



TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN ECONÓMICA DE MEDICAMENTOS.
ESTUDIO COSTE-EFECTIVIDAD, IMPACTO PRESUPUESTARIO Y
AMBIENTAL DE FÁRMACOS ANTAGONISTAS DEL FACTOR DE NECROSIS
TUMORAL ALFA**

Autor: Alejandro González Álvarez

Universidad San Jorge. Facultad de Ciencias de la Salud.

Villanueva de Gállego 2013.

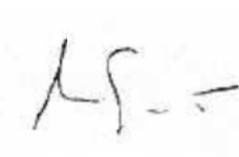
Dr. D. Manuel Gómez Barrera, Profesor de Estadística y Farmacoeconomía del Grado en Farmacia. Universidad San Jorge, y

Dr. D. Joaquín Borrás Blasco, Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital de Sagunto (Valencia).

CERTIFICAN

Que el trabajo de investigación recogido en el presente documento titulado: "Evaluación económica de medicamentos. Estudio coste-efectividad, impacto presupuestario y ambiental de fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa" presentado en la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad San Jorge, ha sido realizado bajo su dirección por D. Alejandro González Álvarez y autorizan su presentación para optar al grado de Doctor.

Y para que conste, firmamos el presente documento en Zaragoza a 8 de Julio de 2013.



Fdo. Director de tesis:

Dr. D. Manuel Gómez Barrera



Fdo. Codirector de tesis:

Dr. D. Joaquín Borrás Blasco

AGRADECIMIENTOS

Muchas son las horas y el esfuerzo dedicado en la realización de esta Tesis Doctoral, pero cuando miro hacia atrás y veo el camino recorrido, no puedo dejar de pensar cuanto menos en la satisfacción que se siente. Como dijo *Charles Dickens* *"El hombre nunca sabe de qué es capaz hasta que lo intenta"*.

En primer lugar, quiero agradecer al director de esta Tesis Doctoral, el Dr. Manuel Gómez Barrera y al codirector, el Dr. Joaquín Borrás Blasco su ayuda inestimable en la realización de este documento.

A la Universidad San Jorge y a la Dra. M^a Rosa Pino, por todas las facilidades que me han dado desde el principio para poder llevar a cabo esta Tesis Doctoral.

A Pepe Muñoz y a Margarita Cardona, por su colaboración incondicional. Gracias por localizar aquello que parecía imposible.

A Alfredo, por su ayuda y tiempo empleado en la elaboración y diseño de la portada de esta Tesis.

A mi familia, por su apoyo en esos momentos difíciles, por animarme a seguir siempre adelante pese a las dificultades y por su ejemplo. Gracias por haber estado siempre ahí.

Finalmente y en especial, a Pilar que me ha soportado tanto en los días buenos como en los malos, por su apoyo y comprensión. Sin ella no hubiera sido posible.

Gracias a todos.

Hacer o no hacer algo, sólo depende de nuestra voluntad y perseverancia.

Albert Einstein

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ABREVIATURAS	v
ÍNDICE DE FIGURAS	vii
ÍNDICE DE TABLAS	ix
RESUMEN	xi
1. INTRODUCCIÓN	1
<u>BLOQUE A: ENFERMEDADES REUMÁTICAS</u>	
1.1. FISIOPATOLOGÍA DE LAS ARTRITIS CRÓNICAS. GENERALIDADES	3
1.2. ARTRITIS REUMATOIDE	5
1.2.1. Concepto y epidemiología	5
1.2.2. Anatomía patológica y etiología	5
1.2.3. Manifestaciones clínicas	7
1.2.4. Pruebas de laboratorio y técnicas de imagen	12
1.2.5. Factores pronósticos	15
1.2.6. Escalas de valoración clínica de la artritis reumatoide.....	15
1.2.7. Tratamiento de la artritis reumatoide.....	17
1.3. ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	28
1.3.1. Concepto y epidemiología	28
1.3.2. Manifestaciones clínicas	28
1.3.3. Factores pronósticos	29
1.3.4. Evaluación. Consideraciones generales.....	29
1.3.5. Tratamiento de la espondilitis anquilosante	30
1.4. ARTRITIS PSORIÁSICA	33
1.4.1. Concepto y epidemiología	33
1.4.2. Manifestaciones clínicas	33
1.4.3. Factores pronósticos	35
1.4.4. Evaluación y tratamiento de la artritis psoriásica.....	36

BLOQUE B: EVALUACIÓN ECONÓMICA

1.5. FUNDAMENTOS DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS SANITARIAS	39
1.5.1. Aspectos generales de las evaluaciones económicas	39
1.5.2. Aplicaciones de los análisis de evaluación económica	40
1.5.3. Tipos de evaluaciones económicas.....	41
1.5.4. Situación actual de los análisis de evaluación económica y estandarización en el diseño..	42
1.6. ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD	45
1.6.1. Definición.....	45
1.6.2. Parámetros del análisis coste-efectividad.....	46
1.6.3. Interpretación de los resultados.....	47
1.7. ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO	50
1.7.1. Antecedentes y situación actual.....	50
1.7.2. Definición.....	51
1.7.3. Distinción entre evaluación económica y análisis de impacto presupuestario.....	52
1.7.4. Recomendaciones y aspectos metodológicos de los AIP	53
1.7.5. Modelo matemático del AIP.....	54
1.8. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD Y MANEJO DE LA INCERTIDUMBRE EN LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS	55
1.8.1. Aspectos generales.....	55
1.8.2. Análisis de sensibilidad determinísticos.....	56
1.8.3. Limitaciones de los análisis de sensibilidad determinísticos.....	58
1.9. ESTUDIOS DE CICLO DE VIDA Y HUELLA DE CARBONO	59
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO	61
2.1. Justificación y planteamiento del estudio	63
2.2. Objetivo principal del estudio	65
2.3. Objetivos específicos	65

3. MATERIAL Y MÉTODO	69
3.1. Revisión bibliográfica de la eficacia y coste-efectividad de los fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral α (anti-TNFs)	69
3.2. Estudio coste-efectividad. Metodología empleada	70
3.3. Desarrollo del modelo de impacto presupuestario	73
3.4. Cálculo del tamaño muestral y análisis estadístico	76
3.5. Programas informáticos utilizados	77
4. RESULTADOS DEL ESTUDIO	81
4.1. Resultados de eficacia y coste-efectividad de los fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral α (anti-TNFs) en la literatura científica publicada	81
4.2. Resultados obtenidos de coste-efectividad a nivel del sector sanitario	84
4.3. Resultados del modelo de impacto presupuestario (MIP)	89
4.4. Resultados de impacto ambiental	93
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	97
5.1. Valoración de los datos de eficacia y coste-efectividad de los fármacos anti-TNFs. Estudios publicados y comparaciones indirectas	97
5.2. Análisis de resultados del estudio coste-efectividad de etanercept vs adalimumab	103
5.3. Análisis del modelo de impacto presupuestario (MIP)	109
5.4. Extrapolación de los resultados de la evaluación económica a otros entornos sanitarios. Validez externa	113
6. CONCLUSIONES	117
7. BIBLIOGRAFÍA	121
8. ANEXO	142
8.1. Listado de artículos publicados y comunicaciones enviadas	143

ABREVIATURAS	
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
ACE	Análisis coste-efectividad
ACR	Arthritis Response Criteria (American College of Rheumatology)
ADA	Adalimumab
AIJ	Artritis idiopática juvenil
AINES	Fármacos antiinflamatorios no esteroideos
AIP	Análisis de impacto presupuestario
anti-CCP	Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado
anti-TNFs	Fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral α
APs	Artritis psoriásica
AR	Artritis reumatoide
ASAS	Assessment of Spondyloarthritis International Society
ASD	Análisis de sensibilidad determinístico
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
BNS	Beneficio neto sanitario
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCEI	Cociente coste-efectividad incremental
CCEM	Cociente coste-efectividad medio
CLQ	Cloroquina
CZP	Certolizumab-pegol
DAS28	Disease Activity Score 28
DAS28a	Disease Activity Score 28 tras 12 meses de tratamiento
DAS28i	Disease activity Score 28 previo inicio de tratamiento
DAS28r	Descenso medio en el valor de Disease Activity Score 28
DE	Desviación estándar
EA	Espondilitis anquilosante
EMA	European Medicines Agency
EsA	Espondiloartropatías
ETN	Etanercept
EULAR	European League Against Rheumatism
FAMEs	Fármacos modificadores de la enfermedad
FR	Factor reumatoide
GC	Glucocorticoide
GLM	Golimumab
GOT	Aspartato aminotransferasa
GPT	Alanina aminotransferasa
HCQ	Hidroxicloroquina
IFX	Infliximab
IL-1	Interleucina 1
MIP	Modelo de impacto presupuestario
MTX	Metotrexato
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PCR	Proteína C reactiva
PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria
SAPHO	Sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis

ABREVIATURAS (cont.)	
SNS	Sistema Nacional de Salud
SSZ	Sulfasalazina
TNFα	Factor de necrosis tumoral alfa
VGP	Valoración global de la enfermedad por el paciente
VSG	Velocidad de sedimentacion globular

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura y elementos presentes en la sinovial normal y cambios o procesos patológicos observados en la sinovitis crónica	3
Figura 2. Estructura del factor reumatoide y unión a la fracción Fc de la inmunoglobulina IgG.....	12
Figura 3. Criterios de mejoría EULAR dependientes del valor DAS28 y grado de actividad tras el tratamiento	16
Figura 4. Estructura química de la molécula de metotrexato y ácido fólico	20
Figura 5. Estructura química de la molécula sulfasalazina y del ácido 5-aminosalicílico	21
Figura 6. Estructura química de la molécula cloroquina e hidroxicloroquina.....	22
Figura 7. Estructura tridimensional de la molécula de ADA.....	23
Figura 8. Estructura tridimensional de la molécula de ETN.....	24
Figura 9. Estructura de IFX y comparación con los fármacos ADA y ETN en su unión a TNF- α	25
Figura 10. Estructura de GLM y CZP y comparación con el resto de fármacos anti-TNFs en su unión a TNF- α	26
Figura 11. Pasos en la elaboración y diseño de una evaluación económica	43
Figura 12. Parámetros del análisis coste-efectividad.....	47
Figura 13. Plano coste-efectividad donde se compara un nuevo tratamiento (A) frente a un comparador ya existente.....	48
Figura 14. Redefinición del análisis de impacto presupuestario (AIP).....	52
Figura 15. Diagrama tornado o análisis de influencia.....	57
Figura 16. Análisis de sensibilidad univariante de la diferencia de costes (ΔC) de ambas alternativas y el valor de BNS obtenido	83
Figura 17. Análisis de sensibilidad univariante de la diferencia de efectividad (ΔE) de ambas alternativas y el valor de BNS obtenido	83
Figura 18. Curva de aceptabilidad de coste-efectividad en función de la variación del valor λ	84
Figura 19. Resultados del impacto presupuestario en función de la perspectiva	86
Figura 20. Análisis de sensibilidad univariante tipo umbral del porcentaje de pacientes con pauta posológica de ADA ampliada	87
Figura 21. Análisis de sensibilidad univariante tipo umbral del porcentaje de pacientes con pauta posológica de ETN ampliada	87
Figura 22. Análisis de sensibilidad univariante tipo umbral del coste del tratamiento con ADA	88

Figura 23. Análisis de sensibilidad univariante tipo umbral del coste del tratamiento con ETN.....	88
Figura 24. Network metaanálisis o metaanálisis de red de los distintos fármacos anti-TNF frente a placebo en diseño de estrella.....	95

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Procesos relevantes en la fisiopatología de la AR y factores implicados	7
Tabla 2. Grupos terapéuticos y fármacos usados en el tratamiento de la AR	18
Tabla 3. Criterios de enfermedad activa de la EA.....	31
Tabla 4. Evaluación de los efectos de los medicamentos y tecnologías sanitarias.....	40
Tabla 5. Tipos de evaluaciones económicas	41
Tabla 6. Fuentes a emplear en la obtención de datos de efectividad en los análisis coste-efectividad.....	46
Tabla 7. Principales variables recogidas en cada estudio para los distintos anti-TNFs	77
Tabla 8. Principales meta-análisis en los que se realiza una comparación indirecta entre los distintos anti-TNFs comercializados.....	79
Tabla 9. Principales estudios de coste-efectividad para los distintos anti-TNFs.....	79
Tabla 10. Características demográficas y clínicas iniciales de los pacientes con AR previo al tratamiento con fármacos anti-TNFs.....	80
Tabla 11. Comparación de los valores de DAS28a y DAS28r tras 12 meses de tratamiento en los dos grupos de pacientes con AR	81
Tabla 12. Diferencia de costes de los distintos procesos seleccionados en los dos grupos de tratamiento durante el periodo de estudio.....	81
Tabla 13. Costes medios unitarios y efectividad media alcanzada en ambas alternativas de tratamiento evaluadas, referido al periodo de 2012.....	82
Tabla 14. Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio de impacto presupuestario.	85
Tabla 15. Coste medio mensual por paciente para ADA y ETN en los escenarios considerados	85
Tabla 16. Emisiones de CO ₂ evitadas con el espaciamiento de la dosis	93
Tabla 17. Peso de residuos generados para cada uno de los componentes del medicamento dosis	93

RESUMEN

El *objetivo* principal de esta Tesis Doctoral es la evaluación económica de los dos principales fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNFs) utilizados en nuestro ámbito, adalimumab y etanercept, en el tratamiento de enfermedades reumáticas tales como la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica en la población de pacientes correspondiente al sector de Teruel.

Material y método: En primer lugar, se realizó un estudio observacional retrospectivo, cuyo horizonte temporal fue de 12 meses referidos al año 2012, en el que se analizaron las características de los pacientes, así como la efectividad y eficiencia de etanercept (ETN) y adalimumab (ADA) en la población de estudio. Se estudiaron todos los pacientes de ambos sexos mayores de 18 años, diagnosticados de artritis reumatoide (AR), atendidos en las consultas externas del Servicio de Reumatología del Sector Sanitario de Teruel. Se determinó el descenso medio del valor de DAS28 (DAS28r) de cada fármaco y se definió como unidad de efectividad en el estudio farmacoeconómico un valor DAS28 al inicio (DAS28a) inferior a 3,2 puntos y DAS28r mayor a 1,2 puntos. Como parámetro del estudio para determinar el coste-efectividad de ambas alternativas se utilizó el beneficio neto sanitario (BNS).

Posteriormente se desarrolló un modelo de impacto presupuestario (MIP) para estimar la repercusión económica y ambiental que tendría la ampliación en los intervalos habituales de administración de ADA 40 mg cada 2 semanas y ETN 50 mg semanal (escenario A), por ADA 40 mg cada 3 semanas y ETN 50 mg cada 2 semanas (escenario B) de acuerdo a las guías y recomendaciones que se aplican a estos estudios, especificando la población diana, la perspectiva del estudio, el horizonte temporal y analizando la robustez del estudio a través de un análisis de sensibilidad univariante de tipo umbral.

Resultados: El valor medio de DAS28a fue 2,25 y 2,72 puntos para ETN y ADA respectivamente, con un valor DAS28r de 1,01 puntos superior para ETN, aunque sin ser estadísticamente significativo ($p > 0,05$). El cálculo del parámetro BNS obtuvo un valor igual a $-0,121$; IC95% $(-0,951$ a $0,709)$, sin embargo la inclusión del valor 0 en el intervalo de confianza hizo que no se observaran diferencias de coste-efectividad.

La aplicación del MIP mostró unos ahorros anuales para ADA y ETN de 19.784€ y 38.271€ respectivamente. El coste neto, es decir, el ahorro que esto supuso en el horizonte temporal considerado (2 años) ascendió a 116.110€. El análisis de sensibilidad realizado mostró que el MIP estimado para el periodo de estudio fue muy robusto ya que el resultado neto en diferentes escenarios apenas variaba, manteniéndose negativo en los nuevos escenarios. Del mismo modo, la ampliación de los intervalos de administración evitaba 382 desplazamientos de pacientes, 2.997 Kg de emisiones de CO₂ y 40 kg de residuos.

Conclusiones: Ambas alternativas son efectivas en el tratamiento de la AR, aunque parece existir una tendencia a favor de ETN en el grado coste-efectividad sin ser significativa.

La ampliación de los intervalos de administración de ADA y ETN cada 3 semanas y 2 semanas respectivamente, sería una estrategia que permitiría generar ahorros en el presupuesto hospitalario cercanos a los 116.110€ en el horizonte temporal considerado, consiguiendo así una optimización del tratamiento con estos fármacos.

INTRODUCCIÓN



1. INTRODUCCIÓN.

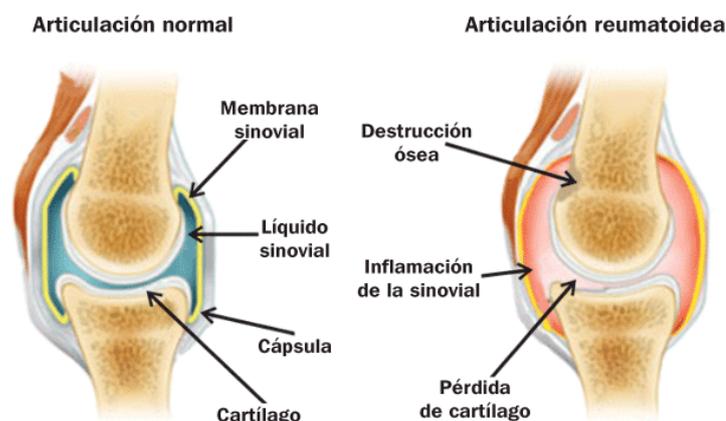
BLOQUE A: ENFERMEDADES REUMÁTICAS.

1.1. FISIOPATOLOGÍA DE LAS ARTRITIS CRÓNICAS. GENERALIDADES.

La inflamación crónica de las articulaciones es la característica principal del grupo de enfermedades formado por la artritis reumatoide (AR), las espondiloartropatías (EsA), la artritis psoriásica (APs), y la artritis idiopática juvenil (AIJ). En conjunto, la fisiopatología de estas enfermedades se basa en una activación anómala de procesos normalmente implicados en las respuestas inmune e inflamatoria normales, y por ello se clasifican como enfermedades inflamatorias inmunomediadas o autoinmunes.

La estructura anatómica primariamente afectada en las artritis crónicas es el tejido o membrana sinovial de las articulaciones verdaderas o diartrodiales (figura 1). Esta membrana está constituida por una delgada capa de tejido conectivo que limita la cavidad articular ocupada por el líquido sinovial y que se prolonga hasta la zona de unión osteocartilaginosa a modo de manguito. Se trata de un tejido mesenquimal o conectivo con sus células residentes habituales, fundamentalmente macrófagos y fibroblastos, que se alinean en forma de una capa celular limitante de la cavidad articular y que en esta localización se denominan sinoviocitos de tipo A o B respectivamente (Muller-Ladner U. y col. 2005).

Figura 1. Estructura y elementos presentes en la sinovial normal y cambios o procesos patológicos observados en la sinovitis crónica.



La artritis o sinovitis es indistinguible histopatológicamente en este grupo de enfermedades. La particularidad más importante del grupo de las EsA y de algunas formas de APs es la afectación primaria de otras estructuras extraarticulares denominadas entesis. La entesopatía o entesitis es la inflamación de la zona de unión tendinosa o ligamentosa al periostio, y representa la base patológica tanto de la afectación de las articulaciones fibrocartilaginosas axiales como de los puntos extraarticulares que caracterizan las EsA, aunque también se acompañe de una proporción importante de pacientes de artritis o sinovitis periférica (Muller-Ladner U. y col. 2005).

1.2. ARTRITIS REUMATOIDE.

1.2.1. Concepto y epidemiología.

La artritis reumatoide (AR) es una sinovitis crónica poliarticular, mediada por mecanismos inmunes, muy frecuente. Si no se trata de forma correcta, cerca de un tercio de los pacientes desarrollará una incapacidad laboral permanente en un periodo no superior a los 3 años. Este cuadro se complica con una importante pérdida de la calidad de vida y un acortamiento medio de la supervivencia de unos 5 años (O'Dell JR. y col. 2004).

En Europa la incidencia de AR es de 20-300 casos por 100.000 habitantes por año. La prevalencia se encuentra entre el 0,3% y el 1%. Ambas, la incidencia y la prevalencia, aumentan con la edad hasta alrededor de los 70 años. La enfermedad la padecen el doble de mujeres que de hombres (Griffith J. y col. 2001).

1.2.2. Anatomía patológica y etiología.

La histología de la sinovial inflamada de la AR es el resultado de un proceso dinámico en el que participan células y mediadores solubles celulares. La capa superficial de la sinovia está aumentada en su espesor por el aumento de sinoviocitos de tipo monocítico y de tipo fibroblástico (tipo A y tipo B) y el infiltrado mononuclear profundo. Esta zona engrosada acaba invadiendo la cavidad sinovial (panus) y es la fuente de citocinas y proteasas que destruyen el cartílago y el hueso. Por debajo de la limitante engrosada se pueden observar edema, formación de nuevos vasos y un infiltrado celular compuesto de linfocitos T (mayoritariamente CD4+) y B, células plasmáticas, células dendríticas y células asesinas.

Los factores genéticos medioambientales juegan un papel esencial en el desarrollo de la AR. La contribución genética se estima en un 60%, donde la enfermedad parece estar asociada con un epítipo compartido por varios alelos HLA DRB1 (subtipos DR1 y DR4). El sexo femenino, la historia familiar, el tabaco, la obesidad y la edad son también factores asociados al desarrollo de la enfermedad. Contrariamente, el uso de anticonceptivos parece proteger contra la aparición de la enfermedad (Williams RO. y col. 2007).

Es posible que el proceso patogénico desencadenante de la AR ocurra antes de la etapa sintomática de la enfermedad. De hecho, la producción de anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP) y del factor reumatoide (FR) y la elevación de los reactantes de fase aguda pueden preceder incluso una década la aparición de los síntomas de la enfermedad. Los eventos que ocurren posteriormente están iniciados y amplificados por la interacción de las células presentadoras de antígenos con linfocitos T CD4+, que reconocen un antígeno(s) no identificado. Como consecuencia de esta interacción se activan los macrófagos y sinoviocitos de tipo fibroblástico, que producen una cascada de citocinas proinflamatorias.

Las células B, que están presentes en los infiltrados inflamatorios de la AR, participan también en el desarrollo y activación de la estructura pseudolinfoide, regulan la función de las células dendríticas y producen citocinas y autoanticuerpos.

El papel de las citocinas en la patología de la AR se ha desvelado en los últimos años. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) participa en la iniciación y perpetuación de la artritis. La interleucina 1 (IL-1) no es esencial en la fase aguda inflamatoria de la enfermedad, pero tiene un papel relevante en la propagación de la inflamación y el daño articular. Ambas citocinas favorecen la reabsorción ósea mediante inhibición de RANKL e ICAM-1 en osteoblastos y regulan la expresión de genes de otras citocinas, moléculas de adhesión y mediadores proinflamatorios inducibles por el factor de transcripción nuclear kappaB, por ello parecen críticas en la patogenia de la AR (O'Dell JR. y col. 2004). Por último la IL-17, una citocina producida por una subpoblación de linfocitos T CD4+CD45RO (TH-17), es muy abundante en la sinovial reumatoide. Amplifica el efecto del TNF- α y de la IL-1, induce la expresión de otras citocinas proinflamatorias, de mediadores inflamatorios como los eicosanoides y de metaloproteinasas y es crítica en la reabsorción ósea por osteoclastos (Tabla 1).

Tabla 1. Procesos relevantes en la fisiopatología de la AR y factores implicados.

-Respuestas autoinmunes específicas: <ul style="list-style-type: none"> • Células T: citocinas T (IL-17, TNF-α). • Células B: autoanticuerpos (inmunocomplejos/complemento), citocinas B (linfotóxina $\alpha\beta$).
-Reclutamiento de células inflamatorias mieloides y linfocitos: <ul style="list-style-type: none"> • Activación endotelial y presentación de moléculas de adhesión (selectinas, múltiples quimioquinas, integrinas, heparán sulfatos).
-Acumulación y activación de macrófagos: <ul style="list-style-type: none"> • Cascada de citocinas: TNF-α, IL-1β, IL-6.
-Hiperplasia y activación de sinoviocitos fibroblásticos: <ul style="list-style-type: none"> • TNF-α (señal intracelular NF-κB, Akt, MAPK). • Desequilibrio proliferación/apoptosis (FLIP, IAPS, familia bcl).
-Destrucción tisular: <ul style="list-style-type: none"> • Destrucción del cartílago: colagenasas y agrecanasas (MMPS). • Erosión ósea: osteoclastogénesis (RANK/RANKL).
-Angiogénesis: <ul style="list-style-type: none"> • Quimioquinas (IL-8, fractalcina, SDF-1). • Factores de crecimiento: (VEGF, angiopoyetinas, TGF-β).

1.2.3. Manifestaciones clínicas.

La rigidez matutina de larga duración es el síntoma de comienzo más frecuente en la AR. Se acompaña de fatiga, cansancio vespertino, pérdida del apetito y debilidad muscular. Este cuadro precede la artritis en semanas e incluso meses. En una pequeña proporción de pacientes la presentación puede ser brusca.

Además del dolor crónico y de las alteraciones de la salud física y mental, la consecuencia más importante de la enfermedad a largo plazo es la discapacidad que afecta directamente a las relaciones personales y sociales, a la actividad laboral y a la situación económica del individuo y su familia, y está directamente relacionada con el incremento del gasto y la aparición de comorbilidad (Sherrer YS. y col. 1986).

Manifestaciones articulares.

La artritis de la AR es típicamente simétrica y poliarticular. Comienza de forma habitual como artritis de las pequeñas articulaciones de las manos. Las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales del segundo y tercer dedo de las manos se afectan frecuentemente al inicio de la enfermedad (60% de los pacientes). Después, se van afectando otras pequeñas articulaciones de las manos y pies, grandes articulaciones y articulaciones cervicales de forma simétrica. Las articulaciones interfalángicas distales de las manos y las de la columna dorsal y lumbar suelen mantenerse intactas. En un número pequeño de pacientes puede ocurrir una presentación oligoarticular y asimétrica (Smolen JS. y col. 2003).

Manifestaciones extraarticulares.

En general, estas manifestaciones extra-articulares se asocian a seropositividad del FR, por lo que su valor pronóstico aislado no está claro. La presencia de manifestaciones extra-articulares se asocia sobre todo a un aumento de mortalidad.

Los **nódulos reumatoides** son la manifestación extraarticular más frecuente de la AR, y se presenta en un 10-25% de los pacientes. Los nódulos se localizan con preferencia en las zonas periarticulares y las expuestas a presiones mecánicas, como el olécranon y tendón de Aquiles. Pueden aparecer en diferentes órganos, más comúnmente en el pulmón. El sustrato histológico de los nódulos está constituido por un vaso con necrosis fibrinoide rodeado por un infiltrado de células que se disponen en empalizada. El infiltrado celular consta de histiocitos, fibroblastos y de un infiltrado inflamatorio mixto (Saraux A. y col. 2001).

Las **manifestaciones oculares** afectan al 25% de los pacientes con AR, incluyen la queratoconjuntivitis seca, la escleritis, la epiescleritis, la queratitis, las úlceras corneales, la coroiditis, la vasculitis de la retina, los nódulos de la epiesclera, el edema de mácula y el desprendimiento de retina. La queratoconjuntivitis seca es la más frecuente de todas y se observa en un 15-20% de los pacientes. Se manifiesta como sensación de arenilla ocular y sequedad. La sequedad se puede confirmar con el test de Schirmer, que mide la extensión de las lágrimas en una tira de celulosa insertada en el saco inferior de la mucosa ocular (Gordon D. y col. 1973). El tratamiento comprende el uso de lágrimas naturales o artificiales y la oclusión del drenaje corneal de forma quirúrgica. Por otro lado, la escleritis y la epiescleritis la padecen alrededor del 1% de los pacientes con AR. El síntoma más común en ambas es el dolor, que en la escleritis aumenta con la palpación del globo ocular.

La escleritis es una manifestación grave, ya que puede evolucionar hacia el adelgazamiento de la esclera y la perforación (escleromalacia perforante), y se suele acompañar de otras manifestaciones extraarticulares y de una mayor mortalidad que la de otros pacientes. Los corticoides locales y los sistémicos son el tratamiento inicial de la escleritis y epiescleritis, siendo necesario en ocasiones el uso de inmunosupresores (Gordon D. y col. 1973).

Entre las **manifestaciones pleuropulmonares**, el derrame pleural es la más frecuente en la AR (40-70%). El prototipo de paciente con derrame pleural es un varón de mediana edad, con

FR y una evolución media de la enfermedad de alrededor de 9 años. Las presentaciones típicas son la de un derrame asintomático encontrado en una radiografía de tórax, un cuadro parecido a la neumonía o el dolor pleural (Dawson J. y col. 2002). En general, el derrame es de pequeño volumen y no precisa intervención terapéutica. Cuando requiere tratamiento, se trata con éxito con corticosteroides orales o intravenosos (Chapman P. y col. 1992).

Otras manifestaciones pulmonares son la enfermedad intersticial pulmonar (neumonitis intersticial) que puede aparecer en el 10-15% de los pacientes. La mayoría de las veces es asintomática y constituye un hallazgo postmortem. En algunos pacientes se presenta como disnea progresiva y tos no productiva (Tanoue LT. y col. 1998).

La bronquiolitis obliterante con o sin neumonía es una bronquiolitis proliferativa poco frecuente, generalmente de carácter idiopático, cuya presentación se ha asociado a diversos agentes infecciosos y tóxicos así como a la AR. El cuadro clínico es similar al de la producida por otras causas: tos, disnea, malestar general, pérdida de peso y fiebre. En la exploración se encuentran crepitantes basales (Ippolito JA. y col. 1993).

Los nódulos reumatoides son asintomáticos y suelen localizarse en la periferia de los campos pulmonares. La aparición de nódulos de gran tamaño, con frecuencia múltiples (síndrome de Caplan), ocurre en pacientes expuestos al polvo de carbón, sílice o asbesto (Yousem S. y col. 1985).

Manifestaciones cardiacas. Existen dos formas principales de complicaciones a este nivel directamente relacionadas con la AR: pericarditis y miocarditis, que si bien son frecuentes en los estudios "post mortem" (Bonfiglio T. y col. 1969), en general tienen poca expresividad clínica y se trata de alteraciones leves que no precisan tratamiento.

El tratamiento de la pericarditis se realiza con dosis plenas de AINEs (150mg/día de indometacina). Si este tratamiento no resulta efectivo, la prednisona (1mg/kg/día) es útil para controlar los síntomas. La miocarditis se trata con esteroides a dosis altas, diuréticos, digital, vasodilatadores y antiarrítmicos.

Vasculitis. Se entiende por vasculitis reumatoide un conjunto de procesos vasculíticos (hemorragias en astilla periungueales, púrpura palpable, poliarteritis nodosa) de pronóstico y tratamiento variables.

La vasculitis reumatoide es una manifestación extra-articular infrecuente de la AR. Aparece en AR de larga evolución, en muchas ocasiones cuando ya la actividad inflamatoria articular es escasa o nula. Son marcadores de riesgo para presentar vasculitis reumatoide el género masculino, el FR positivo, la presencia de otras manifestaciones extra-articulares de la AR y el tiempo de evolución de la enfermedad (Gordon D. y col. 1973).

Amiloidosis. La amiloidosis es un síndrome caracterizado por la presencia de depósitos insolubles, de proteínas normales del suero, en la matriz extracelular de uno o más órganos. La amiloidosis secundaria a la AR, al igual que en otras enfermedades inflamatorias crónicas, se produce por el depósito de amiloide A sérico, un reactante de fase aguda, cuya producción aumenta en la respuesta inflamatoria. El amiloide es degradado por los macrófagos en fragmentos más pequeños que se depositan en los tejidos.

Su prevalencia presenta importantes variaciones según la serie consultada, dependiendo de las características de los sujetos incluidos (tiempo de evolución de la enfermedad, estudios postmortem, lugar geográfico, etc.), pero solo representa una complicación en menos del 10% de los pacientes.

El desarrollo de proteinuria o insuficiencia renal en pacientes con AR debe hacer sospechar la presencia de amiloidosis, ya que estas son las manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes, pero además debe sospecharse en aquellos pacientes con AR que desarrollen alteraciones en el hábito intestinal, miocardiopatía y/o hepatomegalia, así como en aquellos en que exista elevación persistente de los reactantes de fase aguda con escasa actividad clínica (Okuda Y. y col. 1994).

Las manifestaciones clínicas varían según cual sea el órgano afectado. Por orden de frecuencia, la manifestación más común es la renal (proteinuria con o sin disminución de la función renal), seguida de la gastrointestinal (síndrome de malabsorción, trastornos de la motilidad intestinal, sangrado por tubo digestivo o gastroenteropatía con pérdida de proteínas), hepatomegalia y miocardiopatía (Hazenberg BP. Y col. 2000).

Dado el mecanismo de producción, el tratamiento debe ser preventivo y dirigirse a suprimir la actividad inflamatoria de la AR. No existe una pauta única y clara de tratamiento de la amiloidosis establecida. Actualmente varias series publicadas (Gottenberg JE. y col. 2003) han demostrado mejorías importantes de la proteinuria y de la función renal en pacientes con amiloidosis secundaria a AR tratados con anti-TNFs, por lo que, dada su menor toxicidad, es una buena alternativa de tratamiento.

Síndrome de Felty. El síndrome de Felty constituye una manifestación extra-articular infrecuente pero grave de la AR. En la cohorte EMECAR de AR la prevalencia es del 0,3% (Carmona L. y col. 2003). El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de esplenomegalia, leucopenia ($<3500/\text{mm}^3$) y neutropenia ($<2000/\text{mm}^3$), en un paciente que cumple criterios de AR. La mayor incidencia de manifestaciones sistémicas, fundamentalmente infecciones bacterianas, determina en gran medida el pronóstico de estos pacientes. Esta mayor incidencia viene determinada tanto por la neutropenia como por los defectos en la función de los neutrófilos.

En cuanto al tratamiento, no existen estudios controlados que demuestren la eficacia de ningún tratamiento específico en el síndrome de Felty, por ello el manejo de esos pacientes debe ser el mismo que el de la AR, junto con medidas de profilaxis de las infecciones y tratamiento empírico de los cuadros febriles, similares a las utilizadas en pacientes con neutropenia secundaria.

Dado que estas pautas varían dependiendo de las frecuencias de aislamiento de determinados gérmenes y de las resistencias antibióticas de estos, se recomienda seguir las pautas de tratamiento recomendadas en cada centro.

Los factores estimulantes de la producción de granulocitos y granulocito/macrófagos están indicados en pacientes con recuento absoluto de neutrófilos inferior a $1.000/\text{mm}^3$ e infecciones recurrentes, una vez descartada mediante biopsia de medula ósea la existencia de un proceso mielóide que pueda simular un síndrome de Felty. En general, se obtiene una buena respuesta clínica y puede utilizarse por largos periodos de tiempo cuando fracasa el tratamiento farmacológico. Se han comunicado casos de falta de respuesta en algunos pacientes y efectos adversos graves (exacerbación de la artritis y vasculitis leucocitoclástica) como consecuencia de su utilización (Hellmich B. y col. 1999; Stanworth S. y col. 1998).

En casos refractarios se ha utilizado la esplenectomía quirúrgica y la embolización parcial del bazo, pero no existen datos concluyentes sobre su utilidad (Laszlo J. y col. 1978; Nakamura H. y col. 1994).

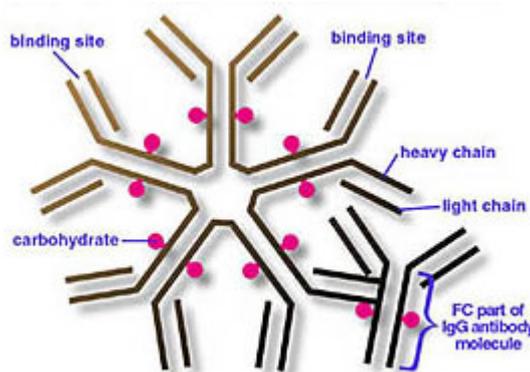
1.2.4. Pruebas de laboratorio y técnicas de imagen.

Ninguna prueba de laboratorio es diagnóstica de la AR. Sin embargo, algunas ayudan a confirmar el diagnóstico y a anticipar el pronóstico de la enfermedad. Podemos destacar:

Factor reumatoide (FR). El FR es un autoanticuerpo dirigido contra la fracción Fc de la IgG. Suelen ser del isotipo IgM, aunque también pueden aparecer isotipos IgG e IgA principalmente (figura 2). En la actualidad se suele determinar por nefelometría aunque para algunos isotipos es preciso emplear técnicas de ELISA.

El FR IgM es característico de la AR y se detecta en el 40-80% de los casos, dependiendo de que la AR se haya diagnosticado en la comunidad o en el ámbito hospitalario. Su presencia en un paciente con poliartritis hace muy probable el diagnóstico de AR pero su ausencia no lo excluye. El FR puede aparecer años antes de que se presenten los síntomas de la artritis o con menos frecuencia después y puede desaparecer en respuesta al tratamiento. Aparece en el 50% de los casos de reumatismo palindrómico (episodios recurrentes de inflamación mono u oligoarticular, que aparecen a intervalos que oscilan entre semanas y meses). En presencia del FR, aumenta la probabilidad de evolución a AR (Zendman A. y col. 2006). En estos casos, y a medida que el cuadro evoluciona a AR, los episodios inflamatorios se hacen cada vez más frecuentes y extensos.

Figura 2. Estructura del factor reumatoide y unión a la fracción Fc de la inmunoglobulina IgG.



Se pueden encontrar en el 1% de la población sana mayor de 60 años y en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes, infecciones bacterianas crónicas, infecciones virales, disproteinemias, enfermedades crónicas hepáticas, enfermedades crónicas pulmonares y tumores.

La utilidad diagnóstica del FR para la AR varía en función de que la prueba se realice en personas con síntomas compatibles con AR o sin ellos. En pacientes con artritis del ámbito hospitalario, los valores predictivos positivo y negativo son de 70-80% y más del 95%, respectivamente (Wolfe F. y col. 1998). Además del valor diagnóstico, el FR tiene valor pronóstico ya que se asocia a enfermedad más grave, con más extensión del compromiso articular, mayor destrucción y mayor discapacidad (Scott DL. y col. 2000).

Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP). La citrulina es una modificación post-translacional de la arginina, producida por el enzima peptidarginil-deaminasa (Van Venrooij WJ. y col. 2004).

Desde hace décadas, los anti-CCP se han detectado en el suero de los pacientes con AR en diferentes formas, como el factor anti-perinuclear o los anticuerpos anti queratina. En la actualidad se usan péptidos sintéticos citrulinados como sustrato de ELISA, lo que mejora notablemente la sensibilidad de la técnica y permite su cuantificación.

La sensibilidad de los anticuerpos anti-CCP oscila entre el 12 y el 93% y su especificidad entre el 63 y el 100%. Comparados con el FR, tienen una mayor especificidad (96% frente al 86%) con una sensibilidad similar, y solo aparecen en el 1-3% de las personas sanas (Zendman A. y col. 2006), por lo que para algunos autores su utilidad es superior a la del FR (Visser H. y col. 2005). El hecho de que alrededor del 40% de los pacientes con AR y FR negativo tengan los anti-CCP positivos aumenta su valor diagnóstico (Quinn MA. Y col. 2006; Zendman A. y col. 2006). Al igual que el FR, los anti-CCP pueden preceder a la aparición de la enfermedad durante varios años y su presencia se relaciona con la gravedad. También aparece en el 50% de los casos de reumatismo palindrómico, y al igual que el FR, constituyen un factor pronóstico de evolución hacia la AR.

Reactantes de fase aguda (PCR y VSG). La inflamación induce cambios en la producción de reactantes de fase aguda como la proteína C-reactiva (PCR) y en las concentraciones de sus

niveles plasmáticos. Este proceso está gobernado esencialmente por el TNF- α , la IL-1 y la IL-6 que son las citocinas que en gran manera regulan el proceso inflamatorio en la AR. En consecuencia, la PCR es un indicador de la actividad inflamatoria.

En la práctica clínica, la determinación de los niveles de PCR tienen valor en la detección del proceso inflamatorio, en el seguimiento de la actividad de la enfermedad y en la valoración de la respuesta al tratamiento (Paulus HE. y col. 1999).

La velocidad de sedimentación globular (VSG) se relaciona bien con los niveles de inmunoglobulinas y fibrinógeno y, en menor grado, con los reactantes de fase aguda y la anemia. La PCR parece reflejar mejor la fase aguda de la inflamación y la VSG, la combinación de la fase aguda y la fase crónica. Por ello, un control de la PCR y VSG reduce el daño radiográfico de las articulaciones (van Leeuwen MA 1997).

Anemia. Es la manifestación hematológica más frecuente de la AR. La anemia típica de la AR (normocrómica, normocítica) tiene las características de una anemia de enfermedad crónica, con niveles bajos de hierro y transferrina. Se correlaciona con la persistencia de la actividad inflamatoria.

No requiere en general tratamiento, donde los suplementos orales de hierro no están indicados, salvo en aquellos casos en que se demuestre la coexistencia de un componente ferropénico como causa de la anemia. La utilización de eritropoyetina sola o con suplementos de hierro como tratamiento de la anemia continua siendo debatida (Wilson A. y col. 2004) ya que, si bien es capaz de mejorar la anemia, existen resultados contradictorios en cuanto a sus efectos sobre el curso de la propia AR (Nordstrom D. y col. 1997; Peeters HR. y col. 1999). Su uso ha resultado útil en aquellos pacientes que deben ser sometidos a cirugía y desean donar su propia sangre para transfusión autóloga (Mercuriali F. y col. 1997).

Radiología convencional. Es la técnica de imagen estándar en la AR. Los primeros signos radiológicos de la enfermedad son la osteoporosis paraarticular y el aumento de partes blandas articulares. La disminución del espacio articular, que corresponde a la pérdida del cartílago articular, sigue a los anteriores cambios.

Hasta el 50% de los pacientes presentan erosiones radiológicamente detectables en el primer año de la enfermedad. El tiempo mínimo para la detección de cambios estructurales está

alrededor de los 6-12 meses. En la mano, los primeros cambios radiológicos ocurren en las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales. En el pie, se detectan inicialmente en las articulaciones metatarsofalángicas e interfalángicas proximales. En la práctica clínica, esta técnica se utiliza para evaluar la progresión de la enfermedad.

1.2.5. Factores pronósticos.

Individualmente, los pacientes con AR pueden tener un curso diferente dependiendo de variables epidemiológicas, clínicas o analíticas. Al comienzo de la enfermedad, entre estos predictores de mal pronóstico se encuentran la afectación de múltiples articulaciones (Van Zeben D. y col. 1992), la afectación temprana de grandes articulaciones (Brennan P. y col. 1996), la presencia de FR (Van der Heijde DM. y col. 1992), la presencia de anti-CCP, la elevación de la VSG y PCR, la presencia de cambios radiológicos tempranos, una clase funcional inicial pobre y retraso en el tratamiento (Wolfe F. y col. 1991).

La edad de comienzo y el género son factores debatidos. Sin embargo, la presencia del HLADR4 y el epítipo compartido se relacionan con más lesiones estructurales y más manifestaciones extraarticulares.

1.2.6. Escalas de valoración clínica de la artritis reumatoide.

Las escalas de valoración clínica más utilizadas, tanto en el desarrollo de los ensayos clínicos de los nuevos fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs) como en la práctica clínica son la Arthritis Response Criteria (ACR), desarrollada por el American College of Rheumatology, y la Disease Activity Score (DAS), desarrollada por la European League Against Rheumatism (EULAR).

La escala ACR tiene en cuenta la reducción de los siguientes parámetros: número de articulaciones dolorosas, número de articulaciones inflamadas y reducción en al menos 3 de las siguientes: severidad global de la enfermedad determinada por el observador; severidad global de la enfermedad determinada por el paciente; severidad del dolor determinada por el paciente; puntuación en limitación funcional (cuestionario a responder por el paciente; Health Assessment

Questionnaire-HAQ), o respuesta de reactantes de fase aguda (PCR y VSG) (Felson DT. y col. 1995).

La respuesta es definida como ACR20, ACR50, ACR70, donde las cifras indican el porcentaje de mejoría en la escala clínica definida anteriormente (mejoría del 20, 50 y 70%).

Por otra parte, la puntuación en la **escala DAS** de la EULAR, valora la actividad de la enfermedad. El DAS28 se basa en un método simplificado que valora el dolor y la inflamación en 28 articulaciones, la actividad de la enfermedad valorada por el paciente mediante una escala visual analógica (EVA), y la VSG mediante la siguiente fórmula: $DAS28 = (0,555 \times \text{raíz cuadrada del número de articulaciones dolorosas de 28 previamente definidas}) + (0,284 \times \text{raíz cuadrada del nº de articulaciones inflamadas de 28}) + (0,7 \times \ln(VSG)) + (0,0142 \times \text{severidad de la enfermedad determinada por el paciente por EVA})$.

Esta medida, utilizada cada vez más en los ensayos clínicos, también se utiliza en la práctica clínica diaria, ya que su valor refleja el estado actual del paciente (Dougados M. y col. 2007).

Su rango oscila entre 1 y 9, siendo la mayor puntuación la correspondiente a la mayor actividad de la enfermedad. Un $DAS28 > 5,1$ suele considerarse el punto de corte para valorar la necesidad de un tratamiento con fármacos biológicos. Un $DAS28 < 3,2$ se considera como bajo grado de actividad de la enfermedad y un $DAS28 < 2,6$ se considera remisión de la enfermedad.

Los criterios de mejoría EULAR se clasifican en "no respuesta", "respuesta moderada" y "respuesta buena". Para clasificarlo en una u otra categoría no sólo hace falta una mejoría sustancial del DAS, que se define como una mejoría $> 1,2$ puntos, sino que también es importante el grado de actividad en el que queda el paciente después del tratamiento (figura 3).

Figura 3. Criterios de mejoría EULAR dependientes del valor DAS28 y grado de actividad tras el tratamiento.

DAS28 actual	Cambio en el DAS28		
	>1,2	0,6-1,2	<0,6
<3,2	Respuesta buena	Respuesta moderada	No respuesta
3,2-5,1	Respuesta moderada	Respuesta moderada	No respuesta
>5,1	Respuesta moderada	No respuesta	No respuesta

1.2.7. Tratamiento de la artritis reumatoide.

La estrategia terapéutica de la AR ha cambiado significativamente en los últimos años. El daño articular y la incapacidad ocurren muy pronto en el curso de la enfermedad. La incapacidad en las etapas iniciales se atribuye a la actividad de la enfermedad y, en las etapas más tardías, al daño articular.

Las estrategias actuales están diseñadas para controlar rápidamente la actividad de la enfermedad y evitar la progresión del daño. Estas estrategias incluyen el control precoz y estricto de la actividad utilizando objetivos e intervenciones necesarias, el uso de medicamentos biológicos para el tratamiento de la enfermedad moderada, y la inducción de la remisión con el uso temprano de estos medicamentos.

En general se considera que una AR es temprana o precoz cuando lleva 3 meses o menos de evolución. Los estudios en conjunto indican que el tratamiento precoz con fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs) tradicionales mejora la evolución a largo plazo y la calidad de vida y se acompaña de una interrupción o minimización de la progresión del daño radiológico (Smolen JS. Y col. 2003).

El concepto de remisión se ha utilizado esencialmente en ensayos clínicos. Se puede entender como la ausencia de signos y síntomas, acompañada de niveles de reactantes de fase aguda normales.

Se han descrito remisiones clínicas con biológicos, mantenimiento de remisiones clínicas después de la suspensión de los antagonistas de TNF- α (anti-TNF) y remisiones clínicas sin medicación en pacientes tratados de forma precoz con FAMEs clásicos en monoterapia, en combinación o en combinación con anti-TNFs (Castro Villegas MC. y col. 2012).

El tratamiento de la AR según las American College of Rheumatology Recommendations de 2008 y la European League Against Rheumatism (Saag KG. Y col. 2008; Smolen JS. Y col. 2010) sugieren iniciar la terapia con FAMEs tradicionales o combinación de los mismos, siendo el metotrexato (MTX) el fármaco de elección en pacientes que no hayan sido tratados anteriormente debido a su excelente perfil de eficacia y seguridad. Si la respuesta a monoterapia con MTX es inadecuada después de tres meses de tratamiento, estas guías recomiendan el uso de la terapia combinada, a base de MTX, sulfasalazina e hidroxicloroquina o la combinación de

MTX y un fármaco inhibidor del factor de necrosis tumoral α (anti-TNF) tal como adalimumab (ADA), etanercept (ETN), infliximab (INFX), certolizumab pegol (CZP) o golimumab (GLM).

Estas recomendaciones contemplan el cambio de un anti-TNF por otro en caso de que no se consiga un resultado satisfactorio. Si a pesar de ello el paciente no responde, se pueden utilizar otras alternativas como la administración de MTX junto con abatacept, tocilizumab y rituximab.

En la tabla 2 se muestra los distintos grupos de fármacos utilizados en el tratamiento de la AR.

Tabla 2. Grupos terapéuticos y fármacos usados en el tratamiento de la artritis reumatoide.

GRUPO	Fármacos
Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)	Ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, ácido mefenámico, diflunisal, aceclofenaco, diclofenaco, indometacina, piroxicam, celecoxib, etoricoxib.
Glucocorticoides (GC)	<i>Acción corta:</i> hidrocortisona, prednisona y prednisolona. <i>Acción intermedia:</i> Metilprednisolona, parametasona, triamcinolona y deflazacort. <i>Acción prolongada:</i> betametasona y dexametasona.
Fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs)	<i>Antipalúdicos:</i> cloroquina e hidroxicloroquina. <i>Anti-TNFs:</i> Infliximab (IFX), Etanercept (ETN), Adalimumab (ADA), Golimumab (GLM) y Certolizumab-PEGOL(CZP). Azatioprina (AZT) Ciclofosfamida Ciclosporina A D-penicilamina Leflunomida Metotrexato (MTX) Sales de oro: oral e inyectable Sulfasalazina (SSZ) Anakinra Abatacept (ABT) Rituximab (RTX) Tocilizumab (TCZ)
Tratamiento del dolor	
- Anagésicos simples	Paracetamol, dipiridamol y codeína.
- Antidepresivos (dolor neuropático)	Amitriptilina, duloxetina.

- | | |
|---|---|
| - Anticonvulsivantes (dolor neuropático) | Gabapentina, pregabalina o carbamacepina. |
| - Analgésicos opiáceos (dolor intenso) | Morfina, fentanilo. |

Sociedad Española de Reumatología (SER). Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España.

Disponible en: http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Proyectos/GUIPCAR_2007/GUIPCAR2007-Completa.pdf.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Este grupo de fármacos reduce los síntomas y signos de la AR, pero no modifican la enfermedad ni evitan la progresión radiológica. Los inhibidores selectivos de la COX-2 (celecoxib y etoricoxib) son igual de eficaces que los no selectivos, pero tienen un perfil de seguridad gástrica superior. Sin embargo, la cuestionada seguridad cardiovascular de los mismos hace necesaria la consideración del balance beneficio-riesgo cuando se usan estos medicamentos. En la actualidad no existe ninguna razón clínica para el uso rutinario de los inhibidores específicos de la COX-2 en pacientes que no tengan un riesgo aumentado de úlcera gástrica o sus complicaciones (Bori G. y col. 2009).

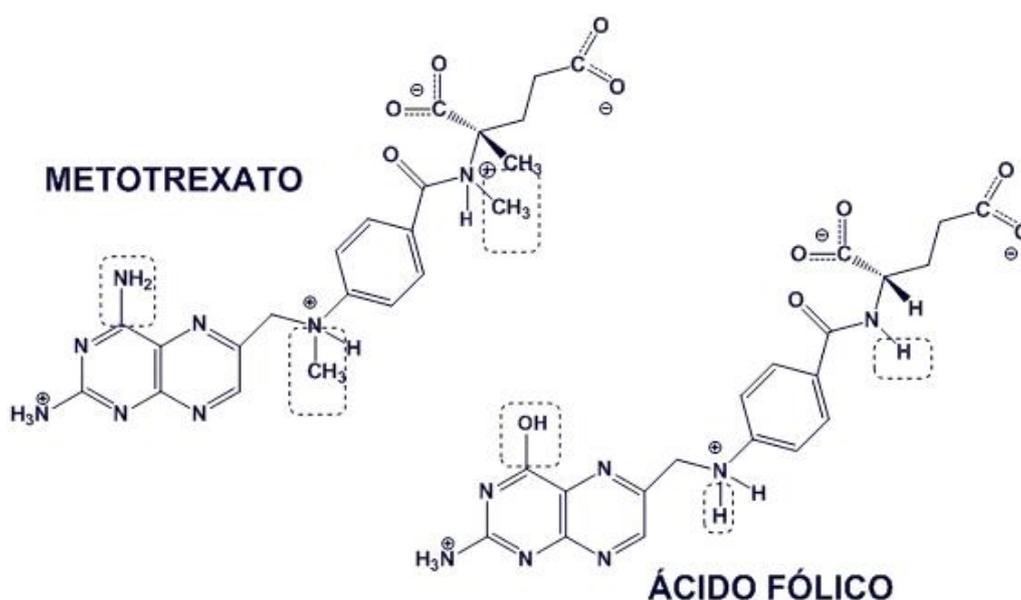
Glucocorticoides (GC). Mejoran los síntomas y signos de la enfermedad y disminuyen la progresión del daño radiológico. El uso de prednisona a dosis bajas (<15 mg/día) está asociado con el aumento de pacientes que entran en remisión y la disminución de la ingesta de AINES. La dosis óptima y duración de la terapia no está totalmente definida, aunque la mayoría de los especialistas usan los glucocorticoides durante los meses iniciales de la enfermedad y en los periodos de reactivación (Criswell L. y col. 2000).

Fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs). Los FAMEs tradicionales se asocian con beneficios terapéuticos importantes. Mejoran los signos y síntomas de la AR, retardan la progresión radiológica, mejoran en parte la calidad de vida y tienen un perfil de toxicidad y de interacciones farmacológicas conocido. Sin embargo, su comienzo de acción es lento (1 a 6 meses en la mayoría de los casos), el efecto sobre la progresión radiológica y sobre la calidad de vida es limitado, y su dosificación es compleja (O' Dell JR. y col. 2004). Entre este grupo de fármacos podemos destacar:

- Metotrexato (MTX).

El MTX es un antagonista del ácido fólico, debido a la introducción de los grupos metilo y amino en su estructura, lo que genera un mayor impedimento estérico (figura 4). Su acción comienza a las 3-4 semanas de iniciado el tratamiento y tiene una máxima respuesta a los 2-4 meses. Su eficacia y seguridad reconocidas lo han convertido en el medicamento estándar en el tratamiento de la AR. Se absorbe por vía gástrica y se metaboliza en el hígado. Las dosis terapéuticas óptimas se encuentran entre los 15 y los 25 mg administrados un día a la semana. La absorción por vía gástrica de dosis superiores a los 15 mg semanales es irregular, por lo que se recomienda en este caso la utilización de la vía subcutánea o intramuscular (Smolen JS. y col. 2010).

Figura 4. Estructura química de la molécula de metotrexato y ácido fólico.



El mecanismo por el cual el MTX a dosis bajas mejora la inflamación es desconocido. Tiene el mejor balance eficacia/toxicidad de todos los FAMEs. Sin embargo, un número importante de pacientes tratados con MTX en monoterapia no responden satisfactoriamente.

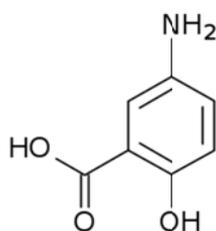
Como alternativas para estos pacientes se han propuesto el cambio de MTX por otro FAME, la combinación de varios FAMEs, y la combinación de MTX con fármacos anti-TNFs.

El tratamiento requiere el control bimensual de los recuentos celulares sanguíneos y la evaluación de la función hepática. Los efectos adversos más relevantes consisten en toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. Algunos de estos efectos (estomatitis, náuseas, mielosupresión) son dosis-dependientes y pueden prevenirse mediante la administración semanal de suplementos de ácido fólico 24 horas después del MTX. Sin embargo, los folatos no previenen la toxicidad pulmonar y hepática (Goodman T. y col. 1994).

- Sulfasalazina (SSZ).

La SSZ (figura 5) se absorbe por vía digestiva. Su eficacia depende de la liberación de la parte activa de la molécula, el ácido 5-aminosalicílico, en el intestino, con actividad antiinflamatoria. Presenta un buen perfil de seguridad, siendo las náuseas, vómitos, la fotosensibilidad, erupciones cutáneas y la supresión medular los acontecimientos adversos más importantes relacionados con la administración de este fármaco.

Figura 5. Estructura química de la molécula sulfasalazina y del ácido 5-aminosalicílico.



Ácido 5-aminosalicílico.

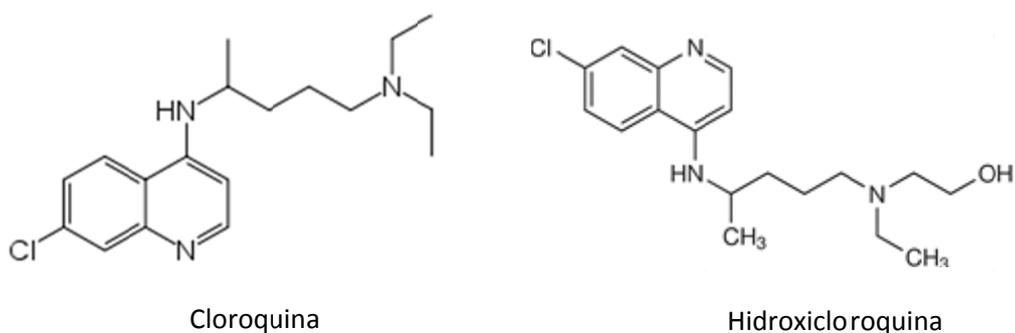
Las dosis recomendadas iniciales son de 500 mg dos veces al día, alcanzando hasta los 1500 mg dos veces al día si no se observa respuesta y es tolerada. Es eficaz controlando los síntomas y signos de la enfermedad y disminuyendo la progresión radiológica. En AR de comienzo es eficaz

en combinación con otros FAMES. Su eficacia, seguridad y coste lo han clorado entre los FAMES de elección en el tratamiento de la AR (Jobanputra P. y col. 2004).

- Cloroquina (CLQ) e hidoxicloroquina (HCQ).

La CLQ y la HCQ son derivados aminoquinolónicos (figura 6). El mecanismo de acción relevante es el de atenuación de la presentación de los autoantígenos y su consecuencia. También inhiben la liberación de prostaglandinas y enzimas lisosomales, la proliferación linfocítica y la producción de inmunoglobulinas.

Figura 6. Estructura química de la molécula cloroquina e hidoxicloroquina.



La dosis aconsejada es de 250 mg/día de CLQ y de 200-400 mg/día de HCQ. Son eficaces disminuyendo los signos y síntomas y no tienen efecto demostrable sobre la progresión radiológica. Cuando se usan en combinación, su eficacia se manifiesta como disminución de la dosis de corticosteroides y MTX.

Los antipalúdicos son fármacos relativamente seguros si se utilizan a las dosis recomendadas. Los efectos secundarios más frecuentes son la toxicidad gastrointestinal y cutánea, y los más graves la retinopatía y la toxicidad neuromuscular. La gran mayoría de los efectos secundarios son reversibles y no obligan a la suspensión del tratamiento (Jiménez-Palop M. y col. 2006).

- FAMEs biológicos: antagonistas del TNF- α (anti-TNF α).

La introducción de los FAMEs biológicos ha supuesto una mejoría importante en el desenlace de los pacientes con AR no sólo por su eficacia, sino también por la optimización del uso de FAMEs tradicionales.

Hasta el momento actual existen disponibles cinco anti-TNFs indicados en el tratamiento de la AR: infliximab (IFX), adalimumab (ADA), etanercept (ETN), golimumab (GLM) y certolizumab-pegol (CZP). Alrededor de un tercio de los pacientes tratados con estos fármacos entran en remisión, otro tercio alcanza una respuesta clínica satisfactoria y, finalmente, el otro tercio restante no responde al tratamiento.

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante frente al TNF α (figura 7) administrado en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea. Este compuesto se evaluó en más de 3000 pacientes en el conjunto de los ensayos de AR, destacando tres ensayos clínicos donde se midió su eficacia frente a placebo (Breedveld FC. y col. 2006; Keystone EC. y col. 2004; Weinblatt ME. y col. 2003).

Figura 7. Estructura tridimensional de la molécula de ADA.

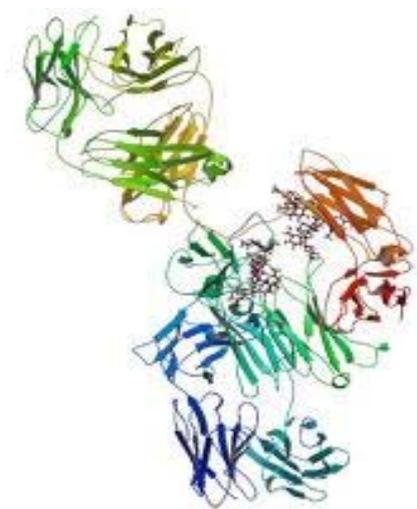


Figura adaptada de "DrugBank."

Etanercept es una proteína dimérica obtenida por fusión del dominio extracelular soluble del receptor-2 del factor de necrosis tumoral humano (TNFR2/p75), unido al dominio Fc de la IgG1 humana (figura 8) y se administra de forma subcutánea una o dos veces a la semana. Cinco estudios randomizados demuestran su eficacia junto con MTX o en monoterapia, en pacientes que no habían recibido previamente FAMEs o en aquellos en los que se obtuvo una respuesta inadecuada a FAMEs (Bathon JM. y col. 2000; Emery P. y col. 2008; Moreland LW. y col. 1997; Moreland LW. y col. 1999; Weinblatt ME. y col. 1999).

Figura 8. Estructura tridimensional de la molécula de ETN.

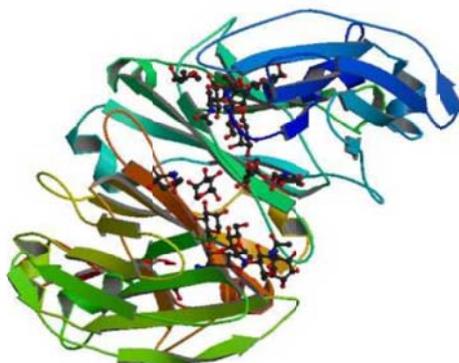


Figura adaptada de "DrugBank."

Infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano-murino quimérico dirigido contra el factor de necrosis tumoral (TNF).

Se administra en perfusión intravenosa a dosis de 3 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas.

Dos ensayos clínicos resumen la evidencia clínica en lo que respecta a su eficacia, donde ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la AR conjuntamente con MTX en pacientes no tratados previamente con FAMEs o en pacientes que han mostrado una respuesta inadecuada a FAMEs incluido el MTX (Lipsky PE. y col. 2000; St Clair EW. y col. 2004).

Figura 9. Estructura de IFX y comparación con los fármacos ADA y ETN en su unión a TNF- α .

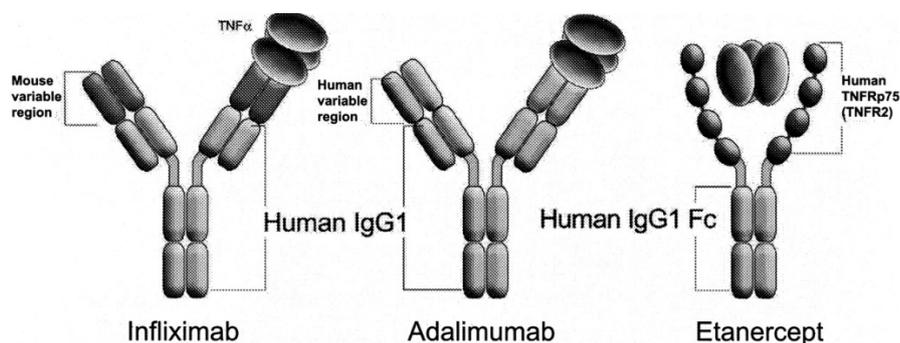


Figura adaptada de www.jrheum.org

Golimumab es un anticuerpo monoclonal humano, de reciente comercialización, que forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF- α humano, la soluble y la transmembranosa, impidiendo así la unión del TNF- α a sus receptores. Presenta la ventaja de una única administración mensual por vía subcutánea, lo que hace más cómoda su posología. En el tratamiento de la AR se administra en combinación con MTX.

Se dispone de 3 ensayos clínicos en fase III, multicéntricos, randomizados, doble ciego y controlados en los que se analiza la eficacia y seguridad de GLM en el tratamiento de la artritis reumatoide: GO-FORWARD Study, GO-AFTER study y GO-BEFORE study (Emery P. y col. 2009; Keystone EC. y col. 2009; Smolen JS. y col. 2009). En ellos se concluye que GLM ha demostrado ser un fármaco eficaz en el tratamiento de la AR, pero no más que otros anti-TNFs ni que MTX solo (cuando se compara con GLM solo). De hecho, del ensayo GO-BEFORE, en aquellos pacientes que no habían recibido tratamiento previo con MTX, GLM no mostró diferencias sobre el grupo control ($p=0,053$ para el conjunto de los grupos de GLM + MTX vs. MTX solo). Sin embargo en aquellos pacientes que si habían recibido otros anti-TNFs (GO-AFTER) obtuvieron mejores tasas de respuesta (ACR20).

Certolizumab-pegol consiste en un fragmento de un anticuerpo humanizado recombinante conjugado con polietilenglicol (pegilación). Se ha demostrado que este fármaco neutraliza el TNF α humano soluble y unido a membrana de forma dosis dependiente. La dosis inicial recomendada en pacientes adultos con AR es de 400 mg (2 inyecciones de 200 mg en el mismo día) en las semanas 0, 2 y 4, seguido de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2

semanas. Según los ensayos clínicos pivotales de CZP (RAPID1 y RAPID2) la dosis aprobada por la EMA en combinación con MTX, demostró ser eficaz en pacientes con AR activa moderada-severa refractarios a MTX (Keystone E. y col. 2008; Smolen JS. y col. 2009).

Figura 10. Estructura de GLM y CZP y comparación con el resto de fármacos anti-TNFs en su unión a TNF- α .

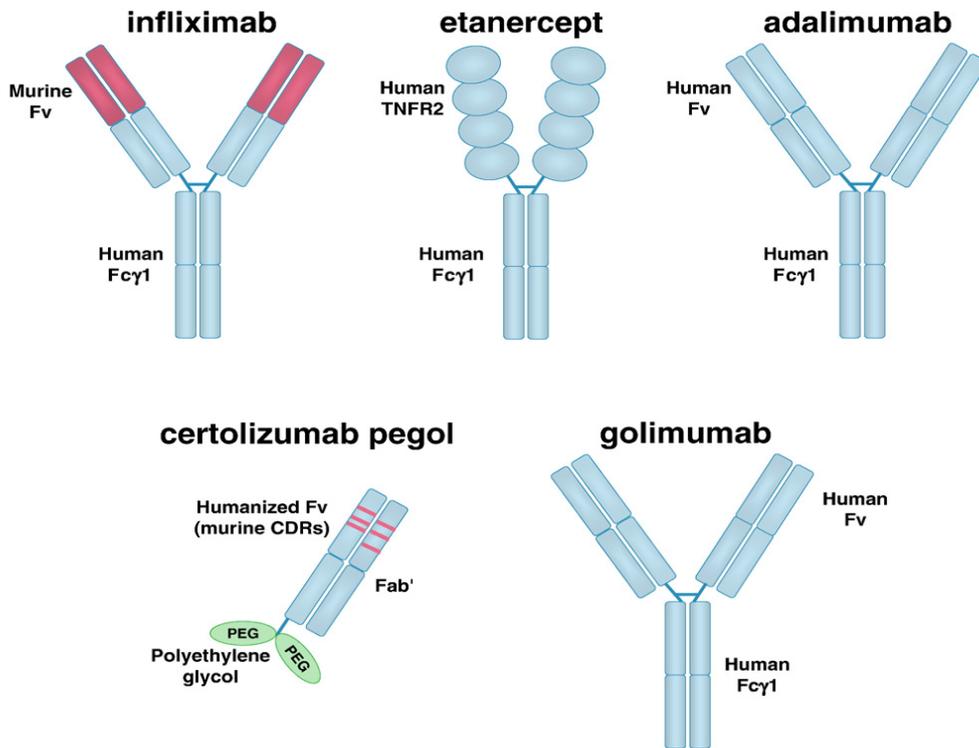


Figura adaptada de Melmed, G., et al, Nature Reviews Drug Discovery, (2008): Vol 7, pp641-642

- Seguridad de los anti-TNF- α .

Actualmente existe una amplia experiencia con IFX, ADA y ETN, sin embargo se necesita un mayor seguimiento y evidencia para GLM y CZP. Los datos existentes acerca de la seguridad de ADA, ETN e IFX en el tratamiento de la AR proceden de ensayos clínicos que han incluido cerca de 6.000 pacientes (Scott DL. y col. 2006), así como de una amplia experiencia en la práctica clínica. El tratamiento con estos 3 inhibidores del TNF α ha sido estudiado de forma más extensa, dada su anterior introducción. CZP y GLM muestran un perfil de seguridad similar a la de otros anti-TNFs.

Con los 5 fármacos se han observado algunos efectos secundarios serios y/o inesperados entre los que destacan:

- Reacciones asociadas a la infusión o en la zona de inyección (erupciones, prurito y urticaria).
- Manifestaciones cardiopulmonares (disnea, taquicardia, hipotensión o hipertensión).
- Infecciones respiratorias.
- Tuberculosis.
- Infecciones oportunistas.
- Neoplasias: Aun no está bien establecido si existe o no un aumento del riesgo total de cáncer en pacientes con AR tratados con inhibidores del TNF α . No hay evidencia actual de riesgo incrementado de tumores sólidos en pacientes con antagonistas del TNF α , aunque parece existir un riesgo aumentado en relación a tumores cutáneos no melanocíticos (basocelular) (Chakravarty EF. y col. 2005).

Hay que tener siempre en cuenta que, en esta enfermedad, el riesgo de cáncer, especialmente de origen linfoproliferativo, es mayor y es difícil separar el riesgo espontáneo del relacionado con el tratamiento de la enfermedad.

El registro español BIOBADASER (<http://biobadaser.ser.es/>), ha evaluado el papel de los anti-TNFs en la reducción de la mortalidad por eventos cardiovasculares, tumores e infecciones, y comparado con una cohorte de AR no tratada con estos fármacos. La conclusión del análisis fue que la mortalidad en los pacientes con AR tratados no difiere de la esperada para la población que no padece AR y es inferior a la de los pacientes con AR no tratados.

1.3. ESPONDILITIS ANQUILOSANTE.

1.3.1. Concepto y epidemiología.

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica de etiología desconocida y probable patogenia autoinmune (Khan MA. y col. 2002). Su nombre proviene de las raíces griegas *angkylos*, que quiere decir rigidez o fusión, y *spondylos*, que significa vértebra. Es la más frecuente y característica de las EsA, y la que más estrechamente se relaciona con el HLA-B27. Afecta primariamente al esqueleto axial (articulaciones sacroilíacas y columna vertebral), y a las entesis, pero puede afectar también a las articulaciones periféricas, en especial las articulaciones de miembros inferiores como las caderas, rodillas y pies. Pero además, pueden aparecer manifestaciones extraarticulares, como la uveítis, o la psoriasis.

La prevalencia de la EA depende de los criterios utilizados y de la población estudiada, aunque parece que podría existir además cierta predisposición en grupos poblacionales determinados, como indios norteamericanos o tribus cercanas al Ártico (Alexeeva L. y col. 1994).

Se estima que la prevalencia en poblaciones caucásicas se encuentra entre el 0,05% y el 0,23%. En poblaciones cercanas a los polos ésta es más elevada en relación con una mayor prevalencia del HLA-B27, en torno al 2,5%, y es especialmente elevada entre los indios Haida canadienses, donde se sitúa entre un 6-10% (Gofton JP. y col. 1972). También la frecuencia de EA en individuos de raza negra americanos es aproximadamente un cuarto de la existente entre caucásicos. En Europa se ha estimado que puede rondar el 0,3 o 1,8 % de la población (Braun J. y col. 1998).

1.3.2. Manifestaciones clínicas.

El síntoma inicial más característico es el dolor lumbar inflamatorio, que se define como un dolor insidioso, profundo, difícil de localizar, cambiante, con unas características que lo permiten distinguir del dolor lumbar no inflamatorio de otros orígenes.

La lumbalgia inflamatoria producida por la sacroileitis es el primer síntoma en aproximadamente el 75% de los pacientes con EA, y durante la evolución también será el síntoma más frecuente. Este dolor muchas veces obliga al paciente a levantarse por las noches.

Los síntomas derivados de la afectación de la columna vertebral pueden estar ausentes o ser muy leves al inicio de la enfermedad, apareciendo conforme avanza la enfermedad.

La rigidez lumbar matutina constituye la segunda manifestación más frecuente. Esta es muy manifiesta por las mañanas al levantarse o tras los periodos de inactividad, mejorando con el ejercicio y la ducha caliente. Con bastante frecuencia la rigidez matutina obliga al paciente a rodar lateralmente sobre sí mismo para poder salir de la cama.

Otro síntoma no siempre bien reconocido es el cansancio o fatiga, que se estima presente en el 63% de los pacientes (Dernis-Labous E. y col. 2003). Comentar que también puede acompañarse de síntomas generales como astenia, anorexia, pérdida de peso y fiebre. Aproximadamente un 40% de los pacientes desarrollarán artritis periférica, sobretodo grandes articulaciones de las extremidades inferiores como la cadera y rodilla, aunque esta es infrecuente al inicio. Lo mismo ocurre con las manifestaciones extraarticulares como la uveítis o la enfermedad inflamatoria intestinal.

1.3.3. Factores pronósticos.

Siguiendo con el pronóstico, el sexo masculino, una edad temprana de inicio, y la presencia de artritis periférica se han correlacionado con una peor evolución de la EA. La influencia de factores ambientales como el tabaquismo, el bajo nivel educacional o situación socioeconómica baja, una actividad que requiera un esfuerzo físico intenso o una actividad física escasa, también se han asociado a peor pronóstico (Ward MM. y col. 2002).

1.3.4. Evaluación. Consideraciones generales.

La evaluación de la EA (tanto para el diagnóstico como para el seguimiento), no sólo debe incluir una historia clínica y exploración física completos en cada visita (incluyendo la primera), sino también otro tipo de pruebas de laboratorio y radiológicas, así como de herramientas de evaluación estandarizadas y validadas como el BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). Con ello se puede evaluar una serie de dominios de la enfermedad, algunos resultan imprescindibles y sirven para analizar la actividad inflamatoria de la EA, función, el daño estructural, y la respuesta y toxicidad del tratamiento.

Existe otra serie de dominios de la EA que se podrán evaluar en función de las características de la enfermedad, interés del médico, e incluye por ejemplo la calidad de vida, costes, mortalidad, etc.

En 2006, ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) y EULAR colaboraron en la elaboración y publicación de un conjunto de 10 recomendaciones basadas en la evidencia publicada, para el manejo de la EA (Zochling J. y col. 2006). En dicha publicación, se especifica que en todo paciente con EA se debe registrar desde la primera visita cuatro grupos de datos:

1. Subjetivos del paciente (por medio de cuestionarios).
2. Clínicos.
3. De laboratorio.
4. Imagen.

Todo ello en relación siempre con la forma clínica de la EA que incluye la afectación axial, periférica, entesitis y manifestaciones extraarticulares.

Así pues, la primera evaluación de un enfermo con sospecha de EA debe incluir: historia clínica, exploración física, análisis de laboratorio (al menos: hemograma, bioquímica, VSG, PCR, HLA-B27), estudio radiológico (sacroiliacas, cadera y columna) y una evaluación del pronóstico.

Posteriormente, durante el seguimiento, y como en la primera visita, se realizarán también una historia clínica (aunque más corta y dirigida), exploración física, análisis de laboratorio (al menos: hemograma, bioquímica, VSG y PCR) con periodicidad variable, estudio radiológico (con periodicidad variable), y una evaluación del pronóstico.

1.3.5. Tratamiento de la espondilitis anquilosante.

El objetivo del tratamiento de la EA es conseguir la remisión de la enfermedad, y en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria para que se produzca una mejoría significativa de los síntomas y signos de la enfermedad, tales como la inflamación articular, el dolor y la rigidez, se preserve la capacidad funcional, manteniendo así una buena calidad de vida.

Se considera remisión de la enfermedad como la ausencia de síntomas, signos y cualquier otro dato indicativo de actividad de la EA.

La definición de enfermedad activa es compleja, y depende de la localización de la EA (formas axiales y periféricas), y de una serie de dominios de la evaluación (tabla 3).

Tabla 3. Criterios de enfermedad activa de la EA.

Se considera enfermedad activa si se cumplen los siguientes requisitos durante un período $\geq 3-4$ meses:

1. En las formas axiales:

BASDAI ≥ 4 , junto con al menos uno de los tres siguientes:

- Valoración general de la enfermedad por el paciente (VGP) ≥ 4
- Dolor espinal nocturno ≥ 4
- Elevación de reactantes de fase aguda (VSG y/o PCR)

2. En las formas periféricas:

Artritis y/o entesitis en una o más localizaciones, junto con al menos uno de:

- Valoración global de la enfermedad por el paciente (VGP) ≥ 4
- Elevación de los reactantes de fase aguda (VSG y/o PCR)

BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

En caso de que no fuese posible la remisión de la enfermedad, el objetivo del tratamiento de la EA sería conseguir la menor actividad clínica posible, que idealmente correspondería a un índice BASDAI ≤ 2 y una VGP < 2 , lo que indicaría la práctica ausencia de dolor y rigidez articular.

Muy recientemente, se ha propuesto (siguiendo con una metodología similar a la del DAS28) y validado otro índice de actividad, el ASDAS (Lukas C. y col 2009; van der Heijde D. y col. 2008). Este índice incluye dominios relevantes tanto para el médico como para los pacientes con EA, entre los que se incluyen varias preguntas de la escala BASDAI, la VGP, VSG y PCR.

Actualmente no disponemos de ningún tratamiento curativo, pero sí de fármacos y otras intervenciones que pueden producir una mejoría muy importante en los pacientes con EA. Los pilares básicos del tratamiento de las EA lo constituyen los tratamientos farmacológicos, así como los programas de ejercicios y fisioterapia.

Dentro de la terapia farmacológica actualmente disponemos de AINES y otros analgésicos, GC FAMEs y los anti-TNF α , además de otras terapias como el pamidronato.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Los AINES deben de ser el tratamiento de primera línea en la EA, ya que producen una rápida mejoría del dolor (axial y periférico), función, y rigidez, ayudando a mantener una calidad de vida normal (Batlle-Gualda E. y col. 1996; Zeidler H. y col. 2002). En la EA se recomiendan AINE de acción prolongada, preferiblemente al

acostarse, a dosis que controlen los síntomas durante las fases de mayor actividad. Una vez alcanzado el objetivo terapéutico, se deben prescribir a la dosis mínima eficaz.

Glucocorticoides (GC). Actualmente el empleo de los GC sistémicos en la EA está limitado debido a que no son tan eficaces como en otras enfermedades reumáticas, y a que su uso, durante periodos prolongados, se asocia a toxicidad. Sin embargo, pueden ser una opción complementaria (coadyuvante) a los AINES sobre todo en EA con afectación periférica, o una posible opción de tratamiento (que no la de primera elección) si intolerancia o refractariedad a los AINES.

Fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs). Entre estos fármacos destaca la SSZ siendo el FAME más utilizado en los pacientes con EA, y el único recomendado por las guías ASAS/EULAR para casos de EA con artritis periférica a dosis de 2-3 g/día (Zochling J. y col. 2006). Otros fármacos como el MTX, su uso actualmente no está recomendado. Se recomienda valorar su uso individualmente en aquellos pacientes con EA refractarios (sobre todo en las formas periféricas y entesitis) a todas las terapias de eficacia demostrada disponibles.

Fármacos anti-TNF α . Tanto los anticuerpos monoclonales ADA (40 mg cada dos semanas) e IFX (5 mg/kg cada 6-8 semanas después de la fase de inducción) y más recientemente comercializado GLM (50 mg una vez al mes), como el receptor soluble ETN (50 mg semanales), han demostrado ser altamente eficaces en el tratamiento de la EA resistente a la terapia con AINES.

La terapia biológica consigue una mejoría muy significativa tanto de los síntomas axiales como de los periféricos (artritis y/o entesitis) en la gran mayoría de los pacientes. En la EA, los anti-TNFs se utilizan en monoterapia, sin necesidad de asociación con MTX o SSZ. Reducen notablemente los cambios inflamatorios vertebrales, así como los valores de parámetros biológicos de inflamación (VSG y PCR).

Antes de la utilización de estos fármacos en pacientes con EA exclusivamente axial deben utilizarse al menos dos AINES a dosis máximas durante un periodo mínimo de tres meses, salvo si existe toxicidad o contraindicación previa. Si a pesar del tratamiento convencional, la enfermedad sigue activa estaría indicada la utilización de anti-TNFs (Sanmartí R. y col. 2004).

1.4. ARTRITIS PSORIÁSICA.

1.4.1. Concepto y epidemiología.

La artritis psoriásica (APs) es una artropatía inflamatoria, casi siempre seronegativa (ausencia de FR en el suero), que se manifiesta en pacientes con psoriasis (Moll JM. y col. 1973). Se ha asociado al HLA de clase I, al contrario de la AR que se asocia al HLA de clase II (Rahman P. y col. 2005). Suele debutar de forma insidiosa en la década de los 40 años, con ligero predominio en varones en las formas axiales, y de mujeres en las formas articulares periféricas.

Estimar la prevalencia exacta de la APs es complicado debido a la falta de unos criterios diagnósticos y de clasificación validados de uso generalizado, así como a las dificultades de muchos profesionales para realizar un diagnóstico correcto de la enfermedad. Ésta varía del 0,04% al 0,1% en la población general (O'Neill T. y col. 1994), siendo la incidencia estimada de 3,4 a 8 casos por 100.000 habitantes año (Savolainen E. y col. 2003).

1.4.2. Manifestaciones clínicas.

Manifestaciones osteoarticulares.

La APs puede manifestarse como artropatía periférica (la más frecuente), axial o una combinación de ambas. Pero además, pueden aparecer otra serie de manifestaciones como la entesitis, dactilitis, o síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis).

En relación con la artritis periférica, aunque el inicio de la clínica articular suele ser insidioso, hasta en un tercio de los pacientes es agudo. Generalmente cursa con dolor y rigidez en las articulaciones afectadas. Los síntomas generales como el malestar general, astenia, pérdida de peso y fiebre, están presentes en algunas ocasiones. A veces se inicia tras un episodio traumático.

Existen distintos patrones de afectación articular, mono, oligo o poliarticular. Aunque existe cierta controversia en cuanto a la frecuencia de cada patrón, el más frecuente parece que es el oligoarticular (Torre JC. y col. 1991), sin embargo, conviene matizar a raíz de los estudios publicados, que los patrones cambian, y que existe una tendencia hacia el patrón poliarticular según la APs va progresando en el tiempo (Gladman DD. y col. 2005).

El patrón articular varía desde la monoartritis a oligoartritis asimétrica, hasta poliartritis simétricas muy similares a la AR. Algo menos de un 5% de los pacientes presentan una forma de artritis especialmente grave y destructiva, la "artritis mutilante", sobre todo en pequeñas articulaciones de manos y pies con osteólisis epifisiaria y disminución de la longitud del dedo.

Por otro lado, en la APs es muy frecuente la dactilitis o "dedo en salchicha", presente hasta en un 30-50% de los enfermos. Ésta se produce por una tenosinovitis de los tendones flexores y sinovitis (Olivieri L. y col. 1997), que afecta con mayor frecuencia a los dedos de los pies, que a los de las manos, produciendo dolor y limitación funcional.

En la APs la prevalencia de afectación axial varía ampliamente según las series, desde un 4% hasta un 50% (Clegg DO. y col 1996; Queiro R. y col. 2002^b). Señalar que hasta un 20% de sujetos con APs tienen manifestaciones radiográficas de sacroileitis y otros rasgos de espondilitis sin apenas manifestaciones clínicas (Queiro R. y col. 2002^a). Sin embargo, carecemos de una definición universal de espondilitis psoriásica, y en la mayoría de ensayos clínicos con agentes biológicos en la APs, no se han medido desenlaces específicos de espondilitis.

Esta afectación recuerda a la que se produce en la EA pero tiene algunas diferencias como que en la APs no existe un predominio tan marcado en varones, el dolor y la limitación funcional no es tan llamativo, incluso existen formas asintomáticas, y las lesiones suelen ser asimétricas tanto a nivel de sacroiliacas, como de los sindesmosifos en la columna vertebral.

Manifestaciones cutáneas.

Cualquier variedad de psoriasis puede acompañar a la artritis, aunque en un 90% de los casos, es la psoriasis vulgar la implicada. Por lo general no existe relación entre la extensión, localización y gravedad del cuadro cutáneo con las manifestaciones articulares, sólo un 35% de los pacientes refiere una relación entre ambos cuadros (Gladman DD. y col. 1986). En cuanto a las lesiones ungueales, señalar que en los pacientes con psoriasis su presencia implica mayor riesgo de desarrollar artritis.

Finalmente, y aunque no es muy frecuente, en pacientes con APs, podemos encontrar casos de SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis).

Manifestaciones extraarticulares.

Al igual que en el caso de la afectación axial, la presencia de manifestaciones extraarticulares en pacientes con APs tiene alguna peculiaridad. Las manifestaciones oculares son las más frecuentes (uveítis, conjuntivitis y síndrome de Sjögren secundario). Hay casos descritos de linfedema en extremidades de pacientes con poliartritis psoriásica, y algunos estudios señalan que hasta un 16% de estos enfermos tiene afectación intestinal subclínica, especialmente en las formas oligoarticulares y con espondilitis (Schattelman L. y col. 1995).

1.4.3. Factores pronósticos.

En relación con el curso y pronóstico, aunque tradicionalmente se ha considerado esta patología como una forma de artritis menos grave que la AR, toda la información procedente de los estudios en estos últimos años no indica precisamente eso. Al igual que sucede con la EA y otras EsA, el curso es muy variable de unos enfermos a otros.

Distintos estudios ponen de manifiesto que la enfermedad progresa en muchos pacientes, incluso con el uso de FAMEs (Gladman DD. y col. 2001; Kane D. y col. 2003).

En cuanto a los factores pronósticos publicados destacamos:

- Sexo masculino
- HLA-DR7, B22
- < número de articulaciones inflamadas al inicio
- Mejor clase funcional al inicio
- VSG normal

éstos como factores de buen pronóstico, mientras que dentro de los clasificados como de mal pronóstico encontramos:

- HLA-B27, B39, DQw3, DRB1
- Uso previo de mucha medicación
- > 5 articulaciones inflamadas en la primera visita
- Inicio poliarticular

Finalmente, y en cuanto a la mortalidad, existe cierta controversia en referencia a si en la APs está aumentada. Algunos expertos sostienen que no está incrementada, pero existen estudios en los que sí está aumentada, siendo las principales causas de muerte la enfermedad cardiovascular, los trastornos respiratorios y las neoplasias (Gladman DD. y col. 1998; Wong K. y col. 1997).

1.4.4. Evaluación y tratamiento de la APs.

En cuanto a las medidas de respuesta al tratamiento, al margen de la importancia de las variables individuales que hemos comentado anteriormente, disponemos de índices compuestos como el DAS28, el PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria), o los criterios de la ACR modificados para la APs.

El PsARC fue la primera medida de desenlace articular específica para APs que fue la empleada en un ensayo clínico de SSZ (Clegg DO. y col 1996). Clasifica a los pacientes como respondedores o no, y se expresa como el porcentaje (%) de pacientes que responden.

Con posterioridad, se ha empleado un índice de respuesta compuesto (criterios ACR modificados para la APs), que no es más que una pequeña modificación de los criterios de respuesta del ACR empleados en los ensayos de AR (Mease PJ. y col. 2000).

Ambos índices, han demostrado tener una adecuada sensibilidad en ensayos clínicos (Antoni C. y col. 2005). No obstante, se ha considerado que los criterios ACR son más restrictivos que los PsARC, y por tanto, más recomendables para medir la respuesta a fármacos en ensayos clínicos (Fransen J. y col 2006).

En Europa, la medida de desenlace más representativa para medir respuesta a fármacos en la AR, ha sido el DAS, puesto que éste, a diferencia de los criterios ACR, no sólo permite evaluar la respuesta a fármacos, sino medir la "cantidad" de actividad de la enfermedad (van Gestel AM. y col. 1996). Su amplio y extenso uso en práctica clínica cotidiana en la AR, hacía que fuese una herramienta especialmente atractiva para su uso cotidiano en pacientes con APs.

En cuanto al tratamiento de la APs, la base del mismo lo constituye el tratamiento farmacológico. Pueden utilizarse analgésicos, AINES o glucocorticoides como medicación sintomática. No obstante, la mayoría de pacientes con APs precisarán la llamada terapia antirreumática de fondo

(fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) para controlar los signos y síntomas de la artritis y evitar la destrucción articular y la progresión de la enfermedad. Dentro de dicha terapia se incluyen los FAMEs clásicos (MTX, SSZ, leflunomida y ciclosporina) y la terapia biológica (ETN, IFX, ADA y GLM) (Turkiewicz AM. y col. 2007).

A parte de este tratamiento puramente farmacológico, existen otras alternativas no farmacológicas como programas de fisioterapia adaptados a las necesidades individuales de cada paciente o el reposo y la cinesiterapia pasiva que sería útiles en la fase aguda.

BLOQUE B: EVALUACIÓN ECONÓMICA.**1.5. FUNDAMENTOS DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS SANITARIAS.****1.5.1. Aspectos generales de las evaluaciones económicas.**

En los últimos años se ha puesto de manifiesto algo que era previsible desde hace tiempo, esto es, que los recursos disponibles para cubrir la atención sanitaria de la población no son suficientes ante la ilimitada demanda de la sociedad en cuidado sanitario. Aunque cada vez son más las partidas dedicadas a la atención sanitaria, las necesidades de la población crecen de manera más rápida de lo que lo hace el presupuesto sanitario. Por ello, en los países industrializados, los recursos existentes en los sistemas nacionales de salud destinados a la financiación de los medicamentos y tecnologías sanitarias con presupuestos públicos son cada vez más limitados (Soto Álvarez J. 2012).

En el año 2011, el gasto sanitario público de nuestro país ascendió a más de 63.000 millones de euros, de los que aproximadamente 11.200 millones se destinaron a financiar medicamentos adquiridos en oficina de farmacia, más de 5.000 millones en sufragar medicamentos de uso hospitalario, y alrededor de 7.000 millones se utilizaron en la financiación de productos y tecnologías sanitarias en general.

En la actualidad, el gasto sanitario representa entre el 30-35% del presupuesto global de la mayoría de las Comunidades Autónomas, con incrementos anuales cercanos al 10% en la última década, muy por encima de los incrementos del producto interior bruto (PIB) en el mismo periodo de tiempo según fuentes del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

La evaluación económica es una disciplina cuya misión es la descripción, análisis y relación entre los costes (efectos sobre recursos) y los resultados clínicos obtenidos (efectos sobre la salud) tras el uso de diferentes opciones terapéuticas en el manejo de una enfermedad, así como su impacto en el Sistema Nacional de Salud (SNS), los pacientes y la sociedad. Por tanto, son análisis que van a ayudar a la designación de los recursos por parte de los decisores y en la priorización de las opciones terapéuticas a utilizar rutinariamente por parte de los profesionales

sanitarios, basándose en el concepto de eficiencia (o coste-efectividad) (Sacristan JA. y col. 2004).

En la tabla 4 se muestran diferentes conceptos dentro de la evaluación de los efectos de los medicamentos y tecnologías sanitarias.

Tabla 4. Evaluación de los efectos de los medicamentos y tecnologías sanitarias.

Eficacia

Se refiere a los efectos producidos en condiciones experimentales, con criterios estrictos de selección de pacientes y seguimientos estrechos. Se enmarca en el contexto de un ensayo clínico. Va a responder a la pregunta de si un nuevo medicamento o tecnología sanitaria puede funcionar.

Efectividad

Hace referencia a los efectos de los medicamentos y tecnologías sanitarias cuando se utilizan en las condiciones de la práctica médica diaria, donde todo tipo de pacientes van a ser tratados con la nueva opción terapéutica. Responde a la pregunta de si una alternativa terapéutica funciona en las condiciones de uso rutinario.

Eficiencia

Expresa la relación entre los resultados en salud obtenidos y los costes necesarios para su consecución. Responde a la pregunta de si el empleo de una determinada intervención sanitaria va a compensar desde el punto de vista económico.

Disponibilidad

Representa la capacidad del ente financiador para poder cubrir los gastos derivados de la utilización de la nueva opción terapéutica en el SNS. Para ello, es necesario efectuar análisis de impacto presupuestario.

Hay que tener en cuenta que las evaluaciones económicas no sustituyen ni deben sustituir a otro tipo de valoraciones (beneficio/riesgo, seguridad, conveniencia, etc.), sino que complementan a éstas y sólo deberían efectuarse una vez se haya demostrado que la alternativa en evaluación es eficaz/efectiva y segura comparada con otras opciones existentes.

1.5.2. Aplicaciones de los análisis de evaluación económica.

Las evaluaciones económicas de medicamentos y tecnologías sanitarias nos van a proporcionar información importante a la hora de tomar decisiones en política sanitaria, tales como (Johannesson M. y col. 1995):

- a) Negociación del precio y fijación del estatus de financiación pública de una nueva opción terapéutica.
- b) Incorporación de la nueva alternativa en los protocolos y guías terapéuticas de uso hospitalario.

- c) Recomendación de las alternativas terapéuticas a emplear de manera rutinaria en la práctica diaria, a través de la evaluación y selección de los tratamientos existentes.
- d) Recomendaciones sobre los diversos tratamientos disponibles para tratar una determinada patología específica a la hora de diseñar o actualizar una guía terapéutica.
- e) Ayuda a los profesionales sanitarios a prescribir de una manera más eficiente al poder conocer que tratamientos van a ser más coste-efectivos y, por lo tanto, poder obtener los mejores resultados clínicos con los recursos disponibles.

1.5.3. Tipos de evaluaciones económicas.

La clasificación de las evaluaciones económicas clásicamente viene definida dependiendo de si se comparan dos o más opciones terapéuticas y de si se evalúan tanto los costes como los resultados en salud. Se dividen en evaluaciones parciales (donde sólo se tendrán en cuenta los costes o los resultados por separado, pero no ambos a la vez) y evaluaciones completas (donde se comparan dos o más alternativas y se valoran tanto los costes como los resultados conseguidos) (tabla 5) (Soto Álvarez J. 2012).

Las evaluaciones parciales no deben usarse exclusivamente en la toma de decisiones, ya que pueden confundir al decisor al no disponer de toda la información. Tal es el caso de los análisis de impacto presupuestario (un tipo de análisis parcial), los cuales deberían completar la información obtenida de análisis completos como estudios de coste-efectividad.

Tabla 5. Tipos de evaluaciones económicas.

		¿Se evalúan tanto los costes como los resultados?	
		NO	SI
¿Existe comparación entre dos o más alternativas?	NO	Evaluación Parcial	Evaluación Parcial
		Descripción de resultados Estudios de costes de la enfermedad Análisis de impacto presupuestario	Análisis coste-consecuencia
	SI	Evaluación Parcial	Evaluación completa
		Evaluación de eficacia o efectividad Análisis de costes	Minimización de costes Análisis coste-efectividad Análisis coste-utilidad Análisis coste-beneficio

1.5.4. Situación actual de los análisis de evaluación económica y estandarización en el diseño.

Actualmente, ante la escalada progresiva de los precios en las nuevas terapias que se incorporan al mercado, el mero análisis de los datos de eficacia y seguridad ya no son suficientes para determinar todo el valor que éstas aportan. De manera creciente, en múltiples países las nuevas opciones terapéuticas deben mostrar una mayor eficiencia frente a los comparadores ya existentes (para conseguir una financiación con cargo a los presupuestos del SNS), de tal manera que consigan ganancias importantes en salud con costes adicionales socialmente aceptables (Taylor RS. y col. 2004).

El primer país en introducir una regulación específica y formal de evaluación de criterios de coste-efectividad para decidir la financiación de nuevas intervenciones sanitarias fue Australia en 1993. En Europa, hay nueve países que han incorporado como exigencia formal la necesidad de disponer de estudios coste-efectividad a la hora de fijar el precio y financiación de nuevas opciones: Reino Unido, Alemania, Bélgica, Holanda, Suecia, Noruega, Finlandia, Portugal y Hungría. En otros países del mismo entorno como Francia o Italia, el hecho de disponer de estos datos, aunque no obligatorios, ayuda en las negociaciones (Anell A. y col. 2005; Bekkering GE. y col. 2008; Cleemput I. y col. 2009; Drummond M. y col. 1999).

En España, la situación hasta hace poco era parecida a la de estos dos últimos países. Sin embargo con la aprobación recientemente del Real Decreto-Ley 9/2011 y Real Decreto-Ley 16/2012 ponen de manifiesto el uso de los análisis coste-efectividad y de impacto presupuestario a la hora de negociar el precio y financiación de los nuevos medicamentos y productos sanitarios.

Desde que se comenzó a utilizar estas evaluaciones hasta la actualidad, la metodología en el diseño y elaboración de estos estudios ha mejorado considerablemente, sobre todo en: a) la aplicación de las pruebas estadísticas; b) la evaluación y el manejo de la incertidumbre de los resultados; c) la realización e interpretación de los modelos económicos; d) la medición de los estados de salud de los pacientes a través del cálculo de la utilidad social y e) la metodología que permite la extrapolación de los resultados de un país a otro, manteniendo y asegurando la calidad y validez de los mismos (Drummond M. y col. 2006).

Sin embargo, existen críticas de diversos estamentos como sociedades científicas, profesionales sanitarios y autoridades sanitarias en cuanto a la transparencia, validez y objetividad de estas evaluaciones económicas, al considerar que no existe un claro soporte metodológico y un adecuado rigor científico a la hora de llevarlos a cabo (Hill S. y col. 2005; Jefferson T. y col. 2002).

Por estos motivos, poco a poco surgió la necesidad de estandarizar la elaboración, realización y análisis de estas evaluaciones, con el fin de disminuir las discrepancias en los criterios y metodologías empleadas en su diseño, lo que ayudaría a aumentar su validez, credibilidad y relevancia para los profesionales sanitarios y otros decisores (Mullins CD. y col. 1998; Rovira J. y col. 1996). En la figura 11 se especifican los pasos sucesivos que deberían seguirse y tenerse en cuenta a la hora de diseñar y analizar evaluaciones económicas.

Figura 11. Pasos en la elaboración y diseño de una evaluación económica.

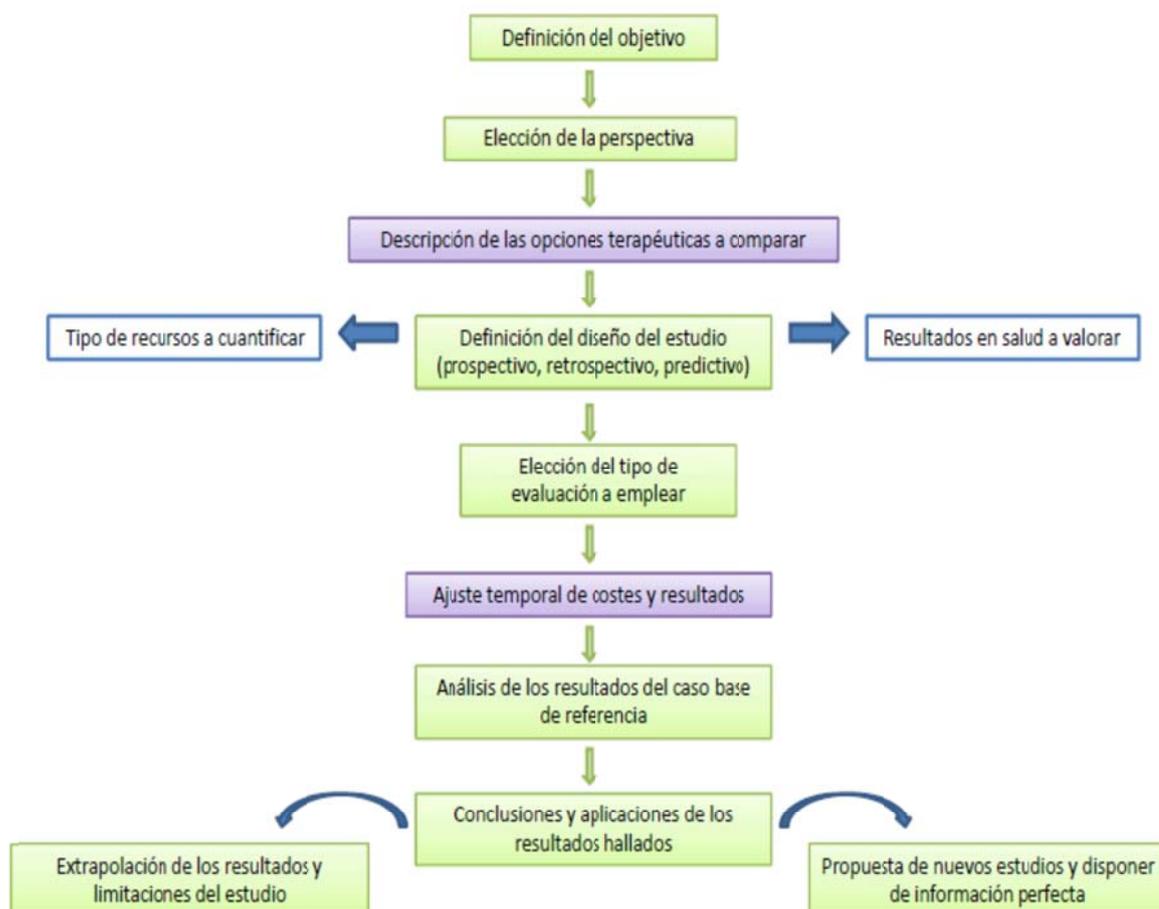


Figura adaptada de Soto Álvarez J 2012.

Objetivo y definición.

El objetivo y propósito de toda evaluación económica debe estar bien definido, de forma clara, concisa y evaluable. Se deberá describir claramente la hipótesis que se quiere contestar con el estudio o la cuestión que abordará.

Perspectiva.

Hace referencia al punto de vista desde el que se lleva a cabo la evaluación. Las perspectivas más frecuentemente elegidas son el Hospital, el Sistema Nacional de Salud (SNS) o la de la sociedad en su conjunto. Es un factor importante y que debe estar claramente definido al comienzo del proceso, ya que el tipo de costes a cuantificar, la evaluación de resultados y las alternativas a comparar, dependen de ella.

Elección del comparador.

Toda evaluación económica lleva implícita la comparación de una opción terapéutica respecto de otra u otras (comparadores), con el fin de conocer la más eficiente. Se hace necesario incluir los comparadores más adecuados: a) los más baratos; b) los más eficientes; c) los que presentan una mayor eficacia; d) los más utilizados en la práctica clínica; e) aquellos a los que va a sustituir la nueva opción.

A pesar de esto e independientemente del comparador seleccionado, la realización de análisis de sensibilidad siempre es necesaria tal como se explicará más adelante.

1.6. ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD.

1.6.1. Definición.

El análisis coste-efectividad (ACE) constituye el tipo de evaluación económica más empleado en el ámbito sanitario y, por ende, en el mundo de los medicamentos y tecnologías sanitarias. Este tipo de estudios surgen a mediados de la década de los años sesenta, y desde entonces se ha considerado el análisis más apropiado para medir la eficiencia de los nuevos medicamentos y tecnologías sanitarias (Eddy DM. y col. 1992).

Este tipo de análisis pretende identificar, evaluar y comparar los costes y los beneficios clínicos (efectividad) de diferentes alternativas terapéuticas, con el fin de determinar su eficiencia y poder emplear este dato en la toma de decisiones en política sanitaria en general, y en política farmacéutica en particular (Soto Álvarez J. 2012). Dado que el nivel depende de dos variables (costes y resultados), una opción terapéutica se puede considerar coste-efectiva frente a otra u otras cuando (Doubilet P. y col. 1986):

- Genera un menor consumo de recursos y es mayor o igual de eficaz/efectiva.
- Produce un mayor consumo de recursos y es también más eficaz/efectiva y el coste adicional necesario se compensa con los resultados en salud extra.
- Consume los mismos recursos y produce mejores resultados en salud.

La efectividad en los análisis coste-efectividad se valora en cualquiera de las unidades naturales con la que los clínicos evalúan los resultados obtenidos tras la administración de una alternativa terapéutica (años de vida ganados, reducción de las cifras de colesterol y presión arterial, muertes evitadas, supervivencia global, supervivencia ajustada por calidad de vida, supervivencia libre de progresión, pacientes libres de efectos adversos) (Tappenden P. y col. 2006).

La obtención de los datos de efectividad puede llevarse a cabo tanto mediante la consulta de fuentes primarias como secundarias (tabla 6). Las primeras son más válidas y fiables a diferencia de las segundas que conllevan el problema de ser menos precisas y creíbles por los profesionales sanitarios y decisores.

Tabla 6. Fuentes a emplear en la obtención de datos de efectividad en los análisis coste-efectividad.

<i>Fuentes Primarias</i>	<i>Fuentes Secundarias</i>
Diseños prospectivos <ul style="list-style-type: none"> - Ensayos clínicos - Ensayos clínicos pragmáticos o naturalísticos. - Estudios observacionales (estudios de cohortes). 	<ul style="list-style-type: none"> - Revisión de bases de datos. - Registros médicos/historias clínicas. - Revisiones sistemáticas/metaanálisis. - Paneles de expertos. - Asunciones.
Diseños transversales/retrospectivos <ul style="list-style-type: none"> - Estudios observacionales (estudios de cohortes y casos-contróles). - Estudios transversales. 	

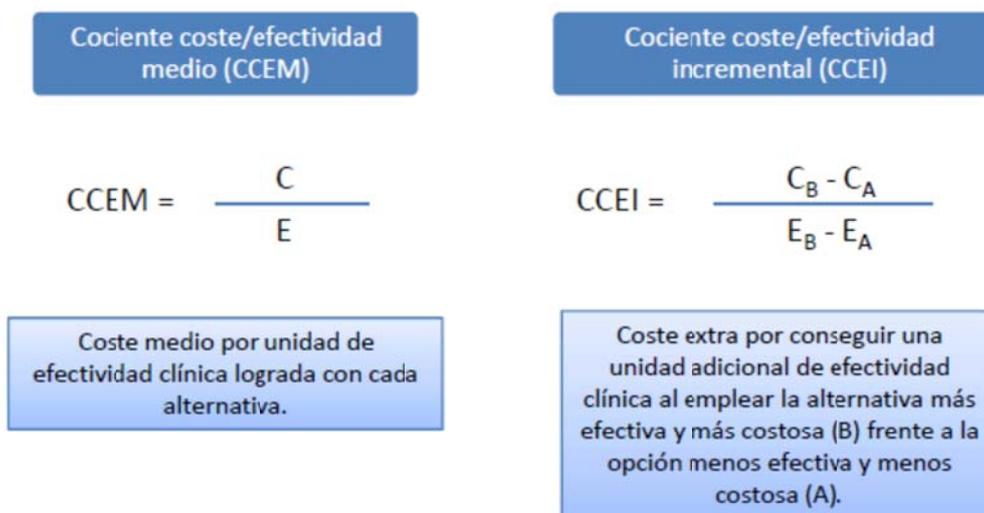
1.6.2. Parámetros del análisis coste-efectividad.

En este tipo de análisis destacan dos parámetros fundamentales como son el cociente coste/efectividad medio (CCEM) y el cociente coste/efectividad incremental (CCEI) (figura 12).

El CCEM obtenido para cada una de las alternativas, nos permitirá conocer el nivel de eficiencia de cada una de ellas. El empleo de este parámetro debe hacerse cuando ambas alternativas u opciones sean completamente independientes entre sí (por ej., una nueva vacuna y un nuevo medicamento para el tratamiento de la hipertensión). La opción con un menor CCEM será la más coste-efectiva (eficiente), con la utilización de menos recursos para obtener cada unidad de efectividad.

El CCEI, por norma general, compara dos alternativas, una con una mayor efectividad y un mayor coste asociado (por ej., nuevo medicamento que se incorpora al mercado), con otra de menor efectividad y costes asociados (opción presente en el mercado), con el fin de conocer el volumen de recursos adicionales que haría falta para emplear la alternativa que mayor efectividad presenta. Éste parámetro debe utilizarse cuando se evalúen opciones terapéuticas que sean mutuamente excluyentes, es decir, el decisor deberá elegir entre el nuevo medicamento comercializado o el ya existente. Por ello, el CCEI es un parámetro más útil y que nos aporta mayor información con lo que es el que se emplea de manera rutinaria para la toma de decisiones en política sanitaria (Rubio C. 2002; Bambha K. y col. 2004).

Figura 12. Parámetros del análisis coste-efectividad.

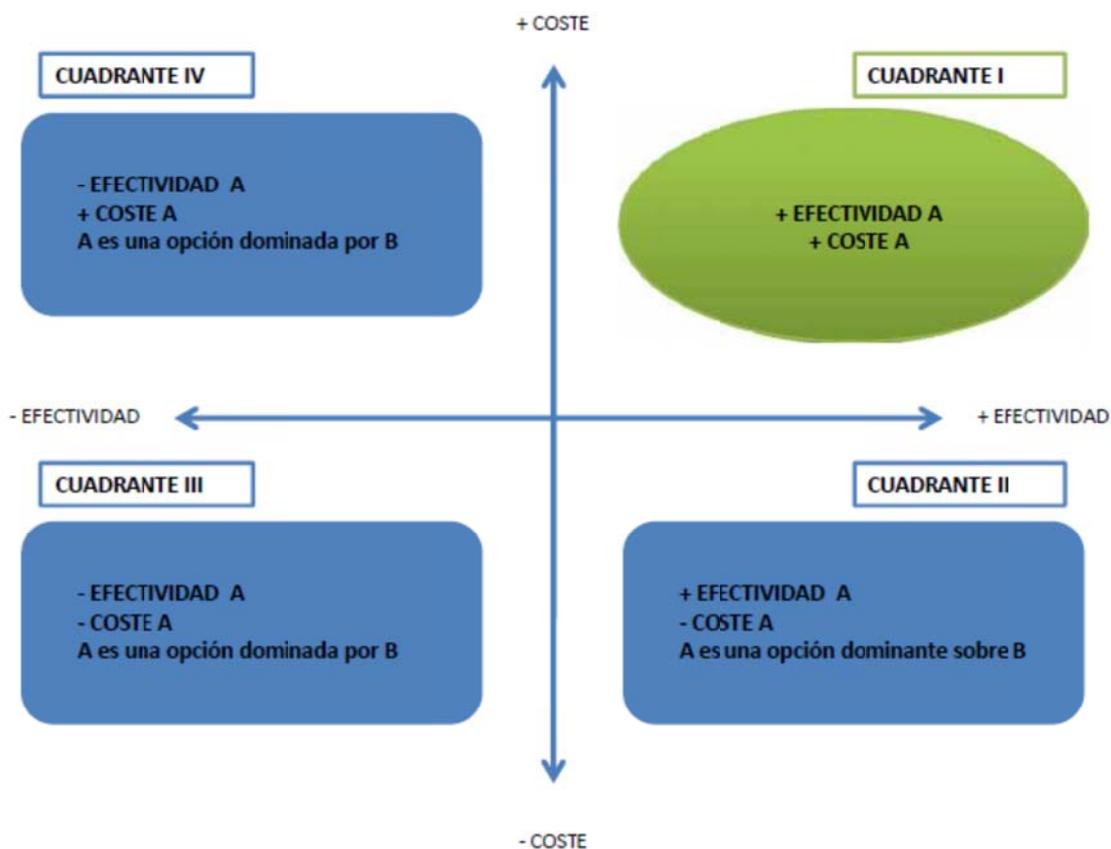


El CCEI se obtiene a partir de los valores medios de los costes y las efectividades de los tratamientos comparados. En este sentido, es necesario considerar la variabilidad muestral de ambos aspectos, por lo que es necesario el cálculo del intervalo de confianza al 95% ó 99% del parámetro, con el fin de conocer entre que valores se encuentra el valor real de CCEI. Existen diversas técnicas actualmente para su obtención, las más destacadas hoy día son: la técnica del remuestreo (bootdtrap analysis) para datos obtenidos de ensayos clínicos o estudios observacionales, y el análisis probabilístico de Monte Carlo si el análisis se ha efectuado empleando un modelo analítico (Rubio-Terrés C. y col. 2004).

1.6.3. Interpretación de los resultados.

La interpretación de los datos en estos estudios coste-efectividad es un aspecto fundamental a la hora de sustraer las conclusiones del estudio y permitir que el decisor en materia sanitaria pueda tomar las decisiones acertadas. Ello puede conseguirse a través del plano coste-efectividad (figura 13) (Black WC. y col. 1990).

Figura 13. Plano coste-efectividad donde se compara un nuevo tratamiento (A) frente a un comparador ya existente.



El cuadrante I (superior derecha), representa la situación más habitual. En este caso, el nuevo tratamiento es más efectivo, pero al mismo tiempo más caro que la opción ya existente. Por tanto, se debe evaluar si el coste extra por conseguir cada unidad de efectividad adicional derivado de emplear la nueva opción presenta una cuantía asumible por el SNS, antes de establecerla de manera rutinaria en la práctica médica en lugar del comparador.

Por otro lado, la interpretación del CCEI de los cuadrantes II y IV puede ser problemática, ya que en ambos casos su valor es negativo, pero las implicaciones en la toma de decisiones son completamente diferentes. Así en el cuadrante IV hay que rechazar el empleo del nuevo tratamiento y se debe continuar empleando el comparador, mientras que en el cuadrante II hay que utilizar rutinariamente el nuevo tratamiento y desechar el uso del comparador.

Por este motivo y por no tener que manejar valores negativos del CCEI, se ha desarrollado el enfoque del beneficio neto sanitario (BNS) como una alternativa al empleo del CCEI a la hora de tomar decisiones (Stinnett A. y col. 1998). La fórmula matemática que permite su cálculo es la siguiente:

$$\text{BNS} = \Delta E - \left(\frac{\Delta C}{\lambda}\right) = (E_a - E_b) - (C_a - C_b)/\lambda$$

donde E_a representa la efectividad media del fármaco A y E_b la efectividad media del fármaco B en la población de estudio. C_a y C_b representa los costes medios por paciente de los fármacos A y B respectivamente, y λ el valor umbral de disponibilidad a pagar por unidad de efectividad adicional (De Cock E. y col. 2007). El procedimiento para el cálculo de su intervalo de confianza al 95% es el siguiente (Soto Álvarez J. 2012):

$$\text{BNS} \pm 1,96 \left[S^2_{\Delta E} + \frac{1}{R^2 S^2_{\Delta C}} - 2/RS^2(\Delta E, \Delta C)/n \right]^{0,5}$$

siendo $S^2_{\Delta E}$ la varianza muestral de ΔE , $S^2_{\Delta C}$ la varianza muestral de ΔC y $S^2_{\Delta E, \Delta C}$ la covarianza de ΔE y ΔC ; n el tamaño de la muestra de pacientes; $R=\lambda$.

Si el valor de $\text{BNS} > 0$ se concluye que el tratamiento con la nueva alternativa es coste-efectivo, mientras que un valor de $\text{BNS} < 0$ determina que la alternativa más coste-efectiva sigue siendo el comparador. La tercera opción donde dicho parámetro es igual a 0 determina que no existe diferencia en cuanto al coste-efectividad para ambas opciones terapéuticas.

Finalmente, una vez analizados e interpretados los resultados, será necesario efectuar un análisis de sensibilidad (simple, multivariante, tornado, probabilístico, etc.) con el fin de conocer el grado de solidez de los resultados.

1.7. ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO.

1.7.1. Antecedentes y situación actual.

Los análisis de impacto presupuestario (AIP) son herramientas que permiten valorar el consumo de recursos que supone la llegada de una nueva opción terapéutica en el manejo de una patología concreta, fijándose especialmente en la cantidad adicional de recursos que tendrán que emplearse tras la introducción de esta nueva alternativa en el mercado (Mauskopf JA. y col. 2005). En otras palabras, es la estimación financiera de los costes netos que incorporará una institución sanitaria, al dar cobertura a una determinada intervención.

Los avances de los AIP en salud han llegado a plantear y reconocer que las evaluaciones económicas analizan parte de las consecuencias de la incorporación de tecnologías sanitarias (Trueman P. y col. 2001). Las evaluaciones económicas como los estudios coste-efectividad o coste-utilidad estiman los costes y beneficios incrementales de una intervención en comparación con otra, pero no hablan de las implicaciones financieras de tomar una decisión de cobertura (Garay OU. y col. 2011). En este sentido, a pesar de que un nuevo medicamento podría resultar una opción coste-efectiva, también podría no ser financiable por una institución.

Los análisis coste-efectividad o coste-utilidad por sí solos no responden a las siguientes preguntas ¿puede el financiador dar cobertura a sus beneficiarios? ¿se poseen recursos suficientes para afrontar la carga financiera de esta nueva opción?

A pesar de la importancia de estas preguntas, los AIP no son vistos como evaluaciones económicas o por lo menos aún se discute su consideración como tal (Brosa M. y col. 2005) ya que con frecuencia se suponen de una menor complejidad.

Sin embargo, se consideran estudios complementarios a otro tipo de evaluaciones económicas, ya que evalúan un aspecto distinto como es la asequibilidad y factibilidad del ente financiador una vez introducida una nueva alternativa en el mercado (Baltussen R. y col. 1999; Hilden J. y col. 2008), pero cabe aclarar que es posible realizar AIP de forma independiente, es decir, prescindiendo de los análisis coste-efectividad o coste-utilidad.

A nivel mundial, cada vez es mayor la necesidad de generar estudios de impacto presupuestario junto con análisis coste-efectividad y coste-utilidad como requisito para evaluar las tecnologías,

aunque en la práctica sólo unos pocos países las realizan, como Australia, Canadá, Reino Unido, Hungría, Holanda, Francia y Polonia (Mauskopf JA. y col. 2007; Orlewska E. y col. 2004).

En España, en estos momentos la realización de AIP es un requisito oficial a la hora de negociar el precio y financiación de nuevos medicamentos y además, el hecho de que puedan efectuarse estos análisis focalizados en diferentes estamentos (Comunidades Autónomas y Hospitales) facilita el uso rutinario en la toma de decisiones en política sanitaria (Sanchez de la Rosa R. y col. 2011).

1.7.2. Definición.

Podemos definir el AIP como una estimación cuantitativa de la alteración prevista en el gasto sanitario asociado a la atención de una patología o grupo de pacientes concretos con la introducción de una nueva intervención sanitaria para dicha patología/grupo de pacientes (Brosa M. y col. 2005).

Otra definición de AIP a la que nos podemos atener lo define como una herramienta que nos permite predecir el impacto financiero potencial debido a la adopción y difusión de la nueva opción o tecnología sanitaria por el sistema sanitario cuando se dispone de recursos limitados (Kauskopf JA. y col. 2007).

Considerando lo expuesto, podemos resumir que los AIP son el resultado de restar el coste de una enfermedad concreta bajo supuestos distintos, donde siempre se sustraerá el coste real (actual) de la enfermedad, de los costes estimados para los escenarios alternativos definidos por las consecuencias que sobre la población diana y su manejo pudieran tener la introducción de una nueva intervención. La figura 14 resume esta aproximación al AIP (Brosa M. y col. 2005).

Figura 14. Redefinición del análisis de impacto presupuestario (AIP).

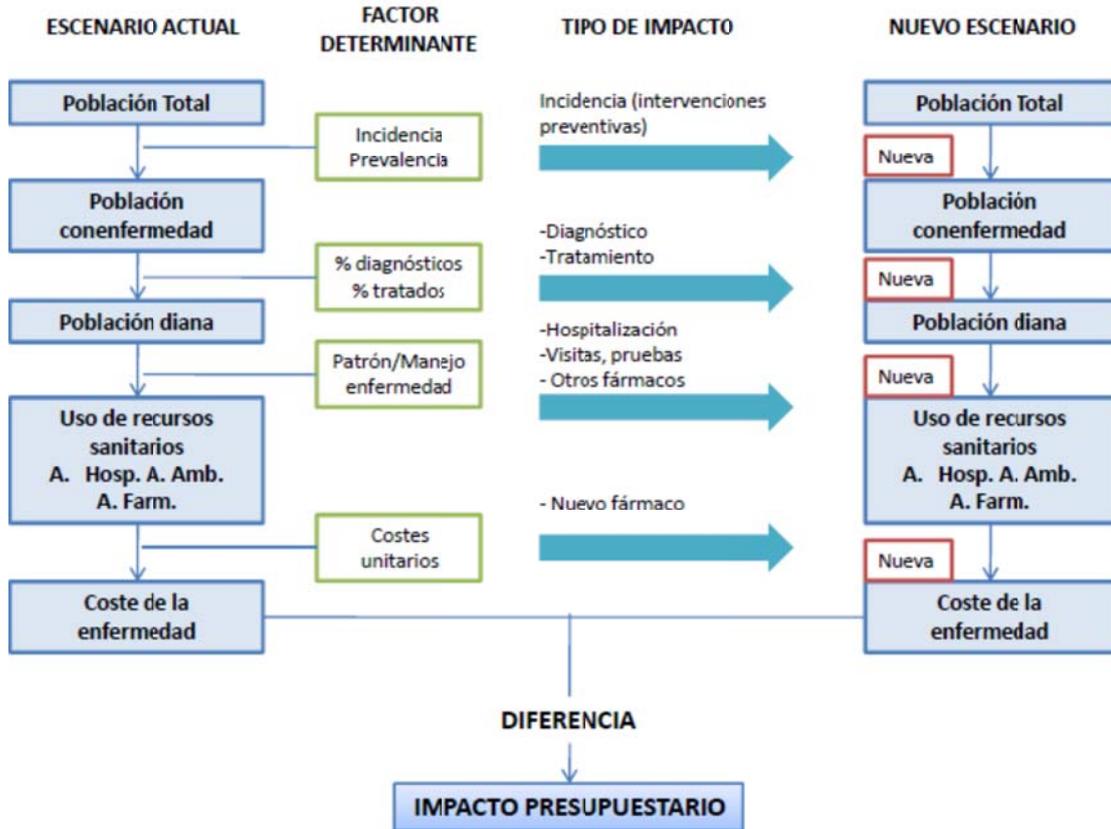


Figura adaptada de Brosa M. y col. 2005.

1.7.3. Distinción entre evaluación económica y análisis de impacto presupuestario.

Mientras una evaluación económica evalúa el beneficio adicional en salud conseguido tras la inversión en una nueva tecnología u opción terapéutica (tal es el caso del coste por años de vida ajustado por calidad), el AIP evalúa la factibilidad (“affordability”) de la nueva opción o tecnología en cuestión (por ej., el coste neto anual de adoptar dicha opción para un número de años determinado). Aunque ambos tipos de estudios tienen muchos aspectos metodológicos similares, hay ciertas diferencias entre ambos (NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence):

- El AIP no es una evaluación económica, pero está basado en principios económicos.
- Las evaluaciones económicas informan sobre costes y resultados en salud (health outcomes), mientras que el AIP informa únicamente sobre costes.

- El horizonte temporal en estudios de impacto presupuestario son limitados (2-5 años), más prolongados en el caso de evaluaciones económicas.

1.7.4. Recomendaciones y aspectos metodológicos en los AIP.

Trueman y col proponen unas recomendaciones para la consecución de este tipo de análisis entre las que destacamos:

- a) **Transparencia:** los AIP deben ser transparentes en las hipótesis, determinación de la situación de partida, costes de las intervenciones propuestas y fuentes de datos.
- b) **Perspectiva:** deben realizarse desde una perspectiva clara(s) y acorde(s) con las necesidades del usuario, que generalmente será el financiador o comprador de la intervención analizada (SNS, Servicios Regionales de Salud o Servicio de Farmacia Hospitalaria).
- c) **La velocidad y magnitud de la adopción de la nueva intervención** deben ser realistas, pudiendo utilizar de forma complementaria tanto estudios de tendencias epidemiológicas e instrumentos como las proyecciones de ventas de la empresa productora del fármaco o tecnología analizada.
- d) **Horizonte temporal:** debe definirse claramente el horizonte temporal, ya que la intervención sanitaria estudiada puede generar costes adicionales para el sistema en un periodo de tiempo determinado, pero generar ahorro en otro diferente, e incluso variar los ahorros producidos en diferentes periodos de tiempo.
- e) **Subgrupos de población:** los estudios de AIP han de especificar claramente la repercusión presupuestaria en función de los grupos de población y las indicaciones de la terapia.
- f) **Resultados:** deben presentarse en unidades tanto físicas como monetarias, para facilitar la toma de decisiones adaptando el lenguaje del mensaje aportado por el modelo a los distintos implicados (clínicos, gestores, etc.)
- g) **Incertidumbre:** es imprescindible analizar la incertidumbre de las variables que puedan influir en los resultados del modelo, realizando un análisis de sensibilidad de las mismas.
- h) **Reproducibilidad:** el modelo debe estar lo suficientemente detallado que permita que con un soporte informático sencillo rehacer los cálculos variando los inputs e incluso los supuestos

del modelo (cambios en precios, costes unitarios, tasas de adopción de la nueva intervención).

1.7.5. Modelo matemático del AIP.

EL impacto presupuestario de la introducción de una nueva intervención sanitaria puede expresarse de forma simplificada como (Brosa M. y col. 2005):

$$MIP=(CM_a \times (N_a - N_{ni})) + (CM_{ni} \times N_{ni}) - (CM_a \times N_a)$$

donde CM_a es el coste medio actual (sin la nueva intervención) de los pacientes susceptibles y N_a es el número de éstos. CM_n y N_n son los costes medios de los pacientes y el número de pacientes que se estima van a adoptar la intervención cuando esté disponible. Un coste neto negativo supone un ahorro en términos de impacto presupuestario.

1.8. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD Y MANEJO DE LA INCERTIDUMBRE EN LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS.

1.8.1. Aspectos generales.

Se define "incertidumbre" al hecho de que resulta improbable conocer de forma cierta la medida esperada de los costes y resultados que un tratamiento producirá en una población específica de pacientes, incluso cuando éstos presenten unas características y comorbilidades similares.

En todo tipo de estudios económicos se emplean presunciones para realizar estimaciones. En los estudios de evaluación económica se suelen emplear datos procedentes de literatura médica, epidemiológicos, o de fuentes ajenas a la perspectiva del estudio, que pueden estar sujetos a controversia.

El análisis de la incertidumbre es la técnica empleada para analizar la respuesta del modelo a las variaciones de las variables incluidas en las estimaciones.

Es pues que los análisis de sensibilidad son una parte importante de cualquier evaluación económica, hasta tal punto, que la ausencia de su realización evidencia una pobre calidad de la misma. Van a permitir evaluar la credibilidad y solidez de las conclusiones obtenidas, así como a la extrapolación de los resultados de la misma a otros países y entornos.

Se pueden diferenciar distintos tipos de análisis de sensibilidad:

- a) *Análisis de sensibilidad determinísticos*: se caracterizan por ofrecer una valoración sencilla y rápida de la incertidumbre, donde la variación de los valores de las principales variables van a modificar los resultados finales de la evaluación económica.
- b) *Análisis de sensibilidad probabilísticos*: constituyen análisis más complejos donde se valora el impacto de todas las variables importantes del modelo cuando se modifica su valor simultáneamente en un análisis y, por lo tanto, son un análisis complementario a los anteriores. Se basan en la realización de cientos o miles de simulaciones, variando en cada una de ellas el valor de las variables de forma aleatoria, para lo que se emplean distribuciones estadísticas de probabilidad.

1.8.2. Análisis de sensibilidad determinísticos.

Se puede definir el análisis de sensibilidad determinístico (ASD) como un procedimiento analítico a través del cual se evalúa la solidez de los resultados de un análisis económico, mediante el cálculo de los cambios en los resultados y en las conclusiones que se producen cuando las variables más relevantes del análisis se modifican en un rango fijo de valores (Claxton K. y col. 2008). Dependiendo del número de parámetros en los que se modifica su valor, se diferencian distintos tipos de ASD:

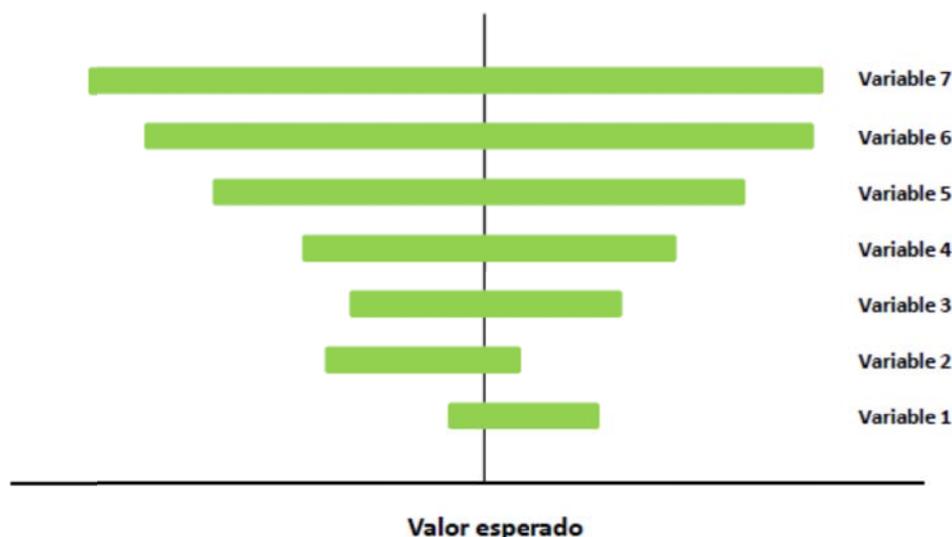
a) Análisis de sensibilidad univariante (one-way analysis).

En este tipo de análisis se modifica únicamente el valor de un parámetro cada vez, de tal manera que el coeficiente coste-efectividad incremental (CCEI) se vuelve a calcular manteniendo constante el valor de todos los parámetros del modelo excepto el del parámetro elegido. Si ante ello, se produce una variación importante en el resultado de la evaluación económica, se concluye que el resultado de la misma es muy sensible a las modificaciones de este parámetro. En caso contrario, es decir, si no hay variación en dicho resultado, se puede afirmar que el modelo económico es robusto y sólido, lo que garantiza su uso en la toma de decisiones (Briggs AH. y col. 2000).

Aunque este tipo de análisis es ampliamente utilizado por su simplicidad y rapidez, el hecho de analizar cada vez un parámetro produce una visión incompleta y una infraestimación de los resultados.

Finalmente con todas las variables incluidas en el análisis se elabora un diagrama tipo tornado o análisis de influencia, donde se observa la influencia o peso de cada variable en el modelo (figura 15).

Figura 15. Diagrama tornado o análisis de influencia.



b) Análisis de sensibilidad umbral (threshold analysis).

Este análisis identifica el valor de una o varias variables, por debajo o por encima del cual el resultado del análisis favorecerá a una intervención específica. Por ello, ayuda a conocer el valor umbral del precio de una nueva alternativa terapéutica para que sea coste-efectiva cuando se compara con otra opción ya disponible en el mercado.

c) Análisis de sensibilidad multivariante (multi-way analysis).

En este tipo específico de análisis, el valor de dos o más variables es modificado de manera simultánea, ya que se asume que existe incertidumbre en más de una variable a la vez (Bojke L. y col. 2009). El tipo más sencillo de este tipo de análisis son los de dos variables (two way analysis), donde se modifica el valor de dos variables a la vez evaluando su repercusión en los resultados de la evaluación económica. Otro tipo específico de este análisis son los análisis de escenarios (scenario analysis), donde se introducen el peor y mejor escenario, es decir, análisis de los valores extremos de las variables con incertidumbre y se analiza el resultado en ambas situaciones.

Los análisis de sensibilidad multivariantes presentan resultados más realistas que los univariantes, sin embargo existe gran dificultad a la hora de interpretarlos si las variables están interrelacionadas unas con otras y el volumen de combinaciones entre ellas es a veces muy elevado.

1.8.3. Limitaciones de los análisis de sensibilidad determinísticos.

Entre las limitaciones que presentan este tipo de estudios de la incertidumbre en las evaluaciones económicas podemos destacar:

- Sólo pueden ser modificadas un número pequeño de variables a la vez de forma práctica.
- No es asumible que cuando se modifica el valor de una variable, el resto permanezcan invariables o constantes.
- Existe dificultad para poder manejar los resultados del análisis cuando el número de variables a modificar a la vez es elevado, y su transmisión al decisor puede ser errónea.
- Gran complejidad del modelo si existe correlación entre las variables a estudio.

En cuanto a qué método debe ser utilizado, existe en la actualidad una tendencia a incluir métodos probabilísticos, frente al análisis de sensibilidad determinista tradicional (Darbá J. y col. 2006). Si bien, en lo que existe consenso absoluto es en la necesidad de efectuar un análisis de incertidumbre en todo estudio de evaluación económica, supuesto que no siempre ha estado tan aceptado (Briggs AH. y col. 1995).

1.9. ESTUDIOS DE CICLO DE VIDA Y HUELLA DE CARBONO

Tal y como se ha indicado en el apartado 1.7.9 los estudios de impacto presupuestario presentarán sus resultados en unidades físicas y económicas. Dentro de las posibles repercusiones que puede tener una determinada intervención sanitarias las medidas de impacto ambiental puede ser una de ellas. Si bien, no se han localizado estudios que analicen la repercusión de decisiones terapéuticas a pequeña escala en cuanto a generación de elementos de impacto ambiental, este enfoque constituye un punto de vista que no se debe pasar por alto. Para cuantificar el impacto ambiental que pueda tener una decisión terapéutica se han adaptado dos tecnologías medioambientales a la evaluación de tecnologías sanitarias como son el análisis de ciclo de vida y el cálculo de la huella de carbono.

La norma internacional ISO 14040:2006 define el análisis de ciclo de vida como "una técnica para determinar los aspectos ambientales y los impactos potenciales asociados a un producto: compilando un inventario de las entradas y salidas relevantes del sistema, evaluando los impactos potenciales asociados a estas entradas y salidas, e interpretando los resultados de las fases de inventario e impacto en relación a los objetivos del estudio".

El análisis de ciclo de vida es una herramienta muy útil que permite estimar los impactos ambientales producidos a lo largo de todas las etapas del ciclo de vida de un producto o servicio, incluyendo a menudo aquellos impactos que no son considerados en los análisis más tradicionales (por ejemplo, la extracción de materias primas, el transporte de los materiales, el vertido del producto residual, etc.). Mediante la consideración de los impactos generados a lo largo del ciclo de vida de un producto o servicio, el análisis de ciclo de vida ofrece una visión general de las características ambientales de estos, así como información más detallada sobre las transferencias reales de impactos ambientales en la selección de productos.

Por otro lado, la huella de carbono es comúnmente definida como la cantidad de gases efecto invernadero emitidos a la atmósfera, derivados de las actividades de producción o consumo de bienes y servicios (Valderrama 2011). Es decir, es una herramienta medioambiental, indicadora del impacto que los productos y nuestras organizaciones ejercen sobre el cambio climático.

La huella de carbono describe la cantidad total de emisiones de CO₂ y otros gases de efecto invernadero que son causados directa o indirectamente por un individuo, organización, evento o

producto a lo largo del ciclo de vida del mismo. Se trata por tanto de realizar un inventariado de la contribución al cambio climático como consecuencia del desarrollo de cualquier actividad.

A través del cálculo de la huella de carbono, se identifican todas las fuentes de emisiones de gases de efecto invernadero y es posible definir mejores objetivos y establecer medidas de reducción de energía más efectivas, como consecuencia de un mejor conocimiento de los puntos críticos.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO



2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

2.1. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO.

Esta Tesis Doctoral se enmarca dentro de una línea de investigación llevada a cabo en el Hospital Obispo Polanco, basada en el campo de la farmacoeconomía o estudios de evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias. Esta línea de investigación se planteó como respuesta a la demanda creciente por parte de las Instituciones Sanitarias y Profesionales Sanitarios de datos sobre evaluación económica de las nuevas alternativas terapéuticas comercializadas para el tratamiento de enfermedades reumáticas.

La importancia cada vez mayor que está adquiriendo el tratamiento con nuevas terapias biológicas de este tipo de patologías, así como por el importante impacto económico sobre los recursos cada vez más escasos de los que disponen los distintos Sistemas Nacionales de Salud, hacen que este tipo de estudios aporten una información relevante en la toma de decisiones por los profesionales sanitarios.

Ante la situación económica actual y el incremento constante del gasto farmacéutico y de tecnologías sanitarias, no sólo a nivel de Atención Primaria sino también en el ámbito hospitalario, es necesario minimizar al máximo el coste oportunidad de los recursos sanitarios existentes. La asignación de forma eficiente de los recursos disponibles priorizando aquellas alternativas que presenten un mejor perfil de eficiencia, nos permitirá alcanzar una mayor sostenibilidad del sistema.

Es necesario aclarar que este tipo de evaluaciones económicas de los medicamentos aunque necesarias, no van a ayudar en ocasiones a los financiadores y decisores, entre ellos Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Servicios de Salud Autonómicos y Comisiones de Farmacia de los hospitales a conseguir un menor gasto, sino a emplear los recursos de manera más inteligente y eficiente.

Por otro lado, la situación geográfica del área de influencia de nuestro Hospital, puede afectar a la hora de hacer extensibles los resultados de esta Tesis Doctoral a otras áreas geográficas, ya

que contamos con una densidad poblacional pequeña, muy dispersa y con una edad media de los pacientes posiblemente mayor que en otras demarcaciones.

La dificultad para recabar la información necesaria para la consecución de nuestros estudios, también se hace patente y posiblemente teniendo una menor validez al tratarse de fuentes de información secundarias (como la revisión de historias clínicas).

Con todo ello, la idea de desarrollar esta evaluación económica sobre fármacos que tienen un peso importante en el consumo de recursos en nuestra zona, nos aporta información muy útil a la hora de llevar a cabo actuaciones que nos permitan una mejor gestión de los recursos de los que disponemos.

2.2. OBJETIVO PRINCIPAL DEL ESTUDIO.

El objetivo principal de esta Tesis Doctoral es la evaluación económica de los dos principales fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNFs) utilizados en nuestro ámbito, adalimumab y etanercept, en el tratamiento de enfermedades reumáticas tales como la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica en la población de pacientes correspondiente al sector de Teruel.

2.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Para la consecución de dicho objetivo principal se plantearon los siguientes objetivos específicos:

- I. Establecer el uso racional de estos fármacos en la práctica clínica y revisar los datos publicados en distintas bases de datos como PubMed, Embase, Web of Knowledge y Sociedades Científicas sobre la eficacia y estudios coste-efectividad de los fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa para la posterior elaboración de los análisis de coste-efectividad y análisis de impacto presupuestario.
- II. Desarrollo de un estudio coste-efectividad, con el fin de valorar el grado de efectividad y eficiencia de las dos alternativas principalmente utilizadas en nuestro ámbito, etanercept y adalimumab, para el tratamiento de pacientes diagnosticados de artritis reumatoide.
- III. Desarrollo de un estudio de análisis de impacto presupuestario que nos permita evaluar el impacto económico derivado de la ampliación de los intervalos de administración de estos fármacos, para patologías como la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica.

- IV. Estimar el impacto medioambiental que tendría la ampliación de los intervalos de administración de estos fármacos, para patologías como la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica.

MATERIAL Y MÉTODO



3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA EFICACIA Y COSTE-EFECTIVIDAD DE LOS FÁRMACOS ANTAGONISTAS DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL α (anti-TNFs).

Se realizó una búsqueda en distintas bases de datos como PubMed, Embase y Web of Knowledge para identificar los estudios en inglés y/o español que aportaban información sobre aspectos de eficacia y coste-efectividad de los distintos anti-TNFs comercializados (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol y golimumab). Las palabras clave que se usaron en la búsqueda fueron "Rheumatoid arthritis", "Biologic agents", "Anti-TNF- α ", "Cost-effectiveness" y "efficacy", términos del Medical Subject Headings (MeSH) de Index Medicus. La búsqueda de los metaanálisis publicados se limitó a los dos últimos años y siempre que la comparación abarcara a los distintos anti-TNFs. A estas citas es necesario añadir las que se obtuvieron mediante el análisis de su bibliografía o las revisiones obtenidas mediante el acceso a sistemas de soporte a la decisión clínica como Up to Date. Como bibliografía adicional se consultaron las fichas técnicas de los medicamentos y las últimas ediciones de libros de reumatología clínica.

La búsqueda abarcó desde 1998 hasta 2012, cuya última fecha de búsqueda fue el 24 de abril de 2012. Se seleccionaron todos aquellos estudios que hacían referencia a la eficacia (ensayos clínicos controlados y randomizados en humanos, metaanálisis) y al coste-efectividad de los distintos anti-TNFs.

Como medida de eficacia se utilizaron los criterios de respuesta del American College of Rheumatology, donde la respuesta ACR20 se define como una mejoría del 20% en número de articulaciones dolorosas (a la palpación) y número de articulaciones inflamadas, más una mejoría de un 20% en tres cualesquiera de los cinco ítems restantes: evaluación global de actividad de la enfermedad efectuada por el médico, evaluación global de actividad de la enfermedad efectuada por el paciente, evaluación del dolor efectuada por el paciente, evaluación de la capacidad funcional (Health Assessment Questionnaire, HAQ) y reactantes de fase aguda (PCR o VSG) (Felson DT. y col. 1995).

3.2. ESTUDIO COSTE EFECTIVIDAD. METODOLOGÍA EMPLEADA.

Pacientes

Se estudiaron todos los pacientes de ambos sexos mayores de 18 años, diagnosticados de AR, atendidos en las consultas externas del Servicio de Reumatología del Sector Sanitario de Teruel. Los criterios de inclusión fueron: haber fracasado al tratamiento con FAMEs tradicionales, no haber recibido previamente tratamiento con fármacos anti-TNFs y permanecer con tratamiento activo al menos 12 meses. Los criterios de exclusión incluyeron: diagnóstico de patologías autoinmunes como espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y administración de abatacept o rituximab.

Método

Se realizó un estudio observacional retrospectivo, cuyo horizonte temporal fue de 12 meses referidos al año 2012, en el que se analizaron las características de los pacientes, así como la efectividad y eficiencia de ETN y ADA en la población de estudio. La obtención de los datos se realizó de forma retrospectiva, mediante la consulta de las historias clínicas de pacientes seleccionados. El estudio obtuvo la autorización del Comité Ético de Aragón y el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS) y fue clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como estudio de postautorización con otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo (EPA-OD). El esquema de dosificación seguido para ETN y ADA fue de 50 mg administrados una vez a la semana y 40 mg cada dos semanas respectivamente.

Se analizaron las variables demográficas edad y sexo y las variables clínicas al inicio del tratamiento anti-TNF: creatinina, urea, albúmina, MDRD-4, GOT, GPT, proteína C reactiva (PCR), factor reumatoide (FR), velocidad de sedimentación globular (VSG), recuento de leucocitos, hemoglobina, número de comorbilidades presentes en el paciente, ingresos hospitalarios, FAMEs prescritos con anterioridad, miligramos de MTX semanales, años de evolución de la AR, Disease Activity Score 28 (DAS28) previo al inicio de la terapia anti-TNF (DAS28i). Todas ellas, variables

que permitieron analizar la homogeneidad de las poblaciones y el control de posibles factores de confusión en el desarrollo del estudio.

Tras ello, se determinó el descenso medio del valor de DAS28 (DAS28r) de cada fármaco tras 12 meses de terapia anti-TNF, calculado como la diferencia de los valores DAS28i (Disease Activity Score 28 previo al inicio de la terapia anti-TNF) y DAS28a (Disease Activity Score 28 actual tras 12 meses de tratamiento), lo cual permitió comparar la efectividad de ambos tratamientos.

En el estudio farmacoeconómico se definió como unidad de efectividad un valor DAS28a inferior a 3,2 puntos y DAS28r mayor a 1,2 puntos según los criterios de respuesta establecidos por la Sociedad Española de Reumatología (SER).

$$EFECTIVIDAD = DAS28a < 3,2 \cup DAS28r > 1,2$$

El tipo de estudio seleccionado para efectuar la evaluación económica fue un análisis de coste-efectividad (Prieto L. y col. 2004) utilizando la perspectiva del hospital e incluyendo exclusivamente costes directos (coste de adquisición de los medicamentos anti-TNFs, costes de pruebas complementarias, exámenes radiológicos y visitas al reumatólogo), no incluyendo costes indirectos (pérdidas de productividad por bajas laborales, ausencia al trabajo, etc.).

Se calculó la diferencia media de costes unitarios por proceso (número de analíticas ordinarias, número de visitas al reumatólogo y número de pruebas radiológicas) entre los dos grupos de tratamiento (costes ETN – costes ADA) a través de la consulta de bases de datos como e-salud (<http://www.oblikue.com/bddcostes>), permitiendo ver si existían diferencias significativas en estas variables y su sesgo en el estudio.

Como parámetro del estudio para determinar el coste-efectividad de ambas alternativas se utilizó el beneficio neto sanitario (BNS) (Stinnett A. y col. 1998) expresado como:

$$BNS = \Delta E - \left(\frac{\Delta C}{\lambda} \right) = (E_a - E_e) - (C_a - C_e)/\lambda$$

donde E_a representa la efectividad media de ADA y E_e la efectividad media de ETN en la población de estudio. C_a y C_e representa los costes medios por paciente/año de ADA y ETN respectivamente, y λ el valor umbral de disponibilidad a pagar estimado en 30.000 € por unidad

de efectividad adicional (De Cock E. y col. 2007). El intervalo de confianza al 95% (IC95%) se calculó de la manera siguiente (Soto Álvarez J. 2012):

$$BNS \pm 1,96[S^2_{\Delta E} + \frac{1}{R^2 S^2_{\Delta C}} - 2/RS^2(\Delta E, \Delta C)/n]^{0,5}$$

siendo $S^2_{\Delta E}$ la varianza muestral de ΔE , $S^2_{\Delta C}$ la varianza muestral de ΔC y $S^2_{\Delta E, \Delta C}$ la covarianza de ΔE y ΔC ; n el tamaño de la muestra de pacientes; $R=\lambda$.

Para la interpretación de dicho parámetro se consideró que valores de $BNS > 0$ determinaban que el tratamiento con ADA era más coste-efectivo, mientras que valores de $BNS < 0$ correspondían a ETN como la alternativa más coste-efectiva.

Por último, los costes de los medicamentos considerados se expresaron en euros (€), referidos a PVL+ IVA (4%) y al periodo de 2012. En el cómputo de estos costes se tuvo en cuenta la deducción del 7,5% estipulada por el Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, para la compra de medicamentos con cargo a fondos públicos del Sistema Nacional de Salud.

Análisis de sensibilidad

Dado que todo modelo económico lleva asociado cierto nivel de incertidumbre debido a las asunciones realizadas, se realizó un análisis de sensibilidad univariante y de tipo umbral con aquellas variables en las que se estimó tenían incertidumbre asociada, variando los valores adoptados en el escenario base dentro de un rango que osciló entre $\pm 50\%$. Las variables utilizadas fueron: coste medio por paciente/año, efectividad alcanzada para ADA y ETN respectivamente y valor λ (umbral de disponibilidad a pagar por unidad de efectividad adicional).

3.3. DESARROLLO DEL MODELO DE IMPACTO PRESUPUESTARIO.

Se ha desarrollado un modelo de impacto presupuestario (MIP) para estimar la repercusión económica que tendría la ampliación en los intervalos habituales de administración de ADA 40 mg cada 2 semanas y ETN 50 mg semanal (escenario A) en el tratamiento de patologías como la AR y EsA por ADA 40 mg cada 3 semanas y ETN 50 mg cada 2 semanas (escenario B).

Este modelo se ha llevado a cabo de acuerdo a las guías y recomendaciones que se aplican a estos estudios (Trueman P. y col. 2001; Orlewska E. y col. 2004), especificando la población diana, la perspectiva del estudio, el horizonte temporal y analizando la robustez del estudio a través de un análisis de sensibilidad univariante de tipo umbral.

Población diana

Se incluyeron pacientes diagnosticados de AR y espondiloartropatías como EA o APs, atendidos en las consultas externas del Servicio de Reumatología del Sector Sanitario de Teruel. Los criterios de inclusión fueron: pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, en tratamiento activo con fármacos anti-TNFs como ADA y ETN. Los criterios de exclusión incluyeron: diagnóstico de patologías autoinmunes como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, cambio de tratamiento a otro anti-TNF diferente a ADA o ETN, administración de abatacept o rituximab y discontinuación de tratamiento por efecto adverso a la terapia anti-TNF.

De los pacientes incluidos en el estudio, se recogieron las variables demográficas: edad, sexo, diagnóstico principal y años de tratamiento con terapia anti-TNF. Aquellos pacientes que se mantuvieron en remisión clínica entendiéndose por esta, valores de DAS28<2,6 para AR y APs de afectación periférica y BASDAI<4 para EA, y sin riesgo de progresión radiológica durante el último año de tratamiento, se modificaría su pauta posológica ampliando el intervalo de administración de los fármacos anti-TNFs (ADA 40 mg cada 3 semanas y ETN 50 mg cada 2 semanas).

Perspectiva del estudio y horizonte temporal

Dado que se trata de un MIP la perspectiva elegida fue la del financiador, en este caso la propia Institución (Hospital) y el Servicio Aragonés de Salud (SALUD). Sólo se incluyeron aquellos recursos sanitarios financiados públicamente, es decir costes directos generados por cada rama en estudio, no incluyendo por tanto, los costes financiados por el paciente o las pérdidas de productividad laboral u otros costes indirectos. El horizonte temporal considerado fue de 2 años (2011-2013).

Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad univariante y de tipo umbral con aquellas variables en las que se estimó tenían incertidumbre asociada, variando los valores adoptados en el escenario base dentro de un rango que osciló entre $\pm 50\%$. Las variables utilizadas fueron: el coste del tratamiento con ADA y ETN, el porcentaje de pacientes en tratamiento con ADA y el porcentaje de pacientes en tratamiento con ETN candidatos a la ampliación de su intervalo posológico.

Descripción del Modelo de Impacto Presupuestario (MIP)

Finalmente, se calculó el ahorro potencial observado tras la modificación del intervalo de administración. Dicho MIP se calculó para ambos fármacos mediante la siguiente fórmula (Brosa M. y col. 2005):

$$\text{MIP ETN} = (\text{CM}_{e1} \times (\text{N}_{e1} - \text{N}_{e2})) + (\text{CM}_{e2} \times \text{N}_{e2}) - (\text{CM}_{e1} \times \text{N}_{e1})$$

$$\text{MIP ADA} = (\text{CM}_{a2} \times (\text{N}_{a2} - \text{N}_{a3})) + (\text{CM}_{a3} \times \text{N}_{a3}) - (\text{CM}_{a2} \times \text{N}_{a2})$$

donde CM_{e1} y CM_{a2} eran el coste medio mensual de los pacientes tratados con ETN 50 mg semanal o ADA 40 mg semanas alternas y N_{e1} y N_{a2} el número de pacientes con esta pauta posológica. CM_{e2} , CM_{a3} y N_{e2} , N_{a3} eran los costes medios mensuales de los pacientes y el número de pacientes que se estimaba adoptarían la nueva intervención (ADA 40 mg cada 3 semanas, ETN 50 mg cada 2 semanas).

Además las variables económicas por patología incluyeron el coste medio por paciente y coste medio mensual. Los costes de los medicamentos considerados se expresaron en euros (€), referidos a PVL+ IVA (4%) y al periodo de 2012. En el cómputo de estos costes se tuvo en

cuenta la deducción del 7,5% estipulada por el Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, para la compra de medicamentos con cargo a fondos públicos del Sistema Nacional de Salud.

Para estimar el volumen de emisiones de CO₂ a la atmósfera evitado por la modificación del intervalo de prescripción se ha computado el número de kilómetros recorrido por cada paciente para cada dispensación así como el modo de desplazamiento. Para ello se han recogido los datos de domicilio y modo de desplazamiento de los pacientes categorizándolo en las siguientes opciones: caminando, vehículo diésel, vehículo a gasolina y autobús.

Posteriormente se han considerado el número de Kg de CO₂ emitido por Km de cada uno de estos vehículos, en función de información publicada por la Calculadora Estrategia Aragonesa del Cambio Climático y Energías Limpias que establece 0,165 kg CO₂/km para los vehículos diésel, 0,190 Kg CO₂/Km para los vehículos de gasolina y la información de la Oficina Catalana del Canvi Climàtic que establece 0,58849 Kg CO₂/Km para el autobús.

El modelo matemático que estima las emisiones de CO₂ ha sido el siguiente:

$$\text{Emisiones} = \sum K m_i \times D_i \times \text{KgCO}_2/\text{kmi}$$

donde $K m_i$ hace referencia al número de Km que recorre el paciente i , D_i hace referencia al número de desplazamientos evitados al paciente i y KgCO_2/Kmi hace referencia al factor de emisiones consideradas en función del vehículo.

A partir del número de envases evitados del consumo por cada paciente se ha estimado el peso de residuos evitado. Para ello se ha multiplicado el número de envases por el peso de cada residuo evitado, separando los residuos de menor impacto como papel, plástico o cartón de los residuos en contacto con el medicamento, jeringas o plumas.

Para el cálculo de todos estos datos se ha tenido en cuenta un periodo de tiempo de un año.

3.4. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se calculó el tamaño de muestra necesario para estimar con una precisión de 250€ el coste medio por paciente/año de los tratamientos seleccionados. Se consideró un nivel de confianza del 95% y una desviación estándar esperada de 500€. Todos los cálculos se realizaron con el software EPIDAT 3.1, obtenido a través de la web del Servicio Gallego de Salud (SERGAS).

Se analizaron las frecuencias expresadas en porcentajes de pacientes para variables cualitativas, y para las variables cuantitativas se calculó la media y desviación estándar (DE). Se comprobó la normalidad de la distribución con la prueba Shapiro-Wilk y la homogeneidad de varianzas mediante la prueba de Levene. Al no cumplir el supuesto de normalidad se aplicaron pruebas no paramétricas. Así para comparar variables cuantitativas independientes se utilizó el test U de Mann-Whitney y para variables cualitativas se empleó el test χ^2 . El análisis estadístico fue realizado mediante el programa informático PASW Statistics 18.0 (IBM® SPSS software) donde se fijó un umbral de $p= 0,05$ para aceptar o rechazar la hipótesis nula.

3.5. PROGRAMAS INFORMÁTICOS UTILIZADOS.

A continuación, se enumeran los programas informáticos utilizados en el desarrollo de esta Tesis Doctoral para el tratamiento y procesamiento de los datos de las poblaciones estudiadas, y para la validación de los modelos propuestos:



Microsoft® Excel (©Microsoft Corporation, versión XP). Se utilizó para la recogida de datos de las historias clínicas seleccionadas, obtención de los parámetros estadísticos asociados a los mismos, desarrollo de los modelos de coste-efectividad y de impacto presupuestario, así como la obtención de las representaciones gráficas de algunos de los datos.



PASW Statistics 18.0 (IBM® SPSS software). Empleado en el desarrollo y cálculos estadísticos necesarios para la elaboración de esta Tesis Doctoral y elaboración de los modelos de evaluación económica y gráficos asociados a dichos modelos.



DOMINION t.i®. FarmaTools. Programa utilizado para la obtención de los datos de los pacientes seleccionados a través de su módulo de dispensación a pacientes externos, permitiendo así la localización de pacientes, fármaco dispensado, fechas de dispensación y dosis administrada.



EPIDAT 3.1® Servicio Gallego de Salud (SERGAS). Se utilizó para el cálculo del tamaño de muestra necesario para estimar con una precisión establecida el coste medio por paciente/año de los tratamientos seleccionados.

RESULTADOS DEL ESTUDIO



4. RESULTADOS DEL ESTUDIO.

4.1. RESULTADOS DE EFICACIA Y COSTE-EFECTIVIDAD DE LOS FÁRMACOS ANTAGONISTAS DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL α (ANTI-TNFs) EN LA LITERATURA CIENTÍFICA PUBLICADA.

EFICACIA

Los resultados de eficacia para cada fármaco anti-TNF con sus principales estudios pivotaes y metaanálisis se muestran en la tabla 7 y 8 respectivamente.

Tabla 7. Principales variables recogidas en cada estudio para los distintos anti-TNFs.					
Estudio	N	Variable principal	Grupos de tratamiento	Resultados	Variables secundarias
Lipsky y col.	428	ACR20	Placebo + MTX ^c	ACR20 (%)	ACR50
			Infliximab 3mg/kg+MTX	17	ACR70
			Infliximab 10mg/kg+MTX (cada 4 semanas)	48*	HAQ
			Infliximab 3mg/kg+MTX	59*	
			Infliximab 10mg/kg+MTX (cada 8 semanas)	42*	
			Infliximab 10mg/kg+MTX (cada 8 semanas)	59*	
St Clair y col. (ASPIRE)	1049	ACR-N	Placebo + MTX ^c	ACR-N (%)	ACR20
			Infliximab 3mg/kg+MTX (cada 8 semanas)	26	ACR50
			Infliximab 6mg/kg+MTX (cada 4 semanas)	39*	ACR70
				47*	ACR90
					HAQ
					DAS28
Moreland y col.	180	ACR20	Placebo ^c	ACR20 (%)	ACR50
			Etanercept 0,25mg/m ²	14	
			Etanercept 2mg/m ²	33	
			Etanercept 16mg/m ² (dos veces por semana)	46*	
				75*	
Moreland y col.	234	ACR20 ACR50 a los 6 meses	Placebo ^c	ACR20 (%)	ACR70
			Etanercept 10mg	11	HAQ
			Etanercept 25mg	51*	
			(dos veces por semana)	59*	
Weinblatt y col. (COMET)	89	ACR20 a las 24 semanas	Placebo + MTX ^c	ACR20 (%)	ACR20 (a las 12 semanas)
			Etanercept 25mg+MTX (dos veces por semana)	27	ACR50
				71*	ACR70
Bathon y col. (ERA)	632	ACR-N	MTX semanal ^c	ACR20 (%)	ACR20
			Etanercept 10mg	65	ACR50
			Etanercept 25mg	70	ACR70
			(dos veces por semana)	72	
Emery y col.	542	DAS28<2,6 en la semana 52	MTX semanal ^c	DAS28<2,6	ACR20
			Etanercept 50mg+MTX (una vez por semana)	28	ACR50
				50*	ACR70

RESULTADOS

Weinblatt y col. (ARMADA)	271	ACR20 en la semana 24	Placebo + MTX ^c Adalimumab 20mg+MTX Adalimumab 40mg+MTX Adalimumab 80 mg+MTX (semanas alternas)	ACR20 (%) 15 48* 67* 66*	ACR50 ACR70 HAQ
Keystone y col.	619	ACR20 en la semana 24	Placebo + MTX ^c Adalimumab 20mg+MTX Adalimumab 40mg+MTX (semanas alternas)	ACR20 (%) 30 61* 63*	ACR50 ACR70
Breedveld y col. (PREMIER)	799	ACR50 en la semana 52	Placebo + MTX ^c Adalimumab 40mg Adalimumab 40mg+MTX (semanas alternas)	ACR50 (%) 46 41 62*	ACR20 ACR70 ACR90
Emery y col. (GO-BEFORE)	673	ACR 50 en la semana 24	Placebo + MTX ^c Golimumab 100 mg+placebo Golimumab 50 mg+MTX Golimumab 100 mg+MTX (cada 4 semanas)	ACR50 (%) 29 33 40* 37	ACR20 ACR70
Smolen y col. (GO-AFTER)	461	ACR 20 en la semana 14	Placebo ^c Golimumab 50 mg Golimumab 100 mg (cada 4 semanas)	ACR20 (%) 18 35* 58*	ACR20 sem 24 ACR50 ACR70
Keystone y col. (GO-FORWARD)	444	ACR20 en la semana 14	Placebo + MTX ^c Golimumab 100 mg+placebo Golimumab 50 mg+MTX Golimumab 100 mg+MTX (cada 4 semanas)	ACR20 (%) 33 44 55* 56*	ACR50 ACR70
Keystone y col. (RAPID1)	982	ACR20 en la semana 24	Placebo + MTC ^c CZP 200mg+MTX CZP 400mg+MTX (cada 2 semanas, previamente 400 mg en s. 0, 2 y 4)	ACR20 (%) 14 59* 61*	ACR50 ACR70 DAS28
Smolen y col. (RAPID2)	619	ACR20 en la semana 24	Placebo + MTC ^c CZP 200mg+MTX CZP 400mg+MTX (cada 2 semanas, previamente 400 mg en s. 0, 2 y 4)	ACR20 (%) 9 57* 57*	ACR50 ACR70 Mediana del cambio en el mTSS
<p>HAQ: Health Assessment Questionnaire; ACR-N: porcentaje de mejora del ACR con respecto al nivel basal; DAS28: Disease Activity Score; N: número de pacientes incluidos en el estudio; s: semanas; CZP: certolizumab pegol; * resultado estadísticamente significativo (p<0,05) respecto al grupo control; ^c: grupo control.</p>					

Meta-análisis

Tabla 8. Principales meta-análisis en los que se realiza una comparación indirecta entre los distintos anti-TNFs comercializados.

Estudio	Nº ensayos	Variables de medida	H	Resultado (eficacia)
Schmitz S y col.^a	16 ECAs	ACR20 ACR50 HAQ	Si	Etanercept>Certolizumab>Adalimumab>Golimumab>Infliximab
Salliot C y col.^b	9 ECAs	ACR50	Si	Eficiencia similar entre los anti-TNFs
Mandema y col.	32 ECAs	ACR20 ACR50 ACR70	Si	Certolizumab>Etanercept>Adalimumab>Infliximab>Golimumab

ECAs: ensayos clínicos aleatorizados; HAQ: Health Assessment Questionnaire; H: presencia de heterogeneidad entre los estudios; ^a modelo bayesiano (Bayesian mixed treatment comparison, MTC); ^b método de Mantel-Haenszel y efectos aleatorios.

COSTE-EFECTIVIDAD

Los resultados de los estudios de coste-efectividad seleccionados, en donde se comparaban los distintos anti-TNFs se muestran en la tabla 9.

Tabla 9. Principales estudios de coste-efectividad para los distintos anti-TNFs.

ESTUDIO	VARIABLE DE MEDIDA	RESULTADO	OBSERVACIONES
Bansback y col.	CCEI ajustado por AVAC Adalimumab Etanercept	34.167€ 35.760€	Adalimumab es un tratamiento tan coste-efectivo como otros anti-TNFs.
Chen y col.	CCEI ajustado por AVAC Adalimumab Etanercept Infliximab	30.000£ 24.000£ 38.000£	Tras fallo a FAMES (MTX), Etanercept fue el tratamiento más coste-efectivo. En primera línea adalimumab y etanercept obtuvieron resultados similares (50.000£).
Rubio-Terrés y col. (Estudio PRAXIS)	Ahorro medio al semestre si se sustituyera: Adalimumab→ Etanercept Infliximab→ Etanercept	396€ a 644€ 672€ a 1.159€	El impacto presupuestario de esta sustitución para una población de entre 50-200 pacientes sería: Adalimumab→ Etanercept 14.500€ a 231.100€ Infliximab→ Etanercept 22.600€ a 362.600€
CADTH	CCEI frente a MTX Adalimumab Infliximab Golimumab Etanercept	41.899\$ 95.433\$ 59.282\$ 66.476\$	Adalimumab es el fármaco más coste-efectivo de los anti-TNFs si se comparan con MTX, basado en la respuesta ACR50.
Malottki et al	CCEI ajustado por AVAC Adalimumab Etanercept Infliximab	34.300£ 38.800£ 36.200£	Tras fallo a otro anti-TNF previo. Adalimumab resulta ser el tratamiento más coste-efectivo.
NICE	CCEI ajustado por AVAC Adalimumab Etanercept Infliximab	64.400£ 49.800£ 139.000£	Tercera línea de tratamiento tras fallo a dos FAMES en combinación con MTX.

CCEI: cociente coste-efectividad incremental; AVAC: años de vida ajustados por calidad; CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; MTX: metotrexato; NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence.

4.2. RESULTADOS OBTENIDOS DE COSTE-EFECTIVIDAD A NIVEL DEL SECTOR SANITARIO.

El tamaño muestral necesario según el nivel de confianza y precisión definidos fue de 32 pacientes, 16 para cada grupo de tratamiento.

Se incluyeron un total de 40 pacientes, de los cuales 21 fueron tratados con ETN y 19 con ADA. De éstos, 3 pacientes tratados con ETN discontinuaron el tratamiento, 2 por efecto adverso o intolerancia al tratamiento y 1 por reactivación de la AR. En el grupo de ADA discontinuaron 4 pacientes, de los cuales 3 por efecto adverso y uno por reactivación de AR. Las diferencias entre grupos referentes a las pérdidas por discontinuación de tratamiento no fueron significativas ($p > 0,05$).

Se analizaron las características demográficas y clínicas iniciales de los pacientes previo tratamiento con anti-TNFs (tabla 10). No se observaron diferencias estadísticamente significativas para la mayoría de las variables en los dos grupos de tratamiento, excepto para el valor de VSG ($p = 0,028$).

Tabla 10. Características demográficas y clínicas iniciales de los pacientes con AR previo al tratamiento con fármacos anti-TNFs.

Variable (unidades)	Etanercept (n=21) Media (DE)	Adalimumab (n=19) Media (DE)	p
Edad (años)	60,25 (14,4)	55,67 (12,2)	0,405 ^a
Sexo (%)			
Femenino	63	37	0,370 ^b
Masculino	33	67	
Creatinina (mg/dl)	0,80 (0,15)	0,86 (0,14)	0,623 ^a
Urea (mg/dl)	38,25 (9,13)	2,83 (7,52)	0,289 ^a
Albúmina (g/dl)	4,15 (0,33)	3,83 (0,53)	0,238 ^a
MDRD-4 (ml/min/1,73m ²)	86,09 (20,5)	88,75 (8,43)	0,326 ^a
GOT (UI/L)	19,38 (3,33)	28,50 (16,2)	0,359 ^a
GPT (UI/L)	20,38 (7,34)	28,17 (16,8)	0,364 ^a
PCR (mg/dl)	9,82 (9,10)	18,36 (31)	0,673 ^a
FR (UI/ml)	108,9 (99,8)	167,63 (140,3)	0,186 ^a
VSG (mm/1 ^a h)	36 (16,8)	28,67 (26,8)	0,028 ^{a*}
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	7,20 (0,96)	7,60 (2,87)	0,472 ^a
Hemoglobina (g/dl)	13,38 (1,19)	14,00 (1,89)	0,161 ^a
Número de comorbilidades	2,00 (1,06)	3,67 (3,07)	0,206 ^a
Ingresos Hospitalarios	0,30 (0,94)	0,90 (1,37)	0,164 ^a
Número de FAMES	2,00 (0,92)	1,50 (0,54)	0,523 ^a
MTX (mg/semanal)	11,25 (2,67)	11,25 (3,06)	0,849 ^a
Evolución AR (años)	8,48 (4,39)	5,95 (5,64)	0,257 ^a
DAS28i	4,40 (0,61)	3,86 (0,93)	0,161 ^a

PCR: proteína C reactiva; FR: factor reumatoide; VSG: velocidad de sedimentación globular; MTX: metotrexato; DE: desviación estándar; * valor estadísticamente significativo. Análisis estadístico: ^aTest U de Mann-Whitney, ^bTest χ^2 ; nivel de significación $p < 0,05$.

El valor medio de DAS28a fue 2,25 y 2,72 puntos para ETN y ADA respectivamente (tabla 11), con un descenso del valor DAS28 (DAS28r) de 1,01 puntos superior para ETN, aunque sin ser estadísticamente significativo ($p > 0,05$).

Tabla 11. Comparación de los valores de DAS28a y DAS28r tras 12 meses de tratamiento en los dos grupos de pacientes con AR.

Variable	Etanercept (n= 21)	Adalimumab (n=19)	p
DAS28a (media±DE)	2,25 (1,18)	2,72 (0,83)	0,730 ^a
DAS28r (media±DE)	2,15 (1,32)	1,14 (1,27)	0,184 ^a

DAS28a: Disease Activity Score 28 actual tras 12 meses de tratamiento; DAS28r: Diferencia entre los valores DAS28i y DAS28a; DE: desviación estándar; * valor estadísticamente significativo. Análisis estadístico: ^aTest U de Mann-Whitey, nivel de significación $p < 0,05$.

Las diferencias de costes medios por proceso (número de analíticas, número de visitas al reumatólogo y pruebas radiológicas) practicados en cada grupo de tratamiento, no mostraron en ninguno de los casos considerados diferencias entre ellos (tabla 12).

Tabla 12. Diferencia de costes de los distintos procesos seleccionados en los dos grupos de tratamiento durante el periodo de estudio.

	Coste medio unitario por proceso ^d (€)	Etanercept (DE)	Adalimumab (DE)	DC (€)	p
Nº de analíticas ordinarias (bioquímica, hemograma, coagulación).	40,29	3,30 (1,64)	4,0 (2,63)	- 28,2	0,673 ^c
Nº de visitas al reumatólogo.	106,26 ^a 63,76 ^b	3,30 (1,64)	4,0 (2,63)	- 446,3	0,673 ^c
Nº de pruebas radiológicas		1,40 (1,17)	3,80 (5,20)	- 1.437,8	0,120 ^c
- Radiografía de tórax	16,5				
- Radiografía general	14,6				
- Edad ósea	14,1				
- Mamografía	24,2				
- Eco de abdomen	233,9				
- RMS	204,6				
- TC craneal	76,9				
Días de ingreso hospitalario.	452,73	2,60 (8,22)	4,20 (7,25)	-7.243,7	0,197 ^c

^dCostes medios unitarios por proceso obtenidos de la base de datos e-salud (<http://www.oblikue.com/bddcostes>); DC: diferencia de costes medios en euros entre los dos grupos de tratamiento (costes ETN – costes ADA); TC: tomografía computarizada; RMS: resonancia magnética simple; ^a: coste de la primera visita; ^b: coste de las visitas sucesivas; DE: desviación estándar; * valor estadísticamente significativo. Análisis estadístico: ^cTest U de Mann-Whitey, nivel de significación $p < 0,05$.

Los costes de adquisición por unidad, coste/mg, coste medio por paciente/año y efectividad (% de pacientes que cumplen el objetivo definido) quedan reflejados en la tabla 13. Teniendo en cuenta solo los costes de ambos fármacos, el uso de ADA representa un gasto adicional por paciente/año de 935,88 € con respecto al uso de ETN ($p > 0,05$). La efectividad media calculada a partir del conjunto de la población, incluyendo las pérdidas por ineficacia, efecto adverso o intolerancia, mostró valores similares para ETN y ADA ($p = 0,661$).

Tabla 13. Costes medios unitarios y efectividad media alcanzada en ambas alternativas de tratamiento evaluadas, referido al periodo de 2012.

Fármaco	Coste de adquisición por unidad (€)	€/mg	€/paciente/año media \pm DE	Efectividad* (% pacientes)
Etanercept	911,23	18,22	10.934,76 \pm 423	58%
Adalimumab	989,22	24,73	11.870,64 \pm 547	49%

Costes medios de adquisición referidos a PVL+IVA (4%) más deducciones del 7,5% estipulada por el Real Decreto-ley 8/2010. *Porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo definido como: (Efectividad = DAS28a < 3,2 u DAS28r > 1,2) teniendo en cuenta las pérdidas de pacientes por ineficacia, efecto adverso o intolerancia al tratamiento. DE: desviación estándar.

El cálculo del parámetro BNS obtuvo un valor igual a $-0,121$; IC95%(-0,951 a 0,709), sin embargo la inclusión del valor 0 en el intervalo de confianza hizo que no se observaran diferencias de coste-efectividad entre ambas alternativas.

El análisis de sensibilidad realizado (figs 16-18) mostró que el valor de BNS en función de la variación de los parámetros ΔE , ΔC y λ obtuvo en todos los casos un resultado inferior a 0, lo que confirmó la robustez del modelo.

Fig. 16. Análisis de sensibilidad univariante de la diferencia de costes (ΔC) de ambas alternativas y el valor de BNS obtenido.

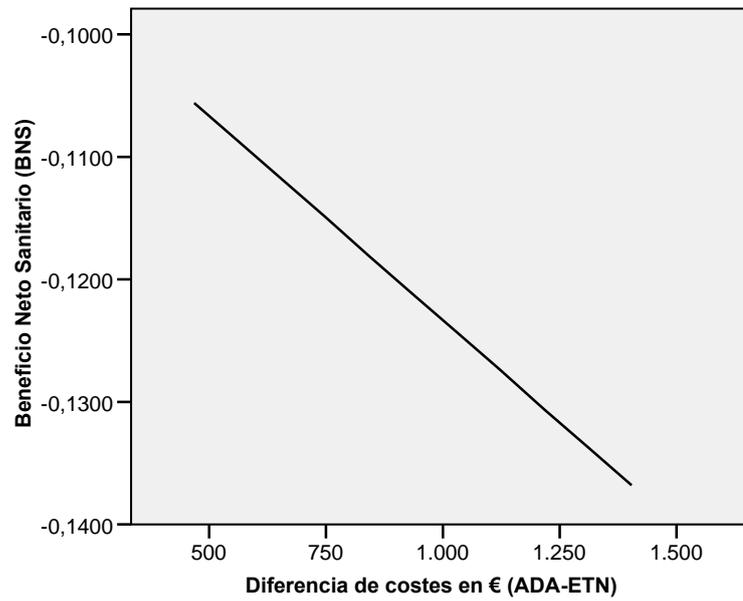


Fig. 17. Análisis de sensibilidad univariante de la diferencia de efectividad (ΔE) de ambas alternativas y el valor de BNS obtenido.

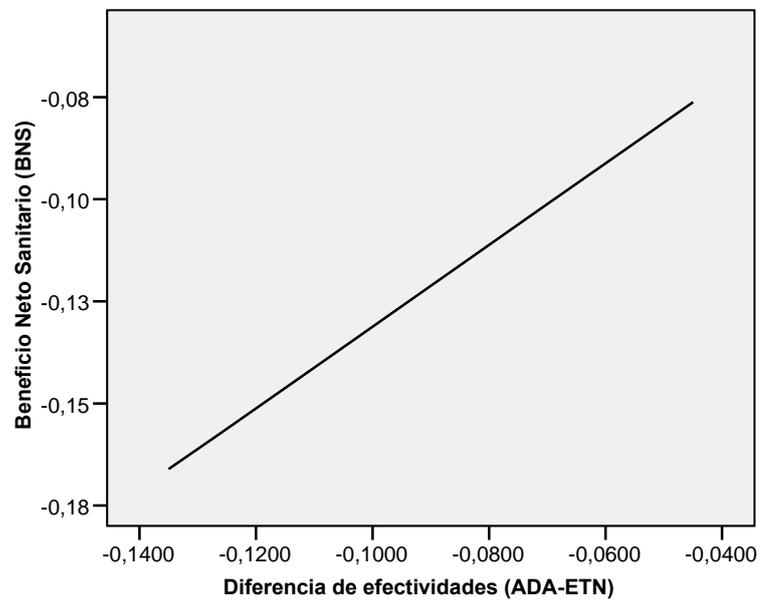
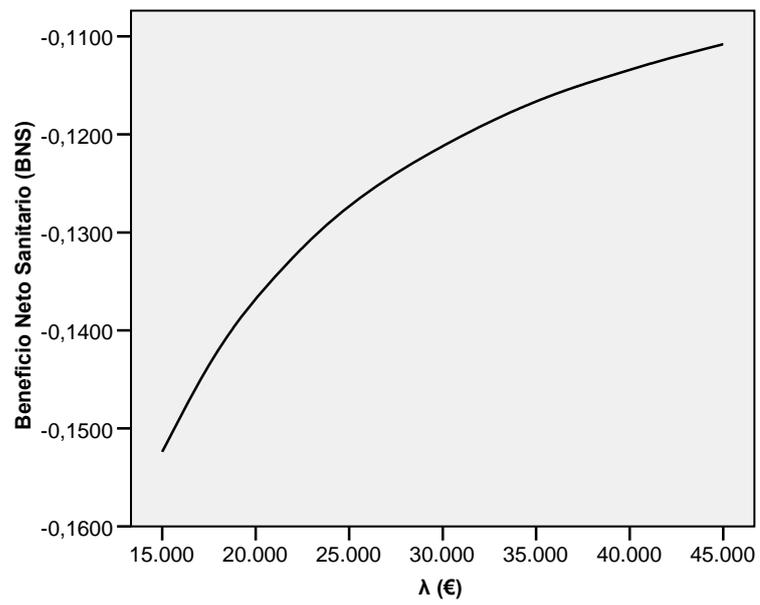


Fig. 18. Curva de aceptabilidad de coste-efectividad en función de la variación del valor λ .



4.3. RESULTADOS DEL MODELO DE IMPACTO PRESUPUESTARIO (MIP).

Se incluyeron un total de 71 pacientes en el estudio. El resumen de las características demográficas se observa en la tabla 14.

Tabla 14. Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio de impacto presupuestario.

Variable (unidades)	Etanercept (n=26)	Adalimumab (n=45)	p
Edad (años),(DE)	60,1 (12,9)	55,8 (12,7)	0,207
Años de tratamiento anti-TNF	4,49 (3,6)	2,67 (2,4)	0,020 ^{*a}
Diagnóstico (n)			
AR	17	15	0,032 ^{*b}
APs	3	11	
EA	6	19	
Sexo (%)			
Femenino	51,3	48,7	0,012 ^{*b}
Masculino	21,8	78,2	

AR: Artritis Reumatoide; APs: Artritis Psoriásica; EA: Espondilitis Anquilosante; n: número de pacientes; DE: desviación estándar; * valor estadísticamente significativo. Análisis estadístico: ^aTest U de Mann-Whitney, ^bTest χ^2 ; nivel de significación $p < 0,05$.

En cuanto a las variables económicas, el coste medio mensual teniendo en cuenta la patología fue de 30.329 € para AR, 13.615 € para APs y 24.262 € en el caso de EA. El coste total para las tres indicaciones ascendió a 68.206 €. El coste medio mensual por paciente para ADA y ETN antes y tras la ampliación del intervalo de administración se muestra en la tabla 15.

Tabla 15. Coste medio mensual por paciente para ADA y ETN en los escenarios considerados.

Fármaco	Escenario A ¹	Escenario B ²
ADA	989,21 €	659,47 €
ETN	911,23 €	455,62 €

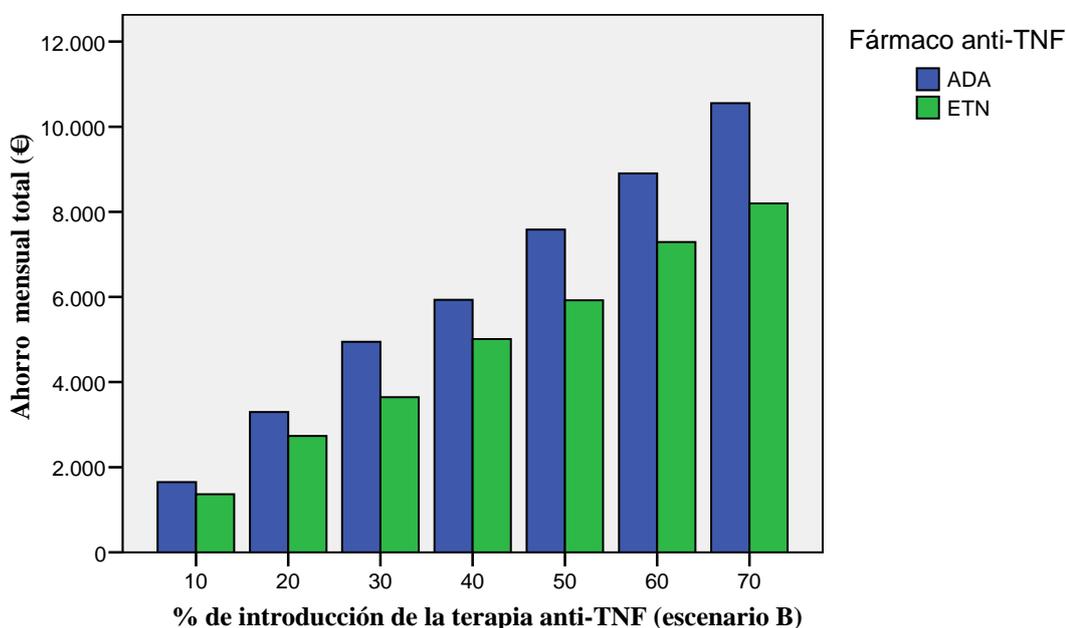
ADA: adalimumab; ETN: etanercept; ¹: Coste posología habitual, ADA 40 mg cada 2 semanas y ETN 50 mg semanales. ²: Coste posología alternativa tras ampliación del intervalo de administración, ADA 40 mg cada 3 semanas y ETN 50 mg cada 2 semanas.

Por otro lado, el número de pacientes que cumplieron criterios de remisión clínica y candidatos a la aplicación del escenario B fueron en el grupo de ADA 5 pacientes y en el grupo de ETN 7 pacientes. La aplicación del MIP mostró unos ahorros anuales para ADA y ETN de 19.784 € y

38.271 € respectivamente. El coste neto, es decir, el ahorro que esto supuso en el horizonte temporal considerado (2 años) ascendió a 116.110 €.

Por otra parte, la figura 19 muestra el ahorro total en euros en función de la introducción progresiva de la terapia anti-TNF en la población de estudio. Los ahorros potenciales corresponden a la diferencia entre los resultados del coste actual de los pacientes con las pautas posológicas habituales y los costes futuros teniendo en cuenta una introducción progresiva de la nueva intervención.

Fig. 19. Resultados del impacto presupuestario en función de la perspectiva.



Análisis de sensibilidad.

El análisis de sensibilidad realizado (figs 20-23) muestra que el MIP estimado para el periodo 2011-2013 es muy robusto ya que el resultado neto en diferentes escenarios apenas varía, manteniéndose negativo en los nuevos escenarios. Sólo la figura 22, para costes de tratamiento con ADA inferiores a 600 €, muestra valores positivos, no consiguiéndose en este supuesto ahorros económicos para el modelo.

Fig. 20. Análisis de sensibilidad univariante tipo umbral del porcentaje de pacientes con pauta posológica de ADA ampliada.

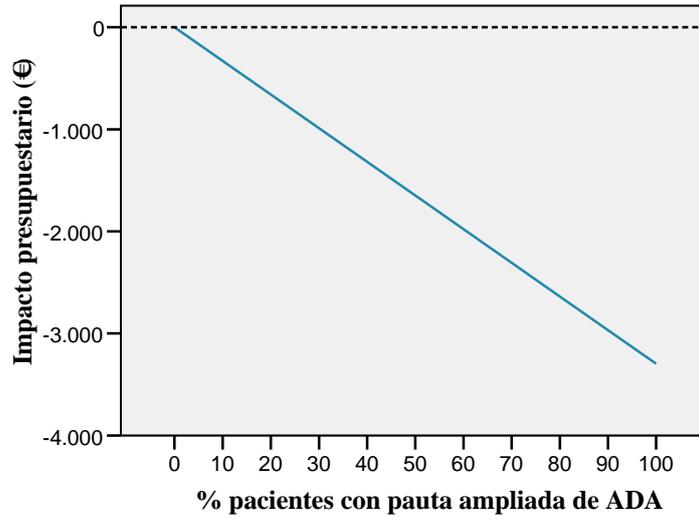


Fig. 21. Análisis de sensibilidad univariante tipo umbral del porcentaje de pacientes con pauta posológica de ETN ampliada.

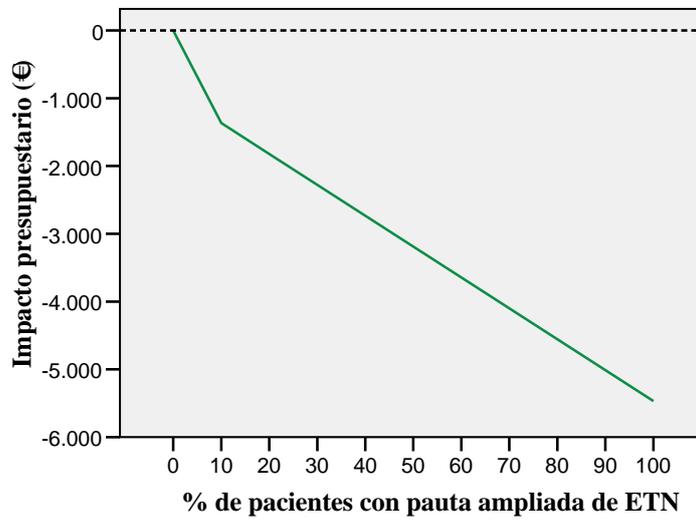


Fig. 22. Análisis de sensibilidad univariante tipo umbral del coste del tratamiento con ADA.

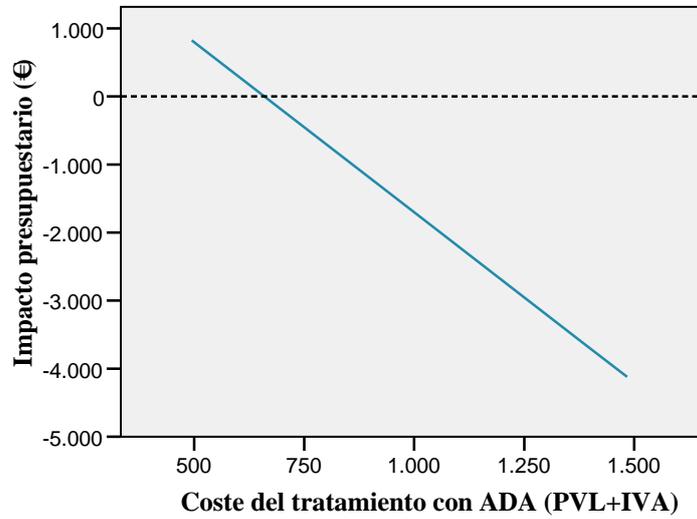
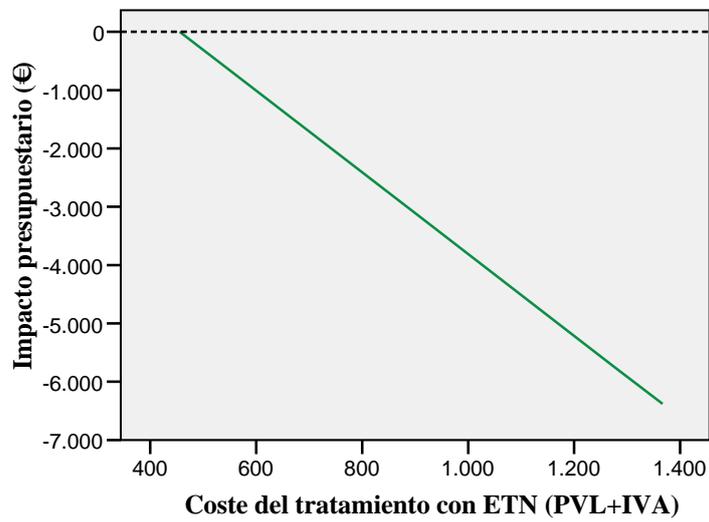


Fig. 23. Análisis de sensibilidad univariante tipo umbral del coste del tratamiento con ETN.



4.4. RESULTADOS DE IMPACTO AMBIENTAL

Los resultados de emisiones de CO₂ evitadas se resumen en la tabla 16. Los pacientes que reciben ADA evitan 9 desplazamientos de ida y 9 de vuelta y los pacientes que reciben ETN evitan 26 desplazamientos de ida y 26 de vuelta.

Tabla 16. Emisiones de CO₂ evitadas con el espaciamiento de la dosis					
Paciente	Transporte	Combustible	Distancia (Km)	Desplazamientos	Emisiones
1	Caminando		0	18	0
2	Coche	Gasóleo	99,3	18	294,92
3	Coche	Gasóleo	75,6	18	224,53
4	Coche	Gasóleo	59,3	18	176,12
5	Coche	Gasolina	74,7	18	255,47
6	Coche	Gasóleo	44,3	52	190,05
7	Caminando		0	52	0
8	Autobús		74,7	52	1142,97
9	Coche	Gasóleo	75,6	52	324,32
10	Autobús		2,0	52	30,6015
11	Coche	Gasóleo	41	52	175,89
12	Coche	Gasolina	36,7	52	181,30
TOTAL	-	-	583,2	382	2.996,17

Km: kilómetros evitados al paciente en su desplazamiento al hospital. Emisiones expresadas en Kg CO₂/Km. Periodo de tiempo considerado 2 años (2011-2013).

El volumen de residuos evitados sería de 9 envases por paciente en tratamiento con ADA, para un total de 5 pacientes, es decir 45 envases. Del mismo modo, el volumen de residuos evitado sería de 26 envases por paciente en tratamiento con ETN, por 7 pacientes serían 182 envases. Los resultados del cálculo de envases se presentan en la tabla 17.

Tabla 17. Peso de residuos generados para cada uno de los componentes del medicamento					
ADALIMUMAB, envase con 2 plumas			ETANERCEPT, envase con 4 plumas		
Componente	Peso (g)	Peso total (g)	Componente	Peso	Peso total
Medicamento	107,65	4844,25	Medicamento	197,10	35872,2
Prospecto (papel)	12,60	567	Prospecto (papel)	11,10	2019,65
Cartón	14,84	667,89	Cartón	25,55	4650,1
Plástico	3,33	149,85	Plástico	4,09	744,38
Pluma	38,11	3429,90	Pluma	39,09	28457,52

Es decir, se evitarían 40,72 kg de medicamento en total, lo que suponen 2,59 kg de papel, 5,32 kg de cartón, 0,89 kg de plástico y 31,89 kg en forma de dispositivos de administración como plumas precargadas.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS



5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

5.1. VALORACIÓN DE LOS DATOS DE EFICACIA Y COSTE-EFECTIVIDAD DE LOS FÁRMACOS anti-TNFs. ESTUDIOS PUBLICADOS Y COMPARACIONES INDIRECTAS.

La eficacia de los fármacos anti-TNFs en la AR ha sido contrastada hoy día ampliamente en los distintos ensayos clínicos pivotaes fase III frente a placebo publicados hasta la fecha, de diseños similares y poblaciones comparables. Sin embargo, con los datos de los que disponemos actualmente y la nueva incorporación de moléculas al mercado, se puede afirmar que los estudios frente a placebo podrían estar clínica y éticamente injustificados.

Tal como muestra la tabla 7, donde se recogen a modo de resumen los principales estudios que permitieron el desarrollo de las diferentes moléculas de este grupo, los resultados de las variables principales y secundarias muestran claramente esta marcada eficacia frente a placebo. Los estudios con anti-TNFs en los pacientes que no habían recibido MTX muestran en general una eficacia ACR similar para MTX y anti-TNF y sólo la combinación resulta más eficaz.

La eficacia se mide principalmente con el porcentaje de mejoría ACR 20, ACR 50 y ACR 70, donde todos se mostraban más eficaces que placebo con pequeñas diferencias, pero no es posible deducir una mayor efectividad clínica por la gran heterogeneidad de los pacientes incluidos.

Los criterios de inclusión del estudio inicial de ETN (Moreland LW. y col. 1997) exigían al menos 10 articulaciones inflamadas, 12 articulaciones dolorosas, y el fracaso de hasta 4 FAMEs previos. Tras retirar los FAMEs durante un mes como periodo de lavado, se compararon tres dosis de ETN (0,25, 2 o 16 mg/m²) frente a placebo durante 3 meses. En este estudio destaca la rápida reducción del número de articulaciones afectadas y los porcentajes de mejoría ACR, con diferencias significativas entre las dos dosis superiores de ETN. En este estudio sólo del 27% al 40% de los pacientes habían recibido MTX.

En estudios posteriores de ETN (Moreland LW. y col. 1999; Weinblatt ME. y col. 1999) los criterios de inclusión seleccionaron pacientes con AR activa (definida como más de 6 articulaciones inflamadas y dolorosas) y pacientes refractarios.

En el estudio ERA (Bathon JM. y col. 2000), se compararon 2 dosis de ETN de 10 mg y 25 mg frente a MTX en escalada hasta 20 mg semanales. No se encontraron diferencias en los porcentajes de mejoría ACR entre las 2 dosis de ETN y MTX, lo que confirmaría el hecho de que sólo la combinación de ambos resulta más eficaz.

En esta misma línea se encuentran los resultados publicados por el estudio PREMIER (Breedveld FC. y col. 2006), donde la comparación de los distintos grupos mostraba para las respuestas ACR 20, ACR 50, ACR 70 y ACR 90, que en todos los casos para la combinación de ADA y MTX existían diferencias significativas, pero los datos para el grupo tratado con MTX únicamente eran similares o superiores a los datos para ADA en monoterapia.

Por otro lado, se dispone de trabajos que demuestran la persistencia de la eficacia para ETN y ADA a largo plazo. ETN tiene experiencia de hasta 10 años de tratamiento en 1.272 pacientes incluidos en los estudios de registro, con 714 AR establecidas y 558 AR de inicio. A los 10 años continuaban en tratamiento un 48% de los pacientes, siendo la causa de retirada más frecuente los efectos adversos 23% y la falta de eficacia 21%.

Para ADA se dispone de un seguimiento de 7 años para 1.469 pacientes incluidos en los estudios de registro y donde el 60% continuaba en tratamiento transcurrido ese tiempo (Scot DL. y col. 2006; Yelin E. y col. 2003).

El estudio ASPIRE (St Clair EW. y col. 2004), incluyó pacientes con AR de menos de 3 años de evolución y enfrentaba dos dosis de IFX (3 o 6 mg/kg con MTX en escalada a 20 mg semanales) frente a MTX más placebo durante un año. Los valores de ACR mostraron diferencias significativas sólo para la dosis de 3 mg/kg en el ACR 20.

Posteriormente, la publicación de los estudios pivotaes (tabla 7) que permitieron la incorporación al mercado de dos nuevas moléculas dentro de este grupo (GLM y CZP) para el tratamiento de la AR, mostraron diferencias significativas con respecto al grupo control.

Sin embargo, según el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) se recomendaba el uso de CZP como una opción para la AR sólo en los casos que se cumplieran las siguientes premisas:

- mismo uso descrito para otros anti-TNFs como ADA, ETN e IFX.

- En combinación con MTX para el tratamiento de AR activa de moderada a severa en pacientes adultos cuando la respuesta de FAMEs, incluyendo MTX, haya sido insuficiente, o también en monoterapia en caso de intolerancia a MTX.
- Y cuando además el fabricante proporcionara de forma gratuita las primeras 12 semanas de tratamiento de CZP, es decir 10 jeringas precargadas de 200 mg cada una (“Plan de Acceso de pacientes del Reino Unido”).

Otra evaluación posterior realizada por la CADTH evidenció que las pérdidas en el grupo placebo de los estudios pivotaes de CZP (RAPID1 y RAPID2) fueron mayores de lo observado que en otros estudios de terapias biológicas en AR. Una de las causas que lo podría justificar eran las bajas dosis de MTX empleadas en combinación en ambos grupos. Este hecho podría haber sesgado los resultados hacia el grupo de CZP, ya que, la respuesta terapéutica en el grupo placebo fue menor de lo esperado.

Además, el Comité pareció no encontrar evidencia de que la ausencia de porción Fc, que se asocia a toxicidad celular dependiente de anticuerpos y de fijación del complemento, influyera en los resultados clínicos de este fármaco.

En el estudio publicado por *Statkute y col.* donde se revisaban los datos existentes hasta el momento de CZP y GLM, concluyó que ambos presentan una eficacia comparable y un perfil de seguridad similar al del resto de anti-TNFs actualmente disponibles. Ambos parecen tener algunos beneficios teóricos frente al resto de fármacos anti-TNFs aprobados, sin embargo, los datos disponibles hasta el momento no sugieren que esto aporte ningún beneficio clínico.

Launois y col. en una revisión patrocinada por UCB Pharma comparaba CZP con IFX, ETN, ADA, GLM, anakinra y tocilizumab según las indicaciones aprobadas para CZP. Aunque asumía la existencia de heterogeneidad en los estudios, parecía que CZP era tan eficaz como sus comparadores y posiblemente podría ser más eficaz que IFX, ADA y anakinra para el criterio primario de eficacia ACR20, pero para el criterio ACR50 resultaba tan eficaz como el resto.

Para GLM, otro anti-TNF de reciente comercialización, *McCluggage LK y col.* mostraban que con los 5 anti-TNFs actualmente presentes en el mercado, no estaba clara la situación de GLM en la terapia de la AR. Destacaban algunos beneficios como la administración mensual, la eficacia

comprobada después de una terapia previa con un anti-TNF y el desarrollo limitado de anticuerpos mientras se está en tratamiento.

Sin embargo, a falta de estudios a largo plazo que evalúen la eficacia y la seguridad en comparación con otros anti-TNFs, los autores concluyeron que GLM debía reservarse para tratamiento cuando otras terapias hubieran fallado.

En esta misma línea, *Rosas Gómez de Salazar y col.* determinaron que GLM era una alternativa efectiva en pacientes con AR en los que se interrumpe el tratamiento con 1 ó 2 anti-TNFs, pero no con 3, proponiéndolo como una opción para pacientes que no respondían a un primer fármaco biológico.

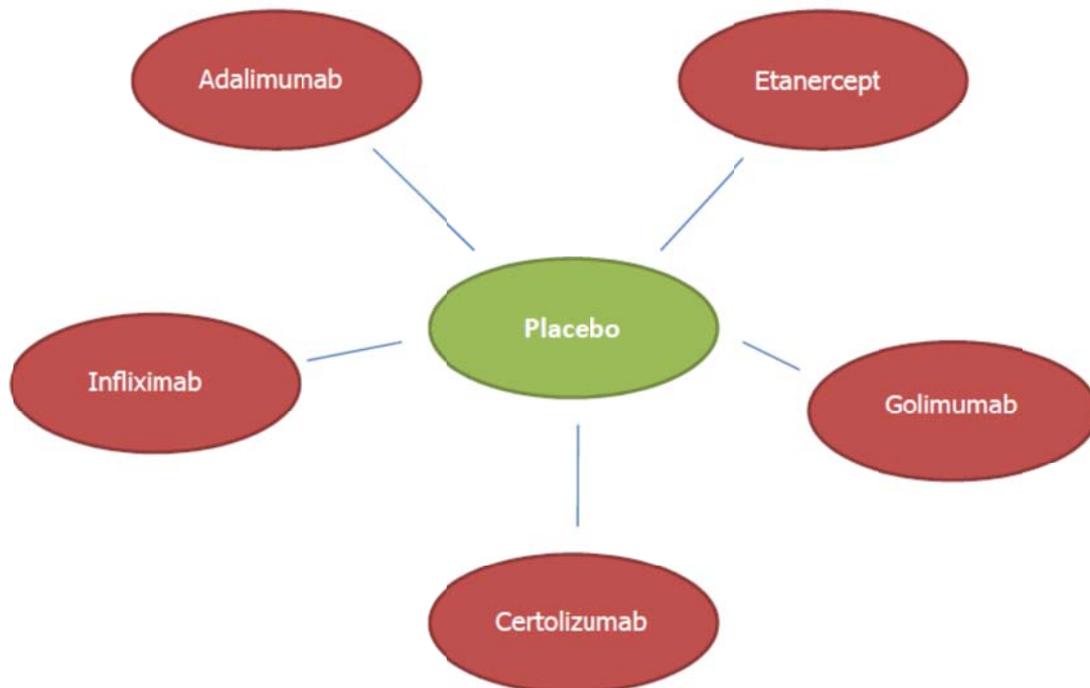
Idealmente, en el caso de que hubiera equivalencia terapéutica entre los distintos biológicos, ésta debería establecerse preferentemente basándose en ensayos clínicos de equivalencia y/o no inferioridad, mediante un adecuado análisis e interpretación de los resultados obtenidos. Sin embargo, este tipo de ensayos no siempre se encuentra en la literatura científica y, por ello, es necesario determinar la equivalencia terapéutica a partir de evidencias indirectas (Song F. y col. 2008).

De este modo, y a pesar de existir 5 fármacos anti-TNF disponibles para el tratamiento de la AR, la eficacia relativa entre éstos no se ha establecido en ensayos clínicos aleatorizados. En cambio, se dispone de los ensayos independientes de dichos medicamentos respecto a un tercer comparador común (placebo), formando un esquema en el que la evidencia disponible consiste en una red o *network* de múltiples ensayos clínicos, incluyendo comparaciones directas, indirectas o ambas, en las que los resultados de éstos se pueden combinar en los denominados *network metaanalysis* (Jansen JP. y col. 2011) (fig. 24).

En este sentido, el metaanálisis realizado por *Schmitz y col.*, donde se incluyeron un total de 16 ensayos clínicos en los que todos los anti-TNFs habían mostrado una marcada eficacia frente a placebo, demostró las diferencias en eficacia existente entre estos fármacos.

En las variables ACR20, ACR50 y HAQ, ETN y CZP parecían ser los que mejores resultados obtenían con respecto al resto de fármacos comparados. Similares hallazgos se obtuvieron en el metaanálisis realizado por *Mandema y col.*, donde nuevamente ambos fármacos parecían obtener claras ventajas sobre los demás anti-TNFs.

Fig. 24. Network metaanálisis o metaanálisis de red de los distintos fármacos anti-TNF frente a placebo en diseño de estrella.



Puede observarse que no en todas estas comparaciones indirectas (tabla 8) se consiguen idénticos resultados, ya que posiblemente la heterogeneidad existente entre los diferentes ensayos, puede ser la responsable de que no se aprecien diferencias en el grupo de fármacos anti-TNFs y se consideren como un conjunto igualmente eficaz a la hora del análisis con respecto a otras alternativas (Salliot C. y col. 2011).

Desde la perspectiva económica, la creciente importancia de la evaluación económica como herramienta para recomendar o rechazar una intervención sanitaria, ha venido determinando la necesidad de establecer un umbral de coste-efectividad. En España algunas revisiones sugieren que este umbral podría situarse en el rango de 30.000 a 45.000 € por AVAC (De Cook E. y col. 2007). Sin embargo este intervalo puede verse afectado por la propia predisposición de cuanto estaría dispuesto a pagar la sociedad y los ciclos económicos reinantes.

En el estudio PRAXIS (Rubio-Terres C. y col. 2007), que consistió en un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico, en el que participaron varios hospitales españoles, puso de manifiesto los importantes ahorros económicos que podría suponer la utilización de ciertas alternativas igual de eficaces pero con unos costes de adquisición menores. En él, los ahorros

por paciente en el uso de ETN en lugar de otros anti-TNFs como IFX y ADA eran bastante importantes.

Al mismo tiempo, dicho estudio calcula el impacto presupuestario en el hospital, para una población aproximada de entre unos 50-200 pacientes candidatos a tratamiento con estos fármacos. Los ahorros potenciales con esta estrategia podían llegar a ser del orden de 231.000 € y 362.000 € respectivamente.

Al igual que los resultados obtenidos en las comparaciones indirectas de eficacia, el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) confirmó que las evaluaciones económicas realizadas varían substancialmente de unas a otras y concluye que las comparaciones entre los CCEI no son posibles debido a las diferentes características de los modelos empleados, incluyendo el distinto horizonte temporal, perspectiva y país de origen.

Según los datos de algunos informes publicados por el grupo GENESIS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, en el caso concreto de CZP el coste del primer año de tratamiento con CZP fue superior a la mayoría de las alternativas terapéuticas actualmente disponibles. Sin embargo, parece que el coste del tratamiento a partir del segundo año se igualaba.

Para GLM, si se tomaba ETN como anti-TNF de referencia, el tratamiento con este fármaco resultaba más costoso para indicaciones como AR, EA y APs.

A la vista de estos resultados, parece que las nuevas alternativas introducidas en el mercado más recientemente, parecen aportar poco en cuanto a novedad terapéutica y eficacia respecto a los fármacos de este grupo ya comercializados y además presentan, en general, unos costes aún mayores.

5.2. ANALISIS DE RESULTADOS DEL ESTUDIO COSTE-EFECTIVIDAD DE ETANERCEPT VERSUS ADALIMUMAB.

El análisis de las características demográficas y clínicas por grupo de tratamiento (tabla 10), revelaron la no existencia de diferencias significativas en la mayoría de los parámetros, sólo el valor de VSG mostró diferencia entre ellos ($p= 0,028$).

Este resultado pone de manifiesto que los pacientes tuvieron unas características similares y comparables al inicio del tratamiento. La distribución de sexos en función de la asignación del tratamiento anti-TNF, mostró una mayor proporción de mujeres en el grupo de ETN frente una mayor cantidad de hombres para el grupo tratado con ADA sin ser significativa esta diferencia, posiblemente por el tamaño de la población incluida en el trabajo ($p= 0,370$). Ello contrasta con otros estudios donde existía una mayor proporción de mujeres en todos los grupos de tratamiento (Carter CT. y col. 2012; Bullano MF. y col. 2006).

Los años desde el diagnóstico de la AR en toda la población de pacientes, refleja que esta patología presentó una evolución larga, con una media de $7,22 \pm 5,09$ años y con una actividad alta, con valores de DAS28i de 4,40 y 3,86 puntos para ETN y ADA respectivamente.

Puesto que no existe suficiente evidencia para determinar qué régimen debería ser usado preferiblemente en primera línea de tratamiento (Donahue K. y col. 2008), en este sentido, la Comisión de Evaluación del Medicamento de los Hospitales del Sistema Sanitario Público de Aragón (CEMA) en su resolución del 12 de mayo de 2011, aprobó el documento de selección de terapias biológicas en AR, EsA y AIJ en los Hospitales del Sistema Sanitario Público de Aragón.

Dicha resolución, en su anexo I, establece como primer nivel de tratamiento para pacientes con AR el uso de anti-TNF subcutáneo (ETN o ADA) o bien IFX a dosis de 3 mg/kg preferiblemente si el peso del paciente es inferior a 70kg.

En nuestro estudio, la efectividad entre ambas terapias medida a través del descenso medio de DAS28 (DAS28r), no mostró diferencias significativas ($p= 0,184$), pero sí una mayor reducción en su valor absoluto para ETN ($2,15 \pm 1,32$ puntos) (tabla 11).

La relación de este parámetro y otros como el Health Assessment Questionnaire (HAQ) con la calidad de vida del paciente, ha sido corroborada en algunos estudios donde la actividad de la

enfermedad es también un factor condicionante de la pérdida de calidad de vida (Ruiz-Montesinos MD. y col. 2005).

A nivel del análisis farmacoeconómico, en primer lugar, los costes medios por proceso (nº de analíticas ordinarias practicadas, nº de visitas al reumatólogo, nº de pruebas radiológicas y costes por días de ingreso hospitalario) no evidenciaron diferencias entre grupos ($p > 0,05$ en todas las comparaciones, tabla 12), aunque sí unos menores costes en términos absolutos en esta diferencia (DC) para ETN.

Los costes medios por paciente y año fueron superiores para ADA, estimándose esta cuantía en 935,88 € más al año que si el mismo paciente era tratado con ETN (tabla 13).

Estudios recientes llevados a cabo en Estados Unidos (Bonafede M. y col. 2012; Schabert VF. y col. 2012) sobre pacientes que recibían tratamiento con fármacos anti-TNFs para AR, APs y EA, obtuvieron para las indicaciones estudiadas y todos los pacientes, ya fueran de nuevo inicio ("naive") o continuadores de la terapia anti-TNF, un menor coste por paciente y año para ETN frente a ADA e IFX, siendo estos últimos un 18% y un 57% más costosos que el primero. Ambos estudios presentan la ventaja de estar realizados en condiciones de uso real, aportando información detallada sobre su prescripción, utilización y costes, conclusión que también puede obtenerse de nuestro trabajo.

Con relación a este aspecto, *Carter y col.* en su trabajo publicado en 2012, donde se evaluaron las características de utilización y el coste durante el primer año de tratamiento para ADA, ETN e IFX en una población de 1696 pacientes diagnosticados de AR, mostró unos costes directos por paciente y año de 14.991 \$, 13.261 \$ y 18.139 \$ respectivamente ($p < 0,0001$).

En nuestro país, el estudio PRAXIS (Rubio-Terrés C. y col. 2007) en el año 2007, determinó como la utilización de ETN en el tratamiento de la AR supuso ahorros semestrales por paciente frente a ADA de 906,68 €. En nuestro caso, aunque obtenidas las mismas conclusiones, las diferencias no fueron significativas y los ahorros conseguidos fueron más modestos, posiblemente debido al reducido tamaño de la población de estudio.

En segundo lugar, teniendo en cuenta los criterios de efectividad fijados en el estudio farmacoeconómico, y basados en las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología

(SER), ETN alcanzó un porcentaje de efectividad ligeramente superior (58%) frente a ADA (49%) ($p= 0,661$) (tabla 13).

El parámetro beneficio neto sanitario (BNS) fue inferior a 0, indicando que de ambas alternativas ETN parece ser la más coste-efectiva, sin embargo la inclusión en el IC95% (-0,951 a 0,709) del valor 0, hace que la toma de decisión a favor de una de ellas esté sujeta a cierta incertidumbre.

Así, algunos autores recomiendan el uso del BNS como alternativa al cociente coste-efectividad incremental (CCEI) (Stinnet AA. y col. 1998), a pesar de ser el parámetro más utilizado de manera rutinaria para la toma de decisiones en política sanitaria, cuando ambas alternativas se sitúan en los cuadrantes II o IV del plano coste-efectividad (Black WC. y col. 1990).

Sin embargo, en este trabajo para el cálculo del BNS se ha estimado un valor $\lambda= 30.000$ € como umbral de disponibilidad a pagar por una unidad adicional de efectividad (De Cook E. y col. 2007).

Este parámetro está sujeto a no poca controversia debido a que en España, al igual que en la mayoría de países de Europa o del mundo, no existe un valor umbral oficial del coste por unidad adicional de efectividad que sea capaz de reflejar la disponibilidad a pagar de la sociedad, por lo que algunos estudios proponen valores para este umbral debiendo situarse entre los 9.000 € - 38.000 € (Pinto LJ. y col. 2005) o los 30.000 € - 45.000 € (De Cook E. y col. 2007).

En tercer lugar, los resultados obtenidos en el estudio no están exentos de cierto grado de incertidumbre en las estimaciones realizadas. Así pues, el análisis de sensibilidad realizado nos ha permitido minimizar los posibles errores y comprobar la robustez del modelo.

Como muestran las figuras 16-18, la modificación de las variables sometidas a incertidumbre tales como el coste medio por paciente/año, efectividad alcanzada para ADA y ETN respectivamente y valor λ , muestran en todos los casos valores negativos, lo que concuerda con el valor de BNS obtenido y determina la robustez del modelo.

La curva de aceptabilidad de coste-efectividad en función de la variación del valor λ muestra como para valores superiores a los 30.000 € del umbral de disponibilidad a pagar por unidad adicional de efectividad, el valor del parámetro BNS tiende a 0 y la curva a ser asintótica. Ello indica que a mayor valor de λ , el grado de coste-efectividad para ETN disminuye (figura 18).

Con todo ello, la reducción de costes aún con lo expuesto en nuestro estudio, podría venir dada por la adopción de ciertas estrategias adicionales como la administración de dosis inferiores a los 50 mg semanales de ETN igualmente eficaces en el tratamiento de la AR o la ampliación de los intervalos de dosificación de ETN y ADA (Castro-Villegas MC. y col. 2012).

Con ETN los datos disponibles son escasos y se trata de pacientes con EA con baja actividad en los que se redujo la dosis o se modificó el intervalo de tratamiento. Un estudio coreano retrospectivo con 107 pacientes con EA y 79 pacientes con AR observó una modificación del intervalo de dosis de $12,7 \pm 7$ días a los 21 meses con mantenimiento de la reducción del BASDAI y del descenso de la PCR en estos pacientes, en comparación con los pacientes con AR en los que el intervalo de dosis fue de $5,1 \pm 1,8$ días durante el mismo tiempo (Lee J. y col. 2010).

Otro estudio abierto observacional con 16 pacientes en tratamiento con ETN que redujeron dosis de acuerdo con el criterio del reumatólogo tratante y las preferencias del paciente a dosis e intervalos variables, demostró eficacia a los 6 meses con mantenimiento del BASDAI en 1,6 y de la PCR en 1,3 mg/dl (Navarro-Compan V. y col. 2011).

Por tanto, al igual que con otros anti-TNFs tales como IFX, estrategias de reducción de dosis en pacientes con baja actividad pueden ser usadas para mejorar el coste-efectividad del tratamiento.

Finalmente, la adopción de nuevas estrategias que permitan compartir los riesgos o incertidumbres entre el financiador y la industria farmacéutica podrían facilitar el acceso de los pacientes a medicamentos de efectividad incierta y alto precio, permitiendo que no todo el gasto de financiación de este tipo de fármacos recayera sobre los Servicios Autonómicos de Salud.

Tal es el caso de los llamados "Risk Sharing Agreements" o Acuerdos de Riesgo Compartido (Barros PP. y col. 2011) (ARC), de los cuales podríamos destacar los ARC vinculados a resultados en salud.

Lo que se pretende con este tipo de acuerdos es reducir las incertidumbres vinculadas a los resultados en salud, si bien es cierto que se incrementa considerablemente la complejidad en su puesta en marcha y en su seguimiento.

Obviamente, para poder llegar a acuerdos de este tipo es necesario que los resultados clínicos sean fácilmente medibles y que esa medición pueda realizarse en un período de tiempo razonable.

El área terapéutica por excelencia desarrollada para este tipo de acuerdos está siendo la oncohematología. Un ejemplo lo constituye el fármaco bortezomib en la indicación del mieloma múltiple, donde se determinaba que si tras 4 ciclos de tratamiento el paciente no obtenía respuesta, se finalizaría el tratamiento y la compañía farmacéutica financiaría el coste total del mismo. Si obtenían resultado clínico, el NHS (National Health Service) británico financiaba la totalidad del tratamiento.

En España, ya existen acuerdos innovadores aunque no se conocen sus detalles. Tales son las propuestas promovidas por el Hospital Virgen de las Nieves o el Plan de Salud de la Generalitat de Cataluña, donde establece como objetivo hasta 2015 la generación de diez acuerdos de éste tipo.

Con este tipo de acuerdos, la industria farmacéutica elude el riesgo de exclusión en aquellos casos en los que la relación coste-efectividad es elevada o dudosa por falta de información y por otro lado, el financiador reduce la incertidumbre del impacto económico causado por la introducción de nuevas terapias, favorece el acceso de nuevas alternativas costosas e incrementa la eficiencia en el uso de recursos sanitarios al dirigirlos hacia aquellas intervenciones con mejor relación coste-efectividad.

Los pacientes se benefician al poder acceder a terapias que según criterios previos de coste-efectividad no serían financiadas, y los profesionales participan activamente en la definición de los criterios de éxito terapéutico.

Sin embargo, este tipo de iniciativas están poco implantadas en el marco del Sistema Nacional de Salud, lo que nos debería hacer reflexionar sobre la premisa de que un nuevo modelo de financiación es posible.

Finalmente, el análisis coste-efectividad desarrollado en esta Tesis Doctoral presenta varias limitaciones, como ser un estudio abierto no controlado, realizado durante un periodo de tiempo limitado y con un número pequeño de pacientes, posiblemente debido a la dificultad en nuestro Hospital para recabar un mayor tamaño muestral, consecuencia de una gran dispersión y

densidad poblacional pequeña. Las conclusiones obtenidas sólo son aplicables a los fármacos anti-TNFs evaluados (ETN y ADA) y no pueden hacerse extensibles a otros fármacos del mismo grupo.

En el análisis farmacoeconómico sólo se incluyen costes directos de adquisición y no se incluyen costes indirectos que puedan surgir durante el tratamiento (bajas laborales, desplazamientos al hospital, pérdidas de productividad, etc.)

No obstante los resultados son demostrativos de los valores de efectividad y eficiencia obtenidos en la práctica clínica y queda reflejada la necesidad de que se realicen trabajos comparativos más extensos y con mayor población de estas terapias en la AR, ya que los mismos podrían ayudar a los clínicos a tomar decisiones en la terapéutica de estos pacientes ante la ausencia de recomendaciones de uso.

5.3. ANALISIS DEL MODELO DE IMPACTO PRESUPUESTARIO (MIP).

De acuerdo con los estudios publicados hasta la fecha (Cortesi PA. y col. 2012; Kirchhoff TD. y col. 2012; Mandema JW. y col. 2011; Salliot C. y col. 2011; Schmitz S. y col. 2012), para el desarrollo del MIP, se ha asumido que ambos fármacos son terapéuticamente equivalentes en el tratamiento de dichas patologías. No obstante, es evidente que esta asunción no estará plenamente validada hasta que se disponga de ensayos clínicos que comparen directamente ambas alternativas.

El análisis de las variables demográficas de la población mostró diferencias significativas salvo para la edad de los individuos ($p= 0,207$) (tabla 14). La distribución de sexos y la edad promedio en la muestra de estudio son equiparables a los obtenidos en otros trabajos (Bullano MF. y col. 2006; Carter CT. y col. 2012; Wu E. y col. 2007), siendo la patología más prevalente la AR ($p= 0,032$).

Centrándonos en la perspectiva económica, observamos que ambos fármacos suponen una parte importante del gasto farmacéutico del Hospital, cercano a los 68.000 € mensuales para las tres indicaciones, lo cual hace suponer que pequeñas intervenciones para el control del gasto en este campo podrían conseguir importantes ahorros económicos.

En el MIP diseñado en este trabajo, la aplicación del escenario B (tabla 15) frente al escenario A, supondría ahorros económicos del orden de 120.000 € en el periodo de estudio, lo cual permitiría derivar estos recursos hacia el tratamiento de nuevos pacientes diagnosticados de AR o EAP y candidatos a recibir terapia anti-TNF.

Particularmente este ahorro aumenta de forma importante cuando se incrementa el número de pacientes candidatos a adoptar la pauta de intervalo ampliado. Así un porcentaje de introducción en la población de la pauta de administración ampliada (escenario B) cercano al 70 % puede conseguir reducciones del gasto próximos a los 8.000 € y 11.000 € mensuales para ETN y ADA respectivamente (fig.19), es decir, teniendo en cuenta el horizonte temporal considerado (2 años) supondría ahorros de entre 192.000 € a 264.000 €.

Con relación a estos datos y a pesar de la falta de estudios al respecto, nuevamente el estudio PRAXIS (Rubio Terrés C. y col. 2007) describió como la sustitución de ADA por ETN generaba un

impacto económico de entre 22.600 € y 362.600 € para un hospital de 200 camas, reflejando así la importancia de incidir sobre estas terapias.

Sin embargo, dado que el sistema de información en salud no es perfecto, los resultados obtenidos en el MIP no están exentos de cierto grado de incertidumbre en las estimaciones realizadas. Así pues, el análisis de sensibilidad realizado nos ha permitido minimizar los posibles errores y comprobar la robustez del modelo.

Tal como muestran las figuras 20-23, la modificación de las variables sometidas a incertidumbre tales como el porcentaje de pacientes con pauta ampliada y coste del tratamiento tanto para ADA como ETN, muestran valores negativos o ahorros en la mayoría de los casos. Únicamente en el caso particular de un coste inferior a los 600 € para ADA ha mostrado ser sensible a este análisis, no obteniendo ahorros en el modelo (fig.22).

Este modelo, como todos los MIP presenta ciertas limitaciones, entre ellas el limitado número de pacientes incluidos en el estudio y además, se trata de un modelo de proyección futura en el uso de un grupo determinado de medicamentos, basado en algunas asunciones y en la actitud esperada de los clínicos ante la introducción de la nueva intervención o escenario. Tampoco se recogen datos del número de pacientes que recaen o empeoran tras la modificación del tratamiento, lo que complementaría los datos económicos obtenidos a lo largo del trabajo.

A nivel hospitalario, el uso de evaluaciones económicas y más concretamente este tipo de estudios (MIP) se usan cada vez más para la evaluación de nuevas alternativas terapéuticas y su inclusión en las guías farmacoterapéuticas de las instituciones sanitarias.

Tradicionalmente, esta actividad se repetía en la mayoría de los hospitales de manera independiente cuando un nuevo medicamento era comercializado, sin una coordinación sistemática entre ellos. Así, en el año 2005, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria creó el Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS).

Este grupo ha desarrollado una metodología común para la redacción y elaboración de informes de evaluación de nuevos medicamentos en donde dos de sus ítems son el impacto económico sobre la prescripción en Atención Primaria y el impacto económico a nivel hospitalario, autonómico o estatal.

Este hecho hace pensar que este tipo de análisis son cada vez más usados y de mayor importancia en la toma de decisiones en política sanitaria. Por este motivo, cada vez va a ser más habitual que se realicen de forma conjunta estudios coste-efectividad y análisis de impacto presupuestario, ya que exploran aspectos complementarios de los nuevos medicamentos y tecnologías sanitarias (Cohen JP. y col. 2008; Huang E. y col. 2007; Malone DC. y col. 2007; Neumann P. y col. 2007; Niezen MGH. y col. 2009; Nuijten MJC. y col. 2003; Purmonen T. y col. 2010; Simoens S. y col. 2011) empleándose ambos tipos de análisis en la toma de diferentes decisiones en materia de negociación de la financiación de medicamentos, su incorporación a las guías farmacoterapéuticas de hospitales, etc.)

Será necesario profundizar en aspectos en los que una nueva opción sea coste-efectiva frente a tratamientos existentes en el mercado, pero donde los análisis de impacto presupuestario demuestren que el volumen de recursos necesarios para su implantación no es asumible para el financiador. Esta situación requerirá tomar la decisión más apropiada en cada caso como la financiación de subgrupos de pacientes concretos o acuerdos de riesgo compartido mencionados anteriormente (Perrier L. y col. 2010).

No se han localizado estudios que calculen el impacto ambiental de actuaciones clínicas como el espaciado de dosis para este tipo de fármacos. En el presente estudio, se ha puesto en relieve la implicación que una intervención sanitaria como el espaciado de dosis puede tener en la disminución de residuos generados al limitar el número de desplazamientos al hospital por el paciente. Los resultados de los análisis de impacto presupuestario ligados al transporte suelen ir relacionados con los costes asociados al mismo, pero el estudio de las emisiones de CO₂ puede contribuir a añadir un punto de vista diferente a los estudios de evaluación económica en los que se aboga por una perspectiva social.

Del mismo modo, la reducción del número de residuos presenta un enfoque diferente al tradicional en estudios de evaluación económica. Si bien, no deja de ser obvio que una menor utilización de envases de fármacos repercute en un menor número de residuos, la correcta forma de medición de estos residuos puede abrir un nuevo campo de investigación y de colaboración entre disciplinas como la evaluación de intervenciones sanitarias y los estudios de ciclo de vida.

A juicio del autor, es relevante la reducción del número de visitas en un ámbito hospitalario como el abarcado en este estudio. En una zona despoblada y de grandes distancias como Teruel, la reducción de desplazamientos irá asociada a un menor coste de medicamentos al sistema, a un mejor calidad de vida del paciente y a un menor impacto medioambiental derivado de una reducción de emisiones de CO₂. Obviamente, la escala del estudio es pequeña, pero intervenciones poblacionales llevarán asociado un componente ambiental que debería ser necesario cuantificar.

5.4. EXTRAPOLACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA A OTROS ENTORNOS SANITARIOS. VALIDEZ EXTERNA.

Los datos obtenidos en la evaluación económica realizada en esta Tesis Doctoral, tanto los referidos al análisis coste-efectividad como al análisis de impacto presupuestario de las dos alternativas ETN y ADA, pueden presentar algunos factores limitantes en cuanto a su extrapolación y aplicación a otros entornos sanitarios. Los principales factores que pueden limitar esta transferencia y adaptación son:

- Datos demográficos y epidemiológicos de la enfermedad diana en nuestra zona. Las variables sociodemográficas, así como los datos de incidencia/prevalencia de la AR y otras enfermedades reumáticas como la EA y la APs, pueden diferir a las de otras zonas de la Comunidad Autónoma o de España, debido a que la población principalmente incluida en nuestro trabajo es una población eminentemente rural y con determinadas comorbilidades asociadas que pueden ser distintas a las de poblaciones fundamentalmente urbanas y de grandes núcleos de población.
- Variación en la práctica clínica. Los patrones de tratamiento de estas enfermedades aunque similares, pueden presentar discrepancias entre unas regiones u otras, ya que aunque el arsenal terapéutico para tratar estas patologías sea similar, las opciones terapéuticas de referencia pueden ser diferentes e incluso la práctica clínica puede no ser la misma en pequeño grado dependiendo del facultativo prescriptor.

Algunos estudios publicados (Boulenger S. y col. 2005; Sculpher M. y col. 2004; Turner S. y col. 2009; Welte R. y col. 2004), sugieren la necesidad de seguir "listas-guía" para valorar la capacidad de ser transferidos y adaptados los resultados de un análisis económico de un entorno a otro. Estas "listas-guía" constan de 20 ítems diferentes contestables en cuatro posibles opciones (sí, no, parcialmente y no aplicable, donde a la opción sí se le asigna el valor 1 y el resto no puntuables).

El resultado de esta valoración permite el cálculo del "índice de transferibilidad", acorde a la fórmula elaborada por los componentes del proyecto EURONHEED (Nixon J. y col. 2009). Éste

índice toma valores entre 0 y 1 de tal manera que valores cercanos a 1 suponen un mayor grado de validez externa del trabajo.

Teniendo en cuenta que cada vez existe una mayor tendencia a realizar evaluaciones económicas, especialmente en aquellos países donde el criterio de eficiencia es un requisito oficial a la hora de negociar precio y financiación de nuevas alternativas, la probabilidad de que otros países o instituciones quieran emplear los resultados de una evaluación económica realizada en otro entorno distinto será cada vez mayor.

Así pues, es necesario que la transferencia y adaptación de los resultados de estas evaluaciones económicas se realicen con la mejor metodología existente, para garantizar que los resultados adaptados al nuevo entorno sean válidos, creíbles y relevantes para los profesionales.

CONCLUSIONES



6. CONCLUSIONES.

En esta Tesis Doctoral se han desarrollado y elaborado modelos de evaluación económica, tanto de coste-efectividad como de impacto presupuestario, para evaluar el grado de efectividad y eficiencia de las dos alternativas principalmente utilizadas en nuestro ámbito y para valorar el impacto económico de las mismas. Las conclusiones que se pueden extraer de los resultados obtenidos en las investigaciones realizadas son:

1. Se hace manifiesta la necesidad de realizar estudios que permitan una comparación directa entre los distintos anti-TNFs, a fin de conseguir una escala real y exenta de posibles sesgos, garantizando así el uso racional de estos fármacos en la práctica clínica habitual.
2. Se hace visible la gran heterogeneidad de las distintas evaluaciones económicas realizadas en este grupo de fármacos, lo que hace difícil la toma de decisiones por parte del clínico a la hora de elegir el tratamiento más coste-efectivo para el tratamiento de un paciente.
3. Ambas alternativas son efectivas en el tratamiento de la AR, aunque parece existir una tendencia a favor de ETN en el grado coste-efectividad sin ser significativa. Por lo tanto, es necesaria cierta prudencia en la toma de decisiones a partir de los resultados de este trabajo, siendo necesarios nuevos estudios con un mayor tamaño muestral para poder determinar el coste-efectividad de ETN y ADA en pacientes con AR.
4. La ampliación de los intervalos de administración de ADA y ETN cada 3 semanas y 2 semanas respectivamente, sería una estrategia que permitiría generar ahorros en el presupuesto hospitalario cercanos a los 120.000 € en el horizonte temporal considerado, consiguiendo así una optimización del tratamiento con estos fármacos y una gestión adecuada de los recursos disponibles.

5. El modelo de impacto presupuestario desarrollado muestra la relevancia del papel de los profesionales sanitarios en el contexto de sostenibilidad del sistema sanitario, donde el modelo podría generar ahorros netos anuales importantes para los distintos Servicios Autonómicos de Salud. Estos ahorros podrían verse incrementados aún más en función de los periodos de estimación y la magnitud de pacientes candidatos a recibir la nueva intervención.

BIBLIOGRAFÍA



Alexeeva L, Krylov M, Vturin V, Mylov N, Erdesz S, Benevolenskaya L. Prevalence of spondyloarthropathies and HLA-B27 in the native population of Chukotka, Russia. *J Rheumatol* 1994;21:2298-300.

Anell A, Persson U. Reimbursement and clinical guidance for pharmaceuticals in Sweden: do health-economic evaluations support decision making? *Eur J Health Econ* 2005;6:274-9.

Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1150-7.

Baltussen R, Leidl R, Ament A. Real world designs in economic evaluation. Bridging the gap between clinical research and policy-making. *PharmacoEconomics* 1999;16:449-58.

Bambha K, Kim WR. Cost-effectiveness analysis and incremental cost-effectiveness ratios: uses and pitfalls. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:519-26.

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.

Barros PP. The simple economics of risk-sharing agreements between the NHS and the pharmaceutical industry. *Health Econ* 2011;20:461-70.

Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-93.

Batlle-Gualda E, Figueroa M, Ivorra J, Raber A. The efficacy and tolerability of aceclofenac in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: a multicenter controlled clinical trial. Aceclofenac Indomethacin Study Group. *J Rheumatol* 1996;23:1200-6.

Bekkering GE, Kleijnen J. Procedures and methods of benefit assessments for medicines in Germany. *Eur J Health Econ* 2008;9:5-29.

Black WC. The CE plane: a graphic representation of cost-effectiveness. *Med Decis Making* 1990;10:212-4.

Blumberg SN, Fox DA. Rheumatoid arthritis: guidelines for emerging therapies. *Am J Manag Care* 2001;7:617-26.

Bojke L, Claxton K, Sculpher M, Palmer S. Characterizing structural uncertainty in decision analytic models: a review and application of methods. *Value Health* 2009;12:739-49.

Bonafede MM, Gandra SR, Watson C, Prinic N, Fox KM. Cost per treated patient for etanercept, adalimumab, and infliximab across adult indications: a claims analysis. *Adv Ther* 2012;29:234-48.

Bonfiglio T, Atwater EC. Heart disease in patients with seropositive rheumatoid arthritis; a controlled autopsy study and review. *Arch Intern Med* 1969;124:714-9.

Bori Segura G, Hernandez Cruz B, Gobbo M, Lanas Arbeloa A, Salazar Paramo M, Teran Estrada L, et al. Appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology: guidelines from the Spanish Society of Rheumatology and the Mexican College of Rheumatology. *Reumatol Clin* 2009;5:3-12.

Boulenger S, Nixon J, Drummond M, Ulmann P, Rice S, de Pouvourville G. Can economic evaluations be made more transferable? *Eur J Health Econ* 2005;6:334-46.

Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41:58-67.

Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37.

Brennan P, Harrison B, Barrett E, Chakravarty K, Scott D, Silman A, et al. A simple algorithm to predict the development of radiological erosions in patients with early rheumatoid arthritis: prospective cohort study. *BMJ* 1996;313:471-6.

Briggs AH. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *PharmacoEconomics* 2000;17:479-500.

Briggs AH, Sculper M. Sensivity analysis in economic evaluation: a review of publisher studies. *Health Econ* 1995;4:335-71.

Brosa M, Gisbert R, Rodriguez JM, Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoeconomics Spa Res Articl* 2005;2:65-78.

Bullano MF, McNeeley BJ, Yu YF, Quimbo R, Burawski LP, Yu EB, et al. Comparison of costs associated with the use of etanercept, infliximab, and adalimumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Manag Care Interface* 2006;19:47-53.

CADTH therapeutic review. Clinical and economic overview: biological response modifier agents for adults with rheumatoid arthritis. Disponible en: http://www.cadth.ca/media/pdf/TR_RA_Clinical_and_Economic_Overview_e.pdf. Consultado: 14/05/2012.

Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmarti R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis* 2003;62:897-900.

Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology* 2002;41(1):88-95.

Carter CT, Changolkar AK, Scott McKenzie R. Adalimumab, etanercept, and infliximab utilization patterns and drug costs among rheumatoid arthritis patients. *J Med Econ* 2012;15:332-9.

Castro Villegas Mdel C, Escudero Contreras A, Miranda Garcia MD, Collantes Estevez E. How to optimize the antiTNF alpha therapy in spondylitis?. *Reumatol Clin* 2012;8:26-31.

Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol* 2005;32:2130-5.

Chapman PT, O'Donnell JL, Moller PW. Rheumatoid pleural effusion: response to intrapleural corticosteroid. *J Rheumatol* 1992;19:478-80.

Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2006;10: 1-229.

Claxton K. Exploring uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics* 2008;26:781-98.

Cleemput I, van Wilder P, Huybrechts M, Vrijens F. Belgian methodological guidelines for pharmacoeconomic evaluations: toward standardization of drug reimbursement requests. *Value Health* 2009;12:441-9.

Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996;39:2013-20.

Cohen JP, Stolk E, Niezen M. Role of budget impact in drug reimbursement decisions. *Journal of health politics, policy and law* 2008;33(2):225-47.

Comisión de Evaluación del Medicamento de los Hospitales del Sistema Sanitario Público de Aragón (CEMA). Anexo I. Resolución de 12 de mayo de 2011 Zaragoza. Departamento de Salud y Consumo. Gobierno de Aragón.

Cortesi PA, Scalone L, D'Angiolella L, Belisari A, Fusco F, Olivieri I, et al. Systematic literature review on economic implications and pharmacoeconomic issues of psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:126-31.

Criswell LA, Saag KG, Sems KM, Welch V, Shea B, Wells G, et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2000(2):CD001158.

Darbá J. La utilización de métodos probabilísticos para la evaluación económica de tecnologías sanitarias. *Gac Sanit* 2006;20:74-9.

Dawson JK, Graham DR, Desmond J, Fewins HE, Lynch MP. Investigation of the chronic pulmonary effects of low-dose oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study incorporating HRCT scanning and pulmonary function tests. *Rheumatology* 2002;41:262-7.

De Cock E, Miravites M, González-Juanatey M, Aranza JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias disponibles de unarevisión de la literatura. *Pharmacoeconomics Spa Res Articl* 2007;4:97-107.

Dernis-Labous E, Messow M, Dougados M. Assessment of fatigue in the management of patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2003;42:1523-8.

Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2008;148:124-34.

Doubilet P, Weinstein MC, McNeil BJ. Use and misuse of the term "cost effective" in medicine. *N Engl J Med* 1986;314:253-6.

Dougados M, Aletaha D, VanRiel P. Disease activity measures for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:22-9.

Drosos AA, Lanchbury JS, Panayi GS, Moutsopoulos HM. Rheumatoid arthritis in Greek and British patients. A comparative clinical, radiologic, and serologic study. *Arthritis Rheum* 1992;35:745-8.

Drummond M, Dubois D, Garattini L, Horisberger B, Jonsson B, Kristiansen IS, et al. Current trends in the use of pharmacoeconomics and outcomes research in europe. *Value Health* 1999;2:323-32.

Drummond MF, Sculpher MJ. Better analysis for better decisions: facing up to the challenges. *Pharmacoeconomics* 2006;24:1039-42.

Eddy DM. Clinical decision making: from theory to practice. Applying cost-effectiveness analysis. The inside story. *JAMA* 1992;268:2575-82.

Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008;372:375-82.

Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results

of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2272-83.

Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727-35.

Fransen J, Antoni C, Mease PJ, Uter W, Kavanaugh A, Kalden JR, et al. Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1373-8.

Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* 2003;48:54-8.

Garay OU, Caporale JE, Pichon-Riviere A, Marti SG, Mac Mullen M, Augustovski F. Budgetary impact analysis in health: update with a model using a generic approach. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2011;28:540-7.

Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005;64:14-7.

Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum* 1998;41:1103-10.

Gladman DD, Hing EN, Schentag CT, Cook RJ. Remission in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1045-8.

Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA) an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987;62:127-41.

Gofton JP, Bennett PH, Smythe HA, Decker JL. Sacroiliitis and ankylosing spondylitis in North American Indians. *Ann Rheum Dis* 1972;31:474-81.

Goodman TA, Polisson RP. Methotrexate: adverse reactions and major toxicities. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:513-28.

Gordon DA, Stein JL, Broder I. The extra-articular features of rheumatoid arthritis. A systematic analysis of 127 cases. *Am J Med* 1973;54:445-52.

Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, Allanore Y, Berenbaum F, Fautrel B, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum* 2003;48:2019-24.

Griffith J, Carr A. What is the impact of early rheumatoid arthritis on the individual? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15:77-90.

Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Manual de procedimientos. Versión PDF 3.0 Septiembre 2005. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/basesmtodológicas/programamadre/index.html>. Consultado: 19/12/2012.

Guillemin F, Briancon S, Klein JM, Sauleau E, Pourel J. Low incidence of rheumatoid arthritis in France. *Scand J Rheumatol* 1994;23:264-8.

Hazenbergh BP, van Rijswijk MH. Where has secondary amyloid gone? *Ann Rheum Dis* 2000;59:577-9.

Hellmich B, Schnabel A, Gross WL. Treatment of severe neutropenia due to Felty's syndrome or systemic lupus erythematosus with granulocyte colony-stimulating factor. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:82-99.

Hilden J. Budget impact analysis and its rational basis. *Med Decis Making* 2008;28:460-1.

Hill S. Transparency in economic evaluations. *Pharmacoeconomics* 2005;23:967-9.

Huang E, Esrailian E, Spiegel BM. The cost-effectiveness and budget impact of competing therapies in hepatic encephalopathy - a decision analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1147-61.

Ippolito JA, Palmer L, Spector S, Kane PB, Gorevic PD. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23:70-8.

Jefferson T, Demicheli V, Vale L. Quality of systematic reviews of economic evaluations in health care. *JAMA* 2002;287:2809-12.

Jimenez Palop M. Antimalarials: an update in rheumatic diseases. *Reumatol Clin* 2006;2:190-201.

Jobanputra P, Wilson J, Douglas K, Burls A. A survey of British rheumatologists' DMARD preferences for rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004;43:206-10.

Johannesson M. Economic evaluation of drugs and its potential uses in policy making. *Pharmacoeconomics* 1995;8:190-8.

Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology* 2003;42:1460-8.

Keystone E, Heijde D, Mason D, Jr., Landewe R, Vollenhoven RV, Combe B, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008;58:3319-29.

Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:789-96.

Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400-11.

Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 2002;136:896-907.

Kirchhoff TD, Mittendorf T, Schmidt RE, Jablonka A, Merkesdal S. Cost-effectiveness of TNF-alpha inhibition in active ankylosing spondylitis: a systematic appraisal of the literature. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2012;12:307-17.

Launois R, Avouac B, Berenbaum F, Blin O, Bru I, Fautrel B, et al. Comparison of Certolizumab Pegol with Other Anticytokine Agents for Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Multiple-treatment Bayesian Metaanalysis. *J Rheumatol* 2011;38:835-845.

Laszlo J, Jones R, Silberman HR, Banks PM. Splenectomy for Felty's syndrome. Clinicopathological study of 27 patients. Arch Intern Med 1978;138:597-602.

Lee J, Noh JW, Hwang JW, Oh JM, Ahn LK, Lee YS, et al. Extended dosing of etanercept 25 mg can be effective in patients with ankylosing spondylitis: a retrospective analysis. Clin Rheumatol 2010;29:1149-54.

Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N Engl J Med 2000;343:1594-602.

Lukas C, Landewe R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2009;68:18-24.

Malone DC. A budget-impact and cost-effectiveness model for second-line treatment of major depression. J Manag Care Pharm 2007;13:8-18.

Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2011;15:1-278.

Mandema JW, Salinger DH, Baumgartner SW, Gibbs MA. A dose-response meta-analysis for quantifying relative efficacy of biologics in rheumatoid arthritis. Clin Pharmacol Ther 2011;90:828-35.

Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. 5ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008.

Mauskopf JA, Earnshaw S, Mullins CD. Budget impact analysis: review of the state of the art. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes 2005;5:65-79.

Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices-- budget impact analysis. Value Health 2007;10:336-47.

McCluggage LK, Scholtz JM. golimumab: A tumor necrosis factor alpha inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 2010;44:135-44.

Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;29:385-90.

Mercuriali F, Inghilleri G, Biffi E, Colotti MT, Vinci A, Sinigaglia L, et al. Comparison between intravenous and subcutaneous recombinant human erythropoietin (Epoetin alfa) administration in presurgical autologous blood donation in anemic rheumatoid arthritis patients undergoing major orthopedic surgery. *Vox Sanguinis* 1997;72:93-100.

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (www.msps.es).

Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:55-78.

Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337:141-7.

Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:478-86.

Muller-Ladner U, Pap T, Gay RE, Neidhart M, Gay S. Mechanisms of disease: the molecular and cellular basis of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2005;1:102-10.

Mullins CD, Ogilvie S. Emerging standardization in pharmacoeconomics. *Clin Ther* 1998;20:1194-202.

Nakamura H, Ohishi A, Asano K, Hirose H, Hayakawa M, Iwai F, et al. Partial splenic embolization for Felty's syndrome: a 10-year followup. *J Rheumatol* 1994;21:1964-6.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Developing costing tools: Methods guide. Report No.: Jan 2008. 2008. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/media/F3E/57/DevelopingCostingToolsMethodsGuide.pdf>. Consultado: 03/04/2013.

Navarro-Compan V, Moreira V, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Vargas-Lebron C, Navarro-Sarabia F. Low doses of etanercept can be effective in ankylosing spondylitis who achieve remission of the disease. *Clin Rheumatol* 2011;30:993-6.

Neumann PJ. Budget impact analyses get some respect. *Value Health* 2007;10:324-5.

NICE technology appraisal guidance 130. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Disponible en: http://www.nice.org.uk/_gs/searchtracker/GUIDANCE/11867. Consultado: 27/06/2012.

NICE technology appraisal guidance 186. Certolizumab pegol for the treatment of rheumatoid arthritis. Disponible en: http://www.nice.org.uk/_gs/searchtracker/GUIDANCE/12808. Consultado: 27/06/2012.

NICE technology appraisal guidance 224. Golimumab for the treatment of methotrexate-naive rheumatoid arthritis. Disponible en: <http://publications.nice.org.uk/golimumab-for-the-treatment-of-methotrexate-naive-rheumatoid-arthritis-terminated-appraisal-ta224>. Consultado: 27/06/2012.

Niezen MG, de Bont A, Busschbach JJ, Cohen JP, Stolk EA. Finding legitimacy for the role of budget impact in drug reimbursement decisions. *Int J Technol Assess Health Care* 2009;25:49-55.

Nixon J, Rice S, Drummond M, Boulenger S, Ulmann P, de Pouvourville G. Guidelines for completing the EURONHEED transferability information checklists. *Eur J Health Econ* 2009;10:157-65.

Nordstrom D, Lindroth Y, Marsal L, Hafstrom I, Henrich C, Rantapaa-Dahlqvist S, et al. Availability of iron and degree of inflammation modifies the response to recombinant human erythropoietin when treating anemia of chronic disease in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1997;17:67-73.

Norma Europea EN ISO 1404. 2006

Nuijten MJ, Kosa J, Engelfriet P. Modeling the cost-effectiveness and budgetary impact for subpopulations. *Eur J Health Econ* 2003;4:70-8.

O'Dell JR. Drug therapy - Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2591-602.

Okuda Y, Takasugi K, Oyama T, Onuma M, Oyama H. Amyloidosis in rheumatoid arthritis--clinical study of 124 histologically proven cases. *Rheumatism* 1994;34:939-46.

Olivieri I, Barozzi L, Pierro A, De Matteis M, Padula A, Pavlica P. Toe dactylitis in patients with spondyloarthritis: assessment by magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1997;24:926-30.

O'Neill T, Silman AJ. Psoriatic arthritis. Historical background and epidemiology. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8:245-61.

Orlewska E, Mierzejewski P. Proposal of Polish guidelines for conducting financial analysis and their comparison to existing guidance on budget impact in other countries. *Value Health* 2004;7:1-10.

Paulus HE, Ramos B, Wong WK, Ahmed A, Bulpitt K, Park G, et al. Equivalence of the acute phase reactants C-reactive protein, plasma viscosity, and Westergren erythrocyte sedimentation rate when used to calculate American College of Rheumatology 20% improvement criteria or the Disease Activity Score in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:2324-31.

Peeters HR, Jongen-Lavrencic M, Bakker CH, Vreugdenhil G, Breedveld FC, Swaak AJ. Recombinant human erythropoietin improves health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis and anaemia of chronic disease; utility measures correlate strongly with disease activity measures. *Rheumatol Int* 1999;18:201-6.

Perrier L, Philip T. Contribution of economic evaluation and budget impact analysis to public decision in health: the example of breast cancer. *Bulletin du cancer* 2010;97:397-402.

Pincus T, Callahan LF. The 'side effects' of rheumatoid arthritis: joint destruction, disability and early mortality. *Br J Rheumatol* 1993;32:28-37.

Pincus T, Sokka T. Quantitative target values of predictors of mortality in rheumatoid arthritis as possible goals for therapeutic interventions: an alternative approach to remission or ACR20 responses? *J Rheumatol* 2001;28:1723-34.

Pinto LJ, Martínez JE. Estimación del valor monetario de los años de vida ajustados por la calidad: estimaciones preliminares. *Ekonomiaz* 2005;60:192-209.

Prieto L, Sacristan JA, Antonanzas F, Rubio-Terres C, Pinto JL, Rovira J. Cost-effectiveness analysis in the economic assessment. *Med Clin* 2004;122:505-10.

Purmonen TT, Auvinen PK, Martikainen JA. Budget impact analysis of trastuzumab in early breast cancer: a hospital district perspective. *Int J Technol Assess Health Care* 2010;26:163-9.

Queiro R, Belzunegui J, Gonzalez C, De DJ, Sarasqueta C, Torre JC, et al. Clinically asymptomatic axial disease in psoriatic spondyloarthritis. A retrospective study. *Clin Rheumatol* 2002^a;21:10-3.

Queiro R, Sarasqueta C, Torre JC, Tinture T, Lopez-Lagunas I. Prevalence and predictors of cervical involvement in psoriatic spondyloarthritis. *J Clin Rheumatol* 2002^b;8:23-9.

Quinn MA, Gough AK, Green MJ, Devlin J, Hensor EM, Greenstein A, et al. Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome. *Rheumatology* 2006;45:478-80.

Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:37-9.

Real Decreto-ley 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del Sistema Nacional de Salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para el 2011. BOE de sábado 20 de agosto de 2011.

Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. BOE de martes 24 de abril de 2012.

Real Decreto-ley 16/2012, corrección de errores, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. BOE de martes 15 de mayo de 2012.

Ronda E, Ruiz MT, Pascual E, Gibson T. Differences between Spanish and British patients in the severity of rheumatoid arthritis: comment on the article by Drosos et al. *Arthritis Rheum* 1994;37:147-8.

Rosas Gómez de Salazar JC, Ivorra Cortés J, Fernández Sueiro JL. Artritis Reumatoide. Fracaso y retratamiento con anti-TNF en pacientes con AR activa. *Bibliografía comentada. Los Reumatismos* 2009 (Jul-Ago):27-28.

Rovira J. Standardization of the economic evaluation of health technologies. European developments. *Med Care* 1996;34:182-8.

Rubio C. Análisis coste-efectividad. En: Dominguez-Gil A, Soto J. *Farmacoeconomía e investigación de resultados en salud*. Real Academia Nacional de Farmacia 2002; pp: 211-221.

Rubio-Terres C, Cobo E, Sacristan JA, Prieto L, del Llano J, Badia X. Analysis of uncertainty in the economic assessment of health interventions. *Med Clin* 2004;122:668-74.

Rubio-Terres C, Ordovas Baines JP, Pla Poblador R, Martinez Nieto C, Sanchez Garre MJ, Rosado Souviron MA, et al. Use and cost of biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in Spain (PRAXIS study). *Farm Hosp* 2007;31:78-92.

Ruiz-Montesinos MD, Hernandez-Cruz B, Ariza-Ariza R, Carmona L, Ballina J, Navarro-Sarabia F. Cost analysis in a cohort of rheumatoid arthritis patients managed in rheumatology units in Spain. *Reumatol Clin* 2005;1:193-9.

Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-84.

Sacristan JA, Rovira J, Ortun V, Garcia-Alonso F, Prieto L, Antonanzas F. Utilization of economic assessments of health interventions. *Med Clin* 2004;122:789-95.

Salliot C, Finckh A, Katchamart W, Lu Y, Sun Y, Bombardier C, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:266-71.

Sanchez-De la Rosa R, Sabater E, Casado MA. Budget impact analysis of the first-line treatment of relapsing remitting multiple sclerosis in Spain. *Rev Neurol* 2011;53:129-38.

Sanmartí R. Espondilitis anquilosante. En: *Manual SER de las Enfermedades Reumáticas*. 4ª Edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004. p.273.

Saraux A, Berthelot JM, Chales G, Le Henaff C, Thorel JB, Hoang S, et al. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum* 2001;44:2485-91.

Savolainen E, Kaipiainen-Seppänen O, Kroger L, Luosujarvi R. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol* 2003;30:2460-8.

Schabert VF, Watson C, Gandra SR, Goodman S, Fox KM, Harrison DJ. Annual costs of tumor necrosis factor inhibitors using real-world data in a commercially insured population in the United States. *J Med Econ* 2012;15:264-75.

Schmitz S, Adams R, Walsh CD, Barry M, FitzGerald O. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatments: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis* 2012;71:225-30.

Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39:24-9.

Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2006;355:704-12.

Sculpher MJ, Pang FS, Manca A, Drummond MF, Golder S, Urdahl H, et al. Generalisability in economic evaluation studies in healthcare: a review and case studies. *Health Technol Assess* 2004;8:1-192.

Sherrer YS, Bloch DA, Mitchell DM, Young DY, Fries JF. The development of disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:494-500.

Simoens S. Budget impact analysis of adjunctive therapy with lacosamide for partial-onset epileptic seizures in Belgium. *J Med Econ* 2011;14:299-304.

Smolen J, Landewe RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Lijjens K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:797-804.

Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewe R, Matteson EL, Wollenhaupt J, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009;374:210-21.

Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-75.

Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. [Nat Rev Drug Discov](#) 2003;2:473-88.

Sociedad Española de Reumatología (SER). Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España. Disponible en: http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Proyectos/GUIPCAR_2007/GUIPCAR2007-Completa.pdf. