestinal		
Ninguna reacción adversa	61,7	14
Molestias gastrointestinales	36,8	14
Complicaciones graves gastrointestinales	1,50	14
Celecoxib		
Ninguna reacción adversa	67,8	14
Molestias gastrointestinales	31,4	14
Complicaciones graves gastrointestinales	0,80	14

*Cita bibliográfica.

nales que produce el conjunto global de todos los AINE existentes en el mercado. De hecho, estos 3 compuestos son los que mejor perfil de seguridad gastrointestinal han presentado en distintos estudios en los que se evaluaron todos los AINE disponibles, al haber demostrado un menor riesgo de producir reacciones adversas gastrointestinales^{20,21}.

– Las molestias gastrointestinales empiezan, por término medio, a los 2 meses del inicio de la ingesta del AINE y celecoxib.

- En el caso de que los pacientes estén tomando un AINE más un gastroprotector, éstos serán cambiados por la asociación diclofenaco/misoprostol durante los 4 meses restantes del estudio, ya que este producto ha demostrado una excelente tolerabilidad y seguridad gastrointestinales²². Tras el cambio, el 70% de los pacientes mejorará y continuará con este tratamiento hasta el final de los 4 meses restantes. En el 30% restante, se efectuará una endoscopia al persistir los síntomas, y se cambiará a paracetamol a una dosis de 1 g/6 h hasta el final del estudio (se asume que ningún paciente presenta una úlcera activa en la endoscopia). Su control y seguimiento va a motivar dos consultas extras al reumatólogo.
- Si los pacientes estaban en tratamiento con AINE solo, se asociará un gastroprotector al 100%, asumiendo que en todos ellos las molestias desaparecerán o se atenuarán al máximo. El proceso conllevará dos visitas extras al reumatólogo.
- Si los pacientes recibían celecoxib, el 80% de los pacientes será cambiado a paracetamol (1 g/6 h), mientras que en el 20% restante se asociará un gastroprotector a celecoxib, dado el gran componente inflamatorio existente en este subgrupo de pacientes. Su control necesitará de dos visitas extras al reumatólogo.

TABLA 2. Costes unitarios (en euros y pesetas) de los diferentes medicamentos, pruebas complementarias y procedimientos (2001), junto con el rango y la fuente

Medicamentos	Coste/día	Rango	Fuente***
Omeprazol	1,13 (189)	71-328	CEF**
Lansoprazol	1,56 (260)	258-262	CEF
Pantoprazol	1,75 (292,5)	292-293	CEF
Famotidina	1,08 (180)	91-216	CEF
Ranitidina	0,80 (133)	128-151	CEF
Cimetidina	0,69 (115)	88-120	CEF
Diclofenaco/misoprostol	0,76 (127,2)	—	CEF
Conjunto AINE en el mercado (genéricos + de marca)	0,33 (54,4)	23-129	CEF
Pareacetamol	0,37 (56)	47-64	
Celecoxib	1,34 (224)	—	CEF
Pruebas complementarias	Coste/unidad	Rango	Fuente***
Endoscopia	40,4 (6.722)	5.879-8.459	23
Otros	Coste/unidad	Rango	Fuente***
Consulta especialista	70,5 (11.730)	9.425-14.832	23
Tratamiento complicaciones graves gastrointestinales*	2.240 (372.685)	—	24,25

*Valor ajustado al año 2001. **Catálogo de especialidades farmacéuticas (editado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéutica). ***Citas bibliográficas.

– Las úlceras sintomáticas y las complicaciones graves gastrointestinales serán también detectadas a los 2 meses de empezar a tomar la medicación, y su tratamiento necesitarán el ingreso en el hospital (a veces, será necesaria una intervención quirúrgica), así como una visita extra al especialista para seguimiento.

– En el caso del grupo de pacientes a los que se les pauta AINE más gastroprotectores desde el inicio, dado que no existen datos en la bibliografía sobre la incidencia de complicaciones gastrointestinales graves con esta asociación, en este modelo se asumirá que la incidencia será similar a la encontrada con la asociación de AINE más misoprostol.

