

Análisis farmacoeconómico del tratamiento de la artritis reumatoide resistente a metotrexato con las combinaciones de leflunomida-metotrexato o infliximab-metotrexato

C. Rubio-Terrés^a, F.I. Romero^a, A. Burrell^b y A. Domínguez-Gil^c

^aDepartamento Científico. Aventis Pharma, S.A. Madrid. ^bHealth Economics & Research of Outcomes. Aventis Pharma. Bridgewater. EE.UU. ^cServicio de Farmacia. Hospital Universitario de Salamanca. España.

Objetivo: Comparar la eficiencia de leflunomida-metotrexato o infliximab-metotrexato en pacientes con artritis reumatoide resistente a metotrexato.

Métodos: Modelo farmacoeconómico de minimización de costes que comparó los tratamientos, administrados con las dosis y pautas recomendadas, durante un período de 12 meses. La utilización de recursos y los costes unitarios se estimaron a partir de fuentes españolas. Se hicieron análisis de sensibilidad simples univariantes del caso básico.

Resultados: Según dos ensayos clínicos disponibles, aleatorizados y controlados con placebo, las tasas de respuesta ACR20 y ACR50 (respuesta del 20 y el 50% según el criterio del American College of Rheumatology), a los 6 meses, de los pacientes con artritis reumatoide refractaria al tratamiento con metotrexato en monoterapia fueron del 46,2 y el 25,4%, respectivamente, con leflunomida-metotrexato, y del 50,0 y el 27,0%, respectivamente, con infliximab-metotrexato (2p = 0,57 y 2p = 0,82). El coste por paciente de un tratamiento anual con leflunomida-metotrexato o con infliximab-metotrexato se estima en 2.823 y 11.489 €, respectivamente (coste incremental de 8.666 €). El análisis de sensibilidad confirmó la consistencia del caso básico, con costes incrementales de infliximab-metotrexato entre 7.500 y 9.500 €. Para que los costes de las alternativas por paciente se igualaran, el coste de adquisición de infliximab por envase debería bajar desde los 637,59 € actuales hasta un coste hipotético de 33,10 €.

Conclusiones: El coste por paciente de 12 meses de tratamiento es mayor con la combinación de infliximab-metotrexato que con la combinación de leflunomida-metotrexato, debido al mayor coste

de adquisición de infliximab. Además, según estudios recientes, la combinación leflunomida-metotrexato demuestra que en pacientes con artritis reumatoide resistente a la monoterapia con metotrexato las tasas de respuesta clínica son similares a las observadas con infliximab-metotrexato.

Palabras clave: Artritis reumatoide. Costes. Leflunomida. Infliximab. Metotrexato.

Pharmacoeconomic analysis of treatment of methotrexate-resistant rheumatoid arthritis with combinations of leflunomide-methotrexate or infliximab-methotrexate

Objective: To compare the efficiency of leflunomide-methotrexate and infliximab-methotrexate in patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis.

Methods: A cost-minimization pharmacoeconomic model that compared treatments administered at the recommended doses and regimens during a twelve-month period was used. Resource use and unit costs were estimated from Spanish sources. Simple univariate sensitivity analyses were performed of the base case.

Results: In the two randomized, placebo-controlled clinical trials available, the ACR20 and ACR50 response rates (20% and 50% according to American College of Rheumatology criteria) at six months in patients with rheumatoid arthritis resistant to methotrexate monotherapy were 46.2% and 25.4%, respectively, with leflunomide-methotrexate and 50.0% and 27.0%, respectively, with infliximab-methotrexate was 2,823 € versus 11,489 €, respectively (an incremental cost of 8,666 €). The sensitivity analysis confirmed the robustness of the base case, with incremental costs of infliximab-methotrexate ranging from 7,500 to 9,500 €. To equalize the costs per patient of these alternatives, the cost of acquisition of a package of infliximab would have to decrease from the present 637.59 € to a hypothetical cost of 33.10 €.

Correspondencia: C. Rubio-Terrés.
Aventis Pharma, SA.
Martínez Villergas, 52. 28027 Madrid. España.

Manuscrito recibido el 17-05-2002 y aceptado el 27-11-2002.

Conclusions: The cost per patient of twelve months of treatment with the infliximab-methotrexate combination is greater than that of the leflunomide-methotrexate combination, due to the higher acquisition cost of infliximab. Furthermore, according to recent studies, in patients with rheumatoid arthritis resistant to methotrexate monotherapy, the leflunomide-methotrexate combination shows similar clinical response rates to those observed with infliximab-methotrexate.

Key words: Rheumatoid arthritis. Costs. Leflunomide. Infliximab. Methotrexate.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) tiene una prevalencia en la población española (según los resultados del estudio EPISER 2000) del 0,5% (IC del 95%, 0,2-0,8) y un considerable impacto sobre la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes afectados¹. El coste anual de la artritis reumatoide en España se ha estimado en 1.262 millones de € (210.000 millones de pesetas)². Esta cifra indica el importante consumo de recursos sanitarios que genera la enfermedad³ y podría verse incrementada con la incorporación de nuevos fármacos, principalmente de biotecnología, que tienen un alto coste de adquisición. Este hecho, así como la creciente preocupación por la contención del gasto sanitario, justifica la realización de análisis farmacoeconómicos que evalúen la eficiencia de los diferentes tratamientos de la AR⁴.

Los objetivos finales del tratamiento de la AR deben ser la prevención o el control del daño articular, preservar la capacidad funcional y la disminución del dolor. Una actividad persistente de la enfermedad, las exacerbaciones repetitivas o la aparición de toxicidades asociadas al tratamiento farmacológico pueden aconsejar un cambio del tratamiento. Un elevado porcentaje de pacientes no responde adecuadamente a la monoterapia, por lo que, para alcanzar un control satisfactorio de la enfermedad, frecuentemente se utilizan tratamientos combinados con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME)⁵. Metotrexato (MTX) en monoterapia o en combinación es uno de los fármacos más utilizado en pacientes con enfermedad muy activa o con factores de mal pronóstico.

Recientemente se ha comercializado en España leflunomida (LEF), un nuevo inmunomodulador y FAME, indicado en el tratamiento de la AR activa⁶. También se ha demostrado el beneficio de LEF en combinación con MTX en pacientes con respuesta insuficiente a éste⁷⁻⁹. Infliximab (INF) es un anticuerpo monoclonal que inhibe la actividad del fac-

tor de necrosis tumoral (TNF)¹⁰, indicado, en combinación con MTX, en la reducción de los signos y síntomas de la AR en los pacientes que respondieron inadecuadamente a los FAME, incluido el MTX en monoterapia^{10,11}.

En 2001 se publicó un análisis farmacoeconómico español en el que se compararon la monoterapia con LEF y la combinación de INF y MTX (INF+MTX), confirmando mayores costes de la enfermedad con esta última¹². Actualmente se dispone de un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, de la combinación de LEF y MTX (LEF+MTX)¹³.

En el presente estudio se estimó la eficiencia (la eficacia en relación con los costes) del tratamiento en segunda línea de la AR con LEF+MTX o INF+MTX en pacientes en los que fracasó el tratamiento previo con MTX solo.

Método

Modelo farmacoeconómico

El estudio consistió en un modelo farmacoeconómico, entendido éste como un esquema teórico que permite hacer simulaciones de procesos sanitarios complejos relacionados con medicamentos y que es construido, siguiendo un protocolo previamente establecido, mediante estimaciones obtenidas a partir de los datos disponibles o publicados de eficacia, toxicidad y costes de las alternativas comparadas¹⁴. Se utilizó un árbol de decisiones de la AR empleado en otros estudios previamente publicados^{15,16} (fig. 1).

Estimación de la eficacia y la toxicidad

No se dispone de ensayos clínicos que comparen directamente ambos tratamientos, por lo que se utilizaron los resultados de dos ensayos aleatorizados, controlados con placebo, con 6 meses de tratamiento^{13,17}.

La eficacia de los tratamientos se valoró mediante el criterio de respuesta ACR20 del American College of Rheumatology (ACR), según el cual se considera que un paciente con AR responde significativamente a un tratamiento cuando mejora al menos un 20% en el recuento de las articulaciones dolorosas e inflamadas y, en el mismo porcentaje, como mínimo en 3 de los 5 parámetros restantes (dolor evaluado por el paciente, evaluación global de la enfermedad efectuada de forma independiente por el paciente y por el médico, función física percibida por el paciente y, por último, los reactantes de la fase aguda: velocidad de sedimentación o proteína C reactiva)¹⁸⁻²⁰. Se decidió valorar, en el caso básico del estudio, la eficacia mediante el criterio de respuesta ACR20 y no mediante ACR50 o ACR70 (50 y 70% de mejoría, respectivamente) por dos motivos: porque el criterio ACR20 se considera el es-

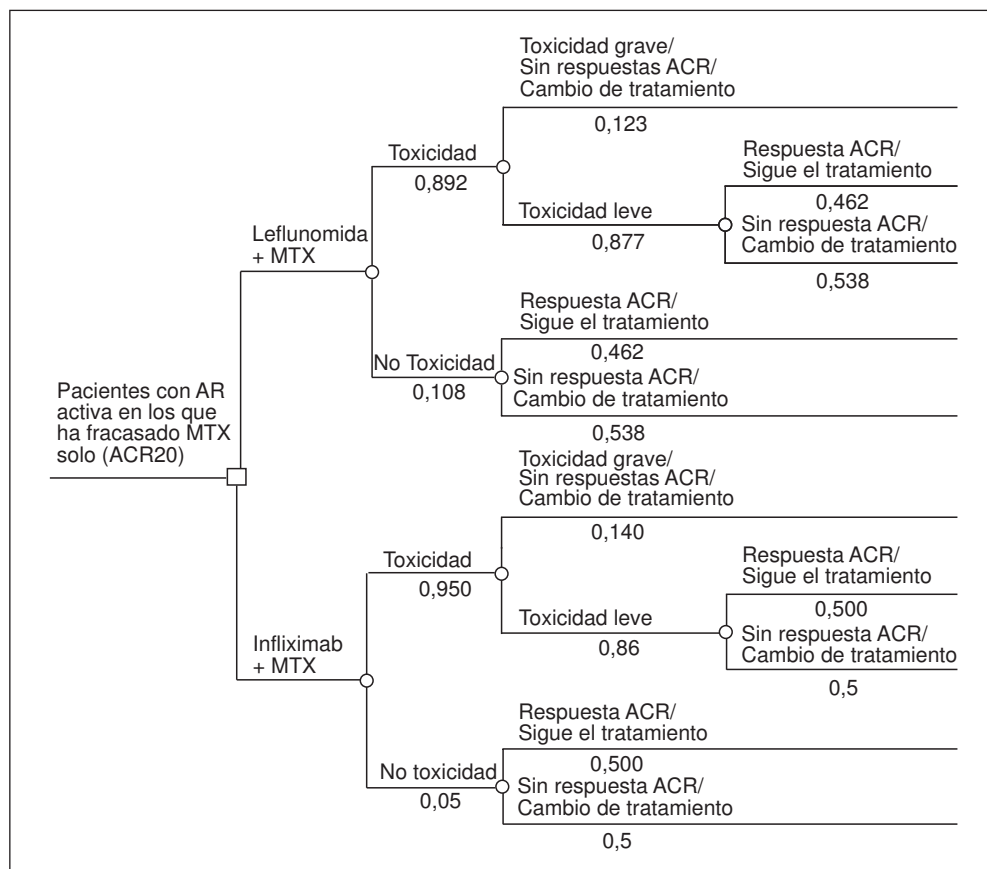


Figura 1. Árbol de decisiones de pacientes con artritis reumatoide activa resistente a metotrexato (MTX), tratada con leflunomida-metotrexato o infliximab-metotrexato. Respuesta ACR: respuesta clínica según los criterios ACR20 del American College of Rheumatology.

tándar en los ensayos clínicos de eficacia¹⁹, y debido a la dificultad de encontrar diferencias estadísticamente significativas con los criterios ACR50 y ACR70, por precisar mayores poderes estadísticos²⁰. También se valoraron los acontecimientos adversos (AA) de los dos tratamientos comparados, con el objetivo de establecer los costes originados por ese concepto en cada caso (tabla 1).

El análisis de la eficacia y la toxicidad se hizo por intención de tratar (es decir, dividiendo los episodios entre todos los pacientes incluidos inicialmente en los estudios) a los 6 meses de tratamiento.

Tipo de análisis

De acuerdo con las respuestas ACR20 obtenidas con LEF+MTX e INF+MTX, del 46,2 y el 50,0% respectivamente ($2p = 0,57$), en un hipotético ensayo clínico que comparase directamente ambos tratamientos se necesitarían miles de pacientes para poder demostrar pequeñas diferencias de eficacia. Dado que no se dispone de tales resultados, se asumió que no existen diferencias demostradas en la eficacia clínica (tabla 1), por lo que se hizo un análisis de los costes de las alternativas comparadas, según el modelo farmacoeconómico del análisis de minimización de costes (AMC). Éste se llevó

a cabo siguiendo las directrices generales para la realización de análisis farmacoeconómicos en España²¹, así como las directrices particulares para los AMC publicadas por la Oficina Canadiense de Coordinación de la Evaluación de las Tecnologías Sanitarias²² y la Universidad de Butler (Indianápolis, EE.UU.)²³.

Finalmente, para construir el modelo se tuvo en cuenta algunos de los análisis de los costes del tratamiento de la AR previamente publicados^{15,16}, así como una revisión de LEF del Instituto Wessex del Reino Unido²⁴.

Perspectiva del estudio

En España, LEF, INF y MTX comprimidos son especialidades farmacéuticas que se dispensan con receta médica y son reembolsables por la Seguridad Social. Siguiendo las recomendaciones españolas para la realización de análisis farmacoeconómicos, el presente estudio se hizo desde la perspectiva de la sociedad²¹.

Horizonte temporal del estudio

El ensayo clínico con LEF+MTX tuvo dos períodos diferenciados a lo largo de 12 meses: en el primer

TABLA 1. Eficacia y tolerancia del tratamiento de la artritis reumatoide con las combinaciones de leflunomida y metotrexato (LEF+MTX) o infliximab y metotrexato (INF+MTX) durante 6 meses

Ítem	LEF+MTX ^a	N	INF-MTX ^b	N	2p
Dosis de LEF o INF					
De ataque (mg) ^a	100	130	—	86	—
De mantenimiento (mg) ^a	10-20		195		
Dosis de MTX (mg) ^a	16,7		15		
HAQ inicial media	1,6 ± 0,62	130	1,8	86	—
Años de duración de la AR	10,5 ± 8,35		8,4		
Dosis media previa de MTX (mg) ^a	16,8 ± 2,7		15		
Factor reumatoide positivo (% pacientes)	78,6		84,0		
Respuesta ACR20 ^b	46,2	130	50,0	86	0,5796
Respuesta ACR50 ^b	25,4	130	27,0	86	0,8234
Acontecimientos adversos ^{a,b}		130		86	
Aparato digestivo					
Diarrea	25	33	8	7	0,0014
Náuseas	16	21	16	14	0,9805
Gastroenteritis	8	10	—	—	—
Dispepsia	6	8	6	5	0,9181
Cuerpo completo					
Infección inespecífica	11	14	53	47	< 0,0001
Lesión accidental	6	8	—	—	—
Dolor abdominal	6	8	—	—	—
Fatiga	—	—	17	15	—
Dolor de espalda	—	—	8	7	—
Artralgia	—	—	7	6	—
Aparato respiratorio					
Infecciones del tracto superior	22	29	33	29	0,0639
Sinusitis	5	6	11	10	0,0541
Rinitis	—	—	8	7	—
Tos	—	—	9	8	—
Faringitis	—	—	6	5	—
Sistema nervioso					
Cefalea	10	13	25	22	0,0023
Mareos	8	10	9	8	0,6751
Dermatológicas					
Erupción cutánea	8	10	6	5	0,5950
Alopecia	6	8	—	—	—
Aparato urogenital					
Infecciones urinarias	5	6	—	—	—
Aparato cardiovascular					
Hipertensión	6	8	6	5	0,9181

ACR: American College of Rheumatology; AR: artritis reumatoide; HAQ: Health Assessment Questionnaire. ^amg/día para LEF (dosis de ataque: 2 días), mg/semana para INF y MTX. ^bPorcentaje de pacientes, por intención de tratar en la evaluación a los 6 meses (N = número total de pacientes aleatorizados). ^cAcontecimientos adversos observados en ≥ 5% de los pacientes (N = número de pacientes que tuvieron el episodio adverso). La duración del tratamiento con INF+MTX fue de 30 semanas.

semestre fue un estudio aleatorizado y controlado en el que se compararon LEF+MTX con placebo+MTX; en el segundo semestre fue un estudio abierto en el que los pacientes de uno y otro grupo pudieron seguir un tratamiento con LEF+MTX^{13,25}. Sin embargo, el estudio ATTRACT^{17,26}, realizado con INF+MTX, fue controlado durante los 12 meses de su duración. Debido a esta diferencia en los diseños de los ensayos clínicos, a efectos del modelo, la comparación de la eficacia y la toxicidad se limitó a un período de 6 meses^{13,17,25}, haciéndose una estimación de los costes para un tratamiento anual. En consecuencia, no fue necesario aplicar ningún descuento a los costes o beneficios futuros, ya que la comparación no superó el año de tratamiento.

Estimación de los costes

La estimación de los costes de una enfermedad tratada con un determinado fármaco se hace mediante la identificación y la cuantificación de los recursos sanitarios que conlleva y asignando a los recursos unos determinados costes unitarios. De este modo, se estimaron los costes medios para un paciente tipo con AR activa que recibiera un tratamiento con LEF+MTX o INF+MTX. Los costes de los recursos sanitarios utilizados en el modelo se presentan en euros (€) del año 2001.

Recursos sanitarios. En primer lugar, se valoraron los costes del primer semestre, por los siguientes conceptos: adquisición del fármaco en origen, ma-

TABLA 2. Costes unitarios utilizados en el análisis farmacoeconómico comparativo de leflunomida+metotrexato e infliximab+metotrexato en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide activa resistente a metotrexato

Recurso (n.º, tipo)	Coste unitario (euros)	Referencia
Leflunomida (30 comprimidos de 10 mg)*	83,20	27
Leflunomida (30 comprimidos de 20 mg)*	97,89	27
Leflunomida (3 comprimidos de 100 mg)*	36,72	27
Infliximab (1 inyectable i.v. de 100 mg)*	637,59	27
Metotrexato (50 tabletas de 2,5 mg)*	3,57	27
Suero cloruro sódico 0,9% (20 envases de 250 ml)*	23,13	11
Agua estéril (100 viales de 10 ml)*	21,66	11
Primera consulta externa de reumatología (1)	62,00	29
Siguiente consulta externa de reumatología (1)	31,00	29
Consultas de reumatología en atención primaria (1)	22,00	29
Coste de una hora de estancia en el hospital de día (1 h)	5,90	29
Coste/min de una enfermera (1 min)	0,72	29
Coste/min de un médico (1 min)	1,00	29
Radiografía de tórax (1)	18,00	29
Hemograma completo, con diferencial (1)	11,00	29
Tasa de sedimentación eritrocitaria (1)	1,92	29
Determinación de proteína C reactiva (1)	5,00	29
Perfil bioquímico (1)	14,00	29
Factor reumatoide (1)	8,00	29
Determinación de AST/ALT (1)	2,00	29
Valores de creatinina en suero (1)	2,00	29
Cultivo de orina (1)	14,00	29
Hemocultivo (1)	17,00	29

*Precio de venta al público + 4% de IVA.

terial fungible y tiempo del personal de enfermería necesario para la administración del medicamento, estancias hospitalarias y consultas, así como los costes del tiempo dedicado por los facultativos y los debidos a la necesidad de monitorización y pruebas de laboratorio. Finalmente, se valoraron los costes debidos a las reacciones adversas ocasionadas con los diferentes tratamientos y los costes indirectos (por pérdidas de jornadas laborales) estimados según el método del capital humano¹². Los costes originados en el segundo semestre de tratamiento se estimaron asumiendo que en los pacientes con fracaso terapéutico en el primer semestre (debido a la ausencia de respuesta ACR o a la aparición de AA graves que obligaran a interrumpir el tratamiento) se cambiaría el tratamiento, mientras que los pacientes con respuesta ACR seguirían con el mismo tratamiento durante el segundo período. Este supuesto fue conservador para el tratamiento LEF+MTX, dado el alto coste de adquisición del tratamiento INF+MTX.

Las pautas de dosificación de los tratamientos se determinaron a partir de las recomendadas en las fichas técnicas de las especialidades farmacéuticas^{6,10,27}, aunque ajustadas con las dosis medias utilizadas en los ensayos clínicos (tabla 1). La utilización de los demás recursos sanitarios se estimó a partir de las recomendaciones de las fichas técnicas^{6,10,27} y de estudios anteriormente publicados^{12,28-33}.

Para desagregar los costes de enfermería, pruebas de laboratorio y radiodiagnóstico, éstos se excluyeron

del coste hotelero de la estancia hospitalaria, con el fin de evitar en lo posible el doble recuento de gastos. Como tales costes hoteleros solamente se consideraron los gastos por personal no sanitario, mantenimiento, suministros y otros (p. ej., los de amortización del edificio del hospital), estimándose éstos en un 75% del coste de la estancia en el hospital de día³⁴. Se contabilizaron aparte los costes médicos propiamente dichos, los generados por el personal facultativo y por la adquisición de productos farmacéuticos.

Los costes de la aguja y el filtro para la infusión intravenosa de INF, así como los debidos a su conservación y almacenamiento (en refrigeración), no se tuvieron en cuenta por ser, respectivamente, despreciables y difíciles de estimar²⁸.

La estimación del coste de los AA se hizo mediante probabilidades obtenidas a partir de los ensayos clínicos^{13,17}. La mayoría (diarrea, náuseas, gastroenteritis, dispepsia, dolor abdominal, fatiga, dolor de espalda, artralgia, rinitis, faringitis, cefalea, mareos, erupción cutánea, alopecia, hipertensión arterial, y aumento de la concentración de enzimas hepáticas) sería leve, su tratamiento conllevaría costes insignificantes por cada paciente tratado (analgésicos, antihistamínicos o antieméticos administrados durante períodos breves) o consistiría simplemente en la interrupción del tratamiento³⁵. No obstante, estos pequeños costes se contabilizaron, al igual que los debidos al tratamiento de las infecciones respiratorias y urinarias. A este respecto, se estimó que una infección respiratoria conllevaría la realización de

una radiografía de tórax, un hemocultivo, dos consultas en atención primaria y un tratamiento ambulatorio con 1 g de amoxicilina, cada 8 h, durante 10 días³⁶. Asimismo, se estimó que una infección urinaria requeriría realizar un cultivo de orina, dos consultas en atención primaria y un tratamiento ambulatorio con 250 mg de ciprofloxacina, cada 12 h, durante 3 días³⁷.

Costes unitarios. Los costes unitarios empleados en el análisis farmacoeconómico se detallan en la tabla 2. Los costes de adquisición de los medicamentos y de los diluyentes y sueros se obtuvieron del Catálogo de Especialidades Farmacéuticas¹¹ y de una base de datos²⁷. Los costes medios del tiempo dedicado por los profesionales sanitarios y los costes de los demás recursos sanitarios se estimaron a partir de una base de datos de costes sanitarios españoles²⁹.

Análisis de sensibilidad

Todas las estimaciones consideradas en los epígrafes anteriores constituyeron el caso básico del estudio. Para comprobar la consistencia de sus resultados y de las estimaciones efectuadas, se hizo un análisis de sensibilidad simple univariante en el que se consideraron los siguientes escenarios: *a*) una respuesta ACR con INF+MTX \pm 20% la observada en el ensayo clínico; *b*) efectuar el análisis según la respuesta ACR50 observada en los ensayos clínicos, y *c*) considerar la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS), excluyendo, por tanto, los costes indirectos. Finalmente, se hizo un análisis de sensibilidad umbral para establecer el coste de adquisición hipotético que debería tener INF para que se igualaran los costes de tratamiento de las combinaciones comparadas.

Resultados

Eficacia y toxicidad

En la tabla 1 se resumen los resultados de eficacia y toxicidad obtenidos en los ensayos clínicos, así como las principales características iniciales de los pacientes tratados con LEF+MTX o con INF+MTX. La puntuación inicial de discapacidad obtenida con el cuestionario HAQ (Health Assessment Questionnaire) estuvo comprendida, con ambos tratamientos, dentro de los límites del mismo nivel de salud^{15,38}. No hubo diferencias importantes en los años de duración de la AR, la dosis previa de MTX o el porcentaje de pacientes con factor reumatoide positivo (tabla 1).

La tasa de respuestas ACR20 y ACR50, a los 6 meses, fue del 46,2 y el 25,4%, respectivamente, con leflunomida-metotrexato, y del 50,0 y el 27,0%, respectivamente, con infliximab-metotrexato (2p = 0,57 y 2p = 0,82, respectivamente). Hubo menos infec-

TABLA 3. Estimación del coste (euros, 2001) por paciente de un año de tratamiento de la artritis reumatoide con las combinaciones de leflunomida y metotrexato (LEF+MTX) o infliximab y metotrexato (INF+MTX). Caso básico y análisis de sensibilidad

Ítem	LEF+MTX	INF+MTX	Diferencia
Caso básico	2.823	11.489	-8.666
Análisis de sensibilidad			
+ 20% respuesta ACR20	2.823	12.339	-9.516
de INF+MTX			
- 20% respuesta ACR20	2.823	10.640	-7.817
de INF+MTX			
ACR50	3.037	10.512	-7.475
Perspectiva del SNS	2.818	11.358	-8.540
Coste de adquisición			
umbral de INF			
(envase de 100 mg)	-	33,10	-604,49

ACR: American College of Rheumatology; SNS: Sistema Nacional de Salud. Las diferencias negativas (excepto en el análisis de sensibilidad umbral) indican un ahorro con LEF+MTX.

TABLA 4. Distribución de los costes (%) por paciente de un año de tratamiento de la artritis reumatoide con las combinaciones de leflunomida y metotrexato (LEF+MTX) o infliximab y metotrexato (INF+MTX)

Ítem	LEF+MTX	INF+MTX	Diferencia
Primer semestre	38,6	62,2	-23,6
Adquisición de los			
medicamentos en origen	20,2	55,0	-34,8
Material fungible	0	0,1	-0,1
Estancias hospitalarias			
y consultas	4,5	1,5	3,0
Tiempo de enfermería			
y facultativos	0	1,1	-1,1
Monitorización y pruebas			
de laboratorio	12,2	2,6	9,6
Acontecimientos adversos	1,6	0,8	0,8
Costes indirectos			
(laborales)	0,2	1,1	-0,9
Segundo semestre	61,4	37,8	23,6
Total	100	100	-

Las diferencias negativas de los porcentajes indican que el coste por ese concepto es menor con LEF+MTX. Al contrario para las diferencias positivas.

ciones y cefaleas con leflunomida-metotrexato y menos diarreas con infliximab-metotrexato.

Análisis farmacoeconómico

Caso básico. El coste por paciente de un tratamiento anual con LEF+MTX o con INF+MTX se estima en 2.823 y 11.489 €, respectivamente. En consecuencia, el coste incremental del tratamiento con INF+MTX sería de 8.666 € (tabla 3). En la tabla 4 se expone la distribución de los costes por paciente de un año de tratamiento. En el primer semestre, los costes por adquisición de los medicamentos en origen serían un 35% mayores en el caso de la combinación de INF+MTX, debido al elevado coste

de adquisición de INF. En el segundo semestre, paradójicamente, los costes de INF+MTX serían menores debido a que los fracasos con esta combinación pasarían a ser tratados con medicamentos más baratos.

Análisis de sensibilidad. Todos los escenarios considerados en el análisis de sensibilidad confirmaron la consistencia del caso básico, con costes incrementales de la combinación de INF que oscilaron entre 7.500 y 9.500 € (tabla 3). Por tanto, el caso básico se puede considerar consistente en relación con dichas variables.

Respecto al análisis de sensibilidad umbral, para que los costes por paciente de las alternativas se igualaran, el coste de adquisición de infliximab por envase debería bajar desde los 637,59 € actuales hasta un coste hipotético de 33,10 € (tabla 3).

Discusión

De acuerdo con los resultados del estudio, LEF+MTX e INF+MTX tienen una eficacia y tolerancia similares al cabo de 6 meses de tratamiento de la AR activa. En el caso básico, el coste incremental anual de la combinación con INF+MTX sería de 8.666 € en comparación con LEF+MTX.

Se han realizado otros estudios modelizados de farmacoeconomía en pacientes con AR resistente a MTX. Choi et al¹⁵ hicieron un análisis coste-efectividad con un horizonte temporal de 6 meses en el que se compararon MTX, ciclosporina y etanercept (ETN) en monoterapia, un tratamiento triple con hidroxicloroquina, sulfasalazina y MTX y la combinación de ciclosporina o ETN con MTX. El tratamiento más eficaz fue la combinación de ETN+MTX, pero con un coste por ACR20 de 42.600 dólares (unos 43.500 €) en el período indicado. En un análisis de coste-efectividad realizado en España³⁹, se compararon ETN+MTX o INF+MTX con placebo+MTX, obteniéndose un cociente para los dos primeros tratamientos de 8.536 y 18.607 € por éxito terapéutico, respectivamente, en un período de 4 meses. Estos resultados no son comparables con los del presente estudio por los siguientes motivos: el primer modelo utilizó costes de los Estados Unidos, que no son válidos en el sistema sanitario español; ambos estudios asumieron diferencias de eficacia entre los tratamientos, por lo que fueron análisis de coste-efectividad y no análisis de minimización de costes; el período de comparación en el estudio español abarcó sólo 4 meses, mientras que en éste se hizo una proyección anual. No obstante, de acuerdo con los resultados obtenidos en el modelo de Choi et al¹⁵, sería de interés comparar en futuros estudios la eficiencia de las combinaciones de LEF+MTX y ETN+MTX.

En la valoración de los resultados del presente estudio debemos tener en cuenta una serie de limitaciones del mismo. En primer lugar, se trata de un mo-

delo teórico (que es, por definición, una simulación simplificada de la realidad) basado en los resultados de ensayos clínicos no pragmáticos que no compararon directamente los tratamientos, por lo que sus resultados deben considerarse como estimaciones para un paciente tipo, que pueden ser útiles como una herramienta para la toma de decisiones clínicas. A pesar de esta limitación, un dato que apoyaría la validez de la comparación de los pacientes es el hecho de que las respuestas ACR20 en el grupo placebo fueran prácticamente iguales en ambos ensayos clínicos (19,5% con LEF+MTX y 20% con INF+MTX).

Por otra parte, la estimación de la utilización de recursos no se hizo a partir de un ensayo clínico de farmacoeconomía⁴⁰, sino fundamentalmente mediante las recomendaciones de las fichas técnicas de los medicamentos y la revisión sistemática de la bibliografía y de bases de datos españolas. Finalmente, se debe tener en cuenta que la corta duración de los ensayos clínicos sólo permitió una simulación de los resultados a corto plazo.

Para intentar minimizar las limitaciones del modelo, se tomaron supuestos conservadores y se hizo un análisis de sensibilidad considerando varios escenarios, produciéndose pequeñas variaciones de los costes que no modificaron el sentido de los resultados del caso básico.

Los resultados de este análisis farmacoeconómico deberían confirmarse en un ensayo clínico pragmático y aleatorizado, en el que se comparasen la eficacia, la tolerancia y la utilización de recursos sanitarios con ambas alternativas terapéuticas.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Federico Navarro, del Servicio de Reumatología del Hospital Virgen Macarena de Sevilla, la revisión del manuscrito y sus importantes aportaciones al mismo.

Bibliografía

1. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, on behalf of the EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1040-5.
2. Lajas C, Belajdel B, Abásolo L, Salido M, Hernández-García C, Fernández B, et al. El coste anual de la artritis reumatoide [resumen]. *Rev Esp Reumatol* 2000;27:206.
3. Batlle-Gualda E, Jovani V, Ivorra J, Pascual E. Las enfermedades del aparato locomotor en España. Magnitud y recursos humanos especializados. *Rev Esp Reumatol* 1998;25:91-105.
4. Rothfuss J, Mau W, Zeidler H, Brenner MH. Socioeconomic evaluation of rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a literature review. *Semin Arthritis Rheum* 1997;26:771-9.
5. Pincus T, O'Dell JR, Kremer JM. Combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a preventive strategy. *Ann Intern Med* 1999; 131:768-74.

6. Ficha técnica de leflunomida (Arava 10 mg, Arava 20 mg y Arava 100 mg). Aventis Pharma, S.A. (1 de marzo de 2001).
7. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1322-8.
8. Kremer JM, Caldwell JR, Cannon GW, Genovese M, Cush J, Bathon J, et al. The combination of leflunomide and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who are failing on methotrexate treatment alone: a double-blind placebo-controlled study [abstract]. *Arthritis Rheum* 2000;43(Suppl 9):224.
9. Furst DE, Luggen ME, Thompson AK, Coleman JC. Adding leflunomide to patients with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate improves physical function and health-related quality of life [abstract]. *Arthritis Rheum* 2000;43(Suppl 9):344.
10. Ficha técnica de infliximab (Remicade 100 mg). Schering-Plough, S.A. (Biotech) (10 de febrero de 2000).
11. Catálogo de especialidades farmacéuticas 2000. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2000.
12. Rubio-Terrés C, Domínguez-Gil A. Pharmacoeconomic analysis of the treatment of rheumatoid arthritis with leflunomide in comparison with the combination of infliximab and methotrexate. *J Med Econ* 2001;4:19-34.
13. Kremer JM, Genovese M, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Luggen ME, et al. Combination therapy of leflunomide (LEF) and methotrexate (MTX) is effective and well tolerated in rheumatoid arthritis (RA) patients inadequately responding to methotrexate (MTX) alone [abstract THU0192]. *Ann Rheum Dis* 2001;60(Suppl 1):134.
14. Milne RJ. Pharmacoeconomic models in disease management. A guide for the novice or the perplexed. *Dis Manage Health Outcomes Res* 1998;4:119-34.
15. 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.
16. Kavanaugh A, Heudebert G, Cush J, Jain R. Cost evaluation of novel therapeutics in rheumatoid arthritis (CENTRA): a decision analysis model. *Semin Arthritis Rheum* 1996;25:297-307.
17. Maini R, William St Clair E, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al, for the ATTRACT Study Group. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) *versus* placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-9.
18. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993;36:729-40.
19. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology preliminary definitions of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727-35.
20. Felson DT, Anderson JJ, Lange MLM, Wells G, LaValley MP. Should improvement in rheumatoid arthritis clinical trials be defined as fifty percent or seventy percent improvement in core set measures, rather than twenty percent? *Arthritis Rheum* 1998;41:1564-70.
21. Rovira J, Antónanzas F. Economic analysis of health technologies and programmes. A Spanish proposal for methodological standardisation. *Pharmacoeconomics* 1995;8:245-52.
22. Baladi JF. A guidance document for the costing process. Version 1.0. Ottawa: Canadian Coordinating Office for the Health Technology Assessment (CCOHTA), 1996.
23. Baskin LE. Beyond acquisition: using cost-minimization analysis to determine and compare the cost of equally effective medications. Indianapolis: Butler University College of Pharmacy and Health Sciences, 1998.
24. De Broe S, Hewitson P, McBride A. Leflunomide: a new modifying drug for rheumatoid arthritis. Southampton: Wessex Institute for Health Research and Development, 1999 December. Development and Evaluation Committee Report N.º 106.
25. Aventis Pharmaceuticals Inc. Evaluation of Leflunomide *versus* placebo for the treatment of active rheumatoid arthritis in subjects receiving a stable dose of methotrexate. Clinical study report N.º K2000CLN0039. HWA 486/4001 (3 de mayo de 2001).
26. Lipsky PE, Van der Heijde DMFM, William St Claire E, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
27. Base de datos del medicamento del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España (febrero de 2002). Disponible en: <http://www.cof.es/bot/>
28. Azanza JR, Cameán M, Cercós AC, Domínguez-Gil A, Escibá J, Gobernado M. Consenso sobre el diseño de un modelo farmacoeconómico útil para la valoración de antibióticos parenterales de uso hospitalario. *Rev Esp Farmacoeconom* 1997;2:35-49.
29. Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios. Versión 1.1b. Barcelona: Soikos, 2000.
30. American College of Rheumatology ad hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:713-22.
31. Gremillion RB, Van Vollenhoven RF. Rheumatoid arthritis. Designing and implementing a treatment plan. *Postgraduate Med* 1998;103:103-23.
32. Wilke WS. Should methotrexate be a first-line treatment for rheumatoid arthritis? *Cleveland Clin J Med* 1999;66:207-8.
33. Wijnands MJH, Van Riel PLCM. Management of adverse effects of disease-modifying antirheumatic drugs. *Drug Safety* 1995;13:219-27.
34. Insalud. Proyecto coste por proceso. Hospitales Insalud. Madrid: Instituto Nacional de la Salud, 1995.
35. SemFYC. Guía de actuación en atención primaria. Barcelona: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, 2000.
36. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al. Principios de medicina interna. Compendio. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana, 1998.
37. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Clinical and economic considerations in the use of fluoroquinolones. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA), 1997.
38. Kobelt G, Eberhardt K, Jonson L, Jonson B. Economic consequences of the progression of rheumatoid arthritis in Sweden. *Arthritis Rheum* 1999;42:347-56.
39. Escobar I, Cortijo S, García P, Herreros A. Análisis coste-eficacia de etanercept *versus* infliximab en el tratamiento de la artritis reumatoide en el adulto. *Farmacia Hosp* 2002;26(Supl):62.
40. Rubio Terrés C. Pharmacoeconomic analysis in new drug development: a pragmatic approach to efficiency studies. *Clin Research Reg Affairs* 1998;15:209-23.