– Todos los pacientes recibirán el mismo seguimiento una vez que hayan sido dados de alta del hospital, y se les efectuarán idénticos tratamientos y pruebas complementarias. Por este motivo, los costes derivados de estas prácticas no se han incluido en este análisis.

– Los pacientes ingresados en el hospital no sufrián ninguna complicación intrahospitalaria (infecciones, trombosis, etc.) con ninguna de las intervenciones estudiadas.

Identificación y cuantificación de los costes de las diferentes ramas del árbol

La medicación gastroprotectora, cuando se administra conjuntamente con un AINE, será en un 80% inhibidores de la bomba de protones (IBP) y en el 20% restante un anti-H₂. El grupo de los IBP estará formado en un 80% por omeprazol, en un 10% por lansoprazol y en el 10% restante por pantoprazol, mientras que el grupo de los anti-H₂ se desglosa en

un 80% ranitidina, un 17% famotidina y un 3% cimetidina (datos del Intercontinental Marketing Services [IMS], 2000). En todos los casos, la dosis administrada es la que aparece en la ficha técnica para tratar esta enfermedad.

En la tabla 2 se expresa el coste de los diferentes fármacos, procedimientos y pruebas complementarias necesarias para el diagnóstico y tratamiento de las molestias y las complicaciones gastrointestinales graves (junto con la fuente de la información), todo actualizado en euros y pesetas según precios de 2001.

El coste de los diferentes medicamentos se ha obtenido del Catálogo de Especialidades Farmacéuticas (editado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos) del año 2001, y se ha elegido el precio de venta al público con IVA 4%. Para la realización de este análisis, se ha escogido el valor medio de los productos farmacéuticos, procedimientos intermedios y pruebas complementarias, y se han empleado los valores del rango para el posterior análisis de sensibilidad.

Resultados

En la figura 1 se refleja el modelo y su árbol de decisión junto con el coste del tratamiento de las diferentes ramas del árbol durante 6 meses para cada paciente con OA, según se le prescriba un AINE o celecoxib.

En la tabla 3 se detallan los costes medios, la efectividad y el cociente coste/efectividad medio de cada opción en evaluación, así como cociente coste/efectividad incremental derivado del uso de celecoxib frente a un AINE, y se ha objetivado que el

TABLA 3. Coste por paciente (en euros y pesetas), efectividad y cociente coste/efectividad medio derivado del uso de ambas opciones en estudio, así como el cociente coste/efectividad incremental secundario al uso de celecoxib frente a AINE

	Celecoxib	AINE
Coste/paciente	283,5 (47.170)	257 (42.764)
Efectividad obtenida	0,9920	0,9873
Cociente coste/efectividad medio	285 (47.550)	260 (43.314)
Cociente coste/efectividad incremental frente a AINE*	5.635 (937.447)	

*Coste celecoxib-coste AINE/efectividad celecoxib-efectividad AINE.

coste adicional por evitar la aparición de una complicación gastrointestinal grave secundaria al uso de celecoxib frente a un AINE es de 5.635 euros (937.447 pesetas).

Análisis de sensibilidad

Dado que el valor de determinadas variables ha sido incorporado al modelo como asunciones, y que se han empleado los valores medios de muchos parámetros incluidos en el modelo, es conveniente efectuar un análisis de sensibilidad simple univariante, modificando los valores de las variables que están sujetas a una mayor incertidumbre y/o que más pueden influir en el resultado final del análisis²⁶.

En este estudio, se han incluido en el análisis de sensibilidad los siguientes parámetros:

- Valor bajo del precio de omeprazol.
- Rango bajo del precio de los AINE comercializados.
- Rango bajo del precio de los AINE más omeprazol.

- Valor alto del precio de los AINE en el mercado.
- Rango alto del precio de omeprazol.
- Valor elevado del precio de AINE más omeprazol.
- Aparición de los acontecimientos adversos tras la ingestión de las opciones en evaluación al mes y a los 3 meses del inicio del tratamiento.
- Rango alto y bajo (31-58%) de la proporción de pacientes que toman AINE más un gastroprotector.
- Inclusión en el estudio únicamente de la población con factores de riesgo asociados que dupliquen y tripliquen la incidencia de complicaciones gastrointestinales graves cuando se asocia un AINE.

Como se puede comprobar en la tabla 4, los resultados del estudio son muy sensibles al precio de los AINE y de omeprazol, así como al coste de la asociación de ambos, y se ha comprobado que si se emplean los precios más altos de los AINE comercializados y de los omeprazoles existentes en el mercado, el uso de celecoxib ahorrará recursos al sistema. Por otra parte, en este análisis de sensibilidad también se comprueba que, a medida que se incluyen datos de población con mayor riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales graves al asociar un AINE, el empleo de celecoxib aparece como una alternativa más coste-efectiva, y llega a ahorrar recursos globales al sistema cuando los grupos de población incluidos presentan una probabilidad tres veces mayor de desarrollar las complicaciones gastrointestinales serias.

Discusión

El conjunto de los AINE es uno de los grupos farmacológicos de mayor consumo en España, y de hecho durante 2000 ocupó el séptimo puesto en la

TABLA 4. Análisis de sensibilidad modificando las variables con mayor incertidumbre y/o mayor influencia en el resultado final

Variables	Celecoxib Coc C/E	AINE Coc C/E	Coc C/E increm.
Precio bajo de omeprazol	282 (46.958)	233,5 (38.851)	10.368 (1.724.893)
Precio alto de omeprazol	291 (48.350)	312 (51.886)	-4.522 (-752.340)
Valor bajo precio AINE	286 (47.550)	228 (37.867)	12.384 (2.060.213)
Valor elevado precio AINE	286 (47.550)	328 (54.646)	-9.075 (-1.509.787)
Aparición eventos adversos gastrointestinales al mes del inicio del tratamiento	280 (46.624)	253 (42.159)	5.710 (950.000)
Aparición eventos adversos gastrointestinales a los 3 meses del inicio	297 (49.370)	272 (45.218)	5.310 (883.404)
Precio bajo AINE + omeprazol	286 (47.550)	199 (33.046)	18.550 (3.085.957)
Precio alto AINE + omeprazol	286 (47.550)	335 (55.749)	-10.486 (-1.744.468)
58% de los pacientes con AINE reciben gastroprotección	286 (47.550)	275 (45.748)	2.305 (383.404)
31% de los pacientes con AINE toman gastroprotección	286 (47.550)	245 (40.793)	8.642 (1.437.659)
Inclusión de población con riesgo que duplica la incidencia de complicaciones gastrointestinales al asociar un AINE	286 (47.550)	289 (48.056)	-647 (-107.659)
Inclusión de población con riesgo que triplica la incidencia de complicaciones gastrointestinales al asociar un AINE	286 (47.550)	317 (52.798)	-6712 (-1.116.560)

Coc C/E: cociente coste/efectividad medio, incluyendo el coste en euros y pesetas. Coc C/E increm: cociente coste/efectividad incremental, contabilizando el coste en euros y pesetas. AINE: antiinflamatorio no esteroide.

clasificación de los medicamentos de mayor consumo, con un crecimiento del 8,5% sobre el año anterior (IMS, datos de 2000).

A pesar de su excelente acción antiinflamatoria y analgésica, su uso puede producir distintas reacciones adversas, y entre las más importantes (por su frecuencia y gravedad) se encuentran las que acontecen en el tracto gastrointestinal²⁷. Así, se sabe que entre el 15 y el 30% de los pacientes que consumen algún AINE presentarán alteraciones gastrointestinales, en algunos casos equimosis o erosiones, y en otras úlceras²⁸. De todas éstas, entre el 1-4% desarrollarán complicaciones graves (hemorragias, perforaciones, obstrucciones) que necesitarán ser tratadas en el hospital²⁹. Además, está bien demostrado que el riesgo de que esto ocurra está incrementado en los sujetos mayores de 60 años, en aquellos que tienen antecedentes de ulcus péptico y/o complicaciones gastrointestinales, y en los que toman concomitantemente corticoides y anticoagulantes orales³⁰.

Teniendo en cuenta esta elevada incidencia de efectos adversos, el uso de los AINE generará un consumo importante de recursos adicionales, derivados básicamente del empleo de gastroprotectores para su prevención, del coste extra de las pruebas complementarias y de los análisis realizados para su diagnóstico, de los episodios de hospitalización y operaciones quirúrgicas necesarias para su tratamiento, y de las visitas adicionales al médico general y/o especialista para su ulterior control y seguimiento^{31,32}.

Celecoxib es un nuevo medicamento con propiedades antiinflamatorias y analgésicas, que pertenece a una nueva clase terapéutica, los inhibidores específicos de la COX-2. Dado que, a concentraciones terapéuticas no afecta para nada a la COX-1, su perfil de seguridad y tolerabilidad es mucho mejor que los AINE convencionales³³. Por otra parte, y dado que la incidencia de efectos adversos gastrointestinales con este nuevo producto es significativamente más baja, en diferentes estudios se ha demostrado que la administración de celecoxib a pacientes con OA supondrá una medida coste-efectiva cuando se compara con los AINE clásicos, derivado, fundamentalmente, de no tener que asociar gastroprotectores y de la menor incidencia de episodios de hospitalización³⁴⁻³⁷.

Los hallazgos de este análisis de coste-efectividad van en la misma dirección que los resultados de estos estudios realizados en otros entornos, y sugieren que el uso rutinario de celecoxib en el tratamiento de la OA será una intervención eficiente, al suponer un coste extra razonable por cada caso de complicación gastrointestinal grave evitado en estos pacientes. Aunque no existe en nuestro país un consenso sobre el valor umbral del coste incremental que debería ser considerado como eficiente por ganar una unidad extra de efectividad con una

nueva alternativa (por encima del que se consideraría que una alternativa no es coste-efectiva y por debajo del que sería altamente eficiente), el valor encontrado en nuestro estudio por evitar la aparición de una complicación gastrointestinal grave es sensiblemente más bajo que el necesario para tratar afecciones corrientes en nuestro entorno³⁸⁻⁴³.

Es necesario tener en cuenta que en este análisis no se han evaluado los posibles costes directos no médicos (que afectan básicamente a familiares y amigos), y éstos probablemente hubieran sido más elevados en el grupo de los AINE (al presentar una mayor tasa de efectos adversos gastrointestinales), ni los posibles costes indirectos, derivados de la pérdida de horas/días de productividad laboral tras la aparición de estos efectos adversos (ya que un porcentaje de pacientes con OA estará aún en vida laboral activa), los cuales probablemente también hubiesen sido más elevados con el grupo de los AINE. La inclusión de estos costes al modelo, hubiera supuesto, probablemente, que la relación coste/efectividad derivada del uso de celecoxib hubiera sido mucho más favorable.

Por otra parte, los pacientes en tratamiento con celecoxib desarrollarán una mejor calidad de vida asociada a la salud, derivada de una menor incidencia de complicaciones gastrointestinales graves y de evitar ingresos hospitalarios. El incremento en la calidad de vida es una ventaja adicional cada vez más valorada por los pacientes y otros agentes decisores⁴⁴.

Además, es necesario no olvidar que entre los pacientes que desarrollan una complicación gastrointestinal grave, la mortalidad oscila entre un 7 y un 15% (acorde con la mayoría de las publicaciones al respecto)⁴⁵⁻⁴⁸, e incluso más alta, cercana al 40%⁴⁹. Por tanto, cualquier nueva alternativa que sea capaz de disminuir las complicaciones gastrointestinales graves será una medida terapéutica altamente coste-efectiva, ya que ayudará a reducir la mortalidad de estos pacientes.

En este modelo los datos incluidos se han obtenido, mayoritariamente del estudio CLASS¹⁴ (tabla 1), y en este ensayo la edad media de los pacientes fue de 60 años (cerca del 40% mayor de 65 años). Un 10% de los pacientes presentaba antecedentes de úlceras y/o complicaciones gástricas, y alrededor del 30% de los pacientes tomaba corticoides y/o anticoagulantes orales. Por tanto, se trataba de un grupo poblacional de moderado riesgo a la hora de desarrollar complicaciones gastrointestinales graves, y a este grupo de población es al que se puede inferir nuestros resultados. Como se demuestra en el análisis de sensibilidad, si se incluyesen en el modelo grupos de población con riesgos más elevados de producir complicaciones gastrointestinales graves, la eficiencia de celecoxib sería cada vez más elevada comparada con el uso de AINE tradicionales. Así, si se incorporasen grupos

de población con el doble y triple riesgo de presentar complicaciones gastrointestinales graves al tomar un AINE, el empleo de celecoxib ahorraría recursos al sistema, 647 euros (107.659 pesetas) y 6.712 euros (1.116.560 pesetas) por paciente, respectivamente, lo que corrobora que el uso rutinario de celecoxib es más eficiente cuanto mayor es el riesgo de sufrir complicaciones gastrointestinales graves.

Dado que este análisis está basado en un modelo farmacoeconómico (y éste no deja de ser una representación teórica, aunque lo más fiel y real posible de cuál será el comportamiento del medicamento una vez que se utilice en la práctica médica cotidiana), se han incluido sistemáticamente las asunciones más conservadoras. Por otra parte, es necesario reseñar algunas limitaciones del estudio, como la extrapolación de datos de poblaciones de otros países a nuestro entorno sanitario; el desconocimiento de la probabilidad de que aparezcan efectos adversos gastrointestinales en los pacientes que tomen antiagregantes plaquetarios (en especial el ácido acetilsalicílico) junto con los AINE y/o celecoxib; la ausencia de evidencia real y contrastada sobre la prevención en el desarrollo de complicaciones gastrointestinales graves de los inhibidores de la bomba de protones, cuando se administran conjuntamente con los AINE; así como el desconocimiento del comportamiento de celecoxib en poblaciones de riesgo elevado en cuanto a la aparición de efectos adversos gastrointestinales graves, y el hecho de no disponer de datos con celecoxib en períodos de seguimiento más largos.

Conclusiones

Teniendo en cuenta la alta prevalencia de las enfermedades osteoarticulares en España y la alta tasa de prescripción de AINE para su tratamiento sintomático, el empleo de celecoxib en estas enfermedades supondrá una intervención coste-efectiva, ya que producirá una mejoría importante en los resultados clínicos finales, al evitar la aparición de complicaciones gastrointestinales graves, con un coste razonable y moderado. A medida que se administre a población con mayor riesgo, su empleo presentará una mejor relación coste/efectividad, y puede llegar a ahorrar recursos en poblaciones con riesgos elevados de desarrollar complicaciones gastrointestinales graves.

A partir de las limitaciones inherentes a la metodología empleada en este estudio, será necesario realizar estudios prospectivos con un diseño naturalístico y pragmático (que reflejen fielmente el uso del medicamento en la clínica asistencial diaria), que ayudarán a validar los resultados de este análisis, a contrastar la mayor eficiencia de celecoxib frente a los AINE convencionales y a demostrar que es una alternativa terapéutica altamente coste/efectiva en

el tratamiento de la artrosis, al ser capaz de evitar la aparición de complicaciones gastrointestinales graves a un coste razonable y por debajo del que genera el tratamiento de otras muchas patologías en España.

Bibliografía

1. Batle-Gualde E, Jovani Casano V, Ivorra Cortés J, Pascual Gómez E. Las enfermedades del aparato locomotor en España. Magnitud y recursos humanos especializados. *Rev Esp Reumatol* 1998;25:91-105.
2. Rothfuss J, Mau W, Zeidler H. Socioeconomic evaluation of rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a literature review. *Semin Arthritis Rheum* 1997;26:771-9.
3. Fernández-Hermida L, Candelas G, Blanco M, Bañares A, Jover JA. Estimación de costes de incapacidad temporal de origen musculoesquelético en un área asistencial de Madrid. *Rev Esp Reumatol* 1999;26:382-6.
4. Zeidler H. Epidemiology and economics of NSAIDs-induced gastropathy. *Scand J Rheumatol* 1992;21(Suppl 2):3-8.
5. Lanas A, Arroyo MT. Patogenia y profilaxis de la gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos. *Revis Gastroenterol* 1998;1:155-72.
6. Burrull M, Madridejos R, Gregori A, Busquets. E. Antiinflamatorios no esteroides y protección gastrointestinal: ¿prescripción adecuada en atención primaria? *Aten Primaria* 1996; 18:507-10.
7. Erviti J. Estudio multicéntrico prescripción-indicación de antiácidos y antiulcerosos en atención primaria. *Aten Primaria* 1999;24:134-9.
8. Sánchez-González AD, Danta C, Alés E, González-Silgado D, Ruiz JC, Martín-Pérez F, et al. Análisis de prescripción de antiulcerosos en un centro de salud rural. *Salud Rural* 2000; 17:57-65.
9. Wolfe M, Lichtenstein D, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;3 40:1888-99.
10. De Pouvourville G. The iatrogenic cost of non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. *Br J Rheumatol* 1995;34(Suppl 1):19-24.
11. Clemett D, Goa KL. Celecoxib: a review of its use in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and acute pain. *Drugs* 2000;59: 957-80.
12. Bensen WG, Zhao SZ, Burke TA, Zabinski RA, Makuch RW, Maurath CJ, et al. Upper gastrointestinal tolerability of Celecoxib, a COX-2 specific inhibitor, compared to naproxen and placebo. *J Rheumatol* 2000;27:1876-83.
13. Goldstein JL, Silverstein FE, Agrawal NM, Hubbard RC, Kaiser J, Maurath CJ, et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with Celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1681-90.
14. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with Celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLAS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-55.
15. Greene JM, Winickoff RN. Cost conscious prescribing of non-steroidal antiinflammatory drugs for adults with arthritis: a review and suggestions. *Arch Intern Med* 1992;152: 1995-2002.
16. Cullen D, Bardhan KD, Eisner M, Koguts DG, Peacock RA, Thomson JM, et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:135-40.
17. Ehsanullah RS, Page MC, Tildesley G, Wood JR. Prevention of gastroduodenal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of ranitidine. *BMJ* 1988; 297:1017-21.

18. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, Walker DG, Bartram A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:727-34.
19. Silverstein FE, Graham DY, Senoir JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, et al. Misoprostol reduces serious gastro-intestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1995;123:241-9.
20. García Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:769-72.
21. MacDonald TM, Morant SV, Robinson GC, Shield MJ, McGilchrist MM, Murray FE, et al. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *BMJ* 1997;315:1333-7.
22. Davis R, Yarker YE, Goa KL. Diclofenac/misoprostol. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in painful inflammatory conditions. *Drugs Aging* 1995;7:372-93.
23. Base de datos de costes sanitarios. Barcelona: Soikos, 2000.
24. Lanas A. Impacto económico de los efectos secundarios gastrointestinales asociados a antiinflamatorios no esteroides en el Servicio Nacional de Salud. *Med Clin (Barc)* 2000;114 (Supl 3):46-53.
25. Morón A, García M, Vargas E, Cabrera L, Soto J, Rejas J. Costes hospitalarios secundarios al manejo de las complicaciones gastro-intestinales severas en pacientes tomadores de antiinflamatorios no esteroideos. *Farm Hosp (Madrid)* 2001;25:135-8.
26. Agro KE, Bradley CA, Mittmann N, Iskedjian M, Ilersich AL, Einerson TR. Sensitivity analysis in health economic and pharmacoeconomic studies. *Pharmacoeconomics* 1997;11:75-88.
27. Lichtenstein DR, Syngal S, Wolfe MM. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract: the double edged sword. *Arthritis Rheum* 1995;38:5-18.
28. Hudson N, Everett S, Hawkey CJ. Interobserver variation in assessment of gastroduodenal lesions associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 1994;35:1030-2.
29. Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding perforation. An overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000;160:2093-9.
30. Rodríguez Lozano C. Factores de riesgo de la gastropatía por AINE. *Rev Esp Reumatol* 2000;27:9-14.
31. Bloom BS. Direct medical costs of disease and gastrointestinal side effects during treatment for arthritis. *Am J Med* 1988;84 (Suppl 2A):20-4.
32. MacDonald TM. Epidemiology and pharmacoeconomic implications of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal toxicity. *Rheumatology* 2000;39(Suppl 2):13-20.
33. Boyce EG, Breen GA. Celecoxib: a COX-2 inhibitor for the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Formulary* 1999;34:405-17.
34. Svarvar P, Aly A. Use of ACCESS model to predict the health economic impact of Celecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis in Norway. *Rheumatology* 2000;39 (Suppl 2):43-51.
35. Chancellor JM, Hunsche E, De Cruz E, Sarasin FP. Economic evaluation of Celecoxib – A new cyclo-oxygenase 2 specific inhibitor in Switzerland. *Pharmacoeconomics* 2001;19(Suppl 1):59-75.
36. Rau Yun H, Corzilius M, Yoom Kim S. Cost-effectiveness analysis of NSAIDs vs COX-2 specific inhibitors and NSAIDs with co-treatments to prevent G-I toxicity in the treatment of RA. *Arthritis Rheum* 2000;43(9 Suppl):S145.
37. Kristiansen IS, Kvien T. Cost-effectiveness of replacing diclofenac 75 mg BID by Celecoxib 200 mg BID in patient with rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 2000;43(9 Suppl):S146.
38. Rodríguez-Carmona A, Pérez Fontán M, Valdés Cañedo F. Estudio comparativo de costes de las diferentes modalidades de diálisis. *Nefrología* 1996;16:539-48.
39. Cabases Hita JM. ¿Cuánto nos cuesta el sida? *Med Clin (Barc)* 1995;104:573-5.
40. Boada M, Peña-Casanova J, Bermejo F, Guillén F, Hart WM, Espinosa C, et al. Coste de los recursos sanitarios de los pacientes en régimen ambulatorio diagnosticados de enfermedad de Alzheimer en España. *Med Clin (Barc)* 1999;113:690-5.
41. Juliá A, Bueno J, Gadea N, Massuet LL, Del Baño C. Estudio económico del coste del autotrasplante de precursores hematopoyéticos de sangre periférica comparado con el de médula ósea. *Med Clin (Barc)* 1995;105:131-5.
42. Espinàs JA, Boland A, Borràs JM, Alonso C, Esperalba J. Aproximación al coste hospitalario del tratamiento del cáncer de mama en Cataluña. *Oncología* 1998;21:9-16.
43. Cano Maillo T, Gálvez Zaloña R. Aproximación al coste del trasplante hepático en el Hospital Ramón y Cajal. *Rev Esp Trasp* 1996;7:1-7.
44. Higginson IJ, Carr AJ. Using quality of life measures in the clinical setting. *BMJ* 2001;322:1297-300.
45. Fenn GC. Review article: controversies in NSAID-induced gastroduodenal damage-do they matter? *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:15-26.
46. Fries JF. NSAID gastropathy: the second most deadly rheumatic disease? Epidemiology and risk appraisal. *J Rheumatol* 1991;(Suppl 28):186-96.
47. Singh G, Rosen RD. NSAID induced gastrointestinal complications. The ARAMIS perspective-1997. *Arthritis, rheumatism, and aging medical information system. J Rheumatol* 1998;51:8-16.
48. Vrreburg EM, De Bruijne HW, Snel P, Bartelsman JW, Rauws EA, Tytgat GN. Previous use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and anticoagulants: the influence on clinical outcome of bleeding gastroduodenal ulcers. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:41-4.
49. Langman MJS. Ulcer complications associated with anti-inflammatory drug use. What is the extent of the disease burden? *Pharmacoep Drug Safety* 2001;10:13-9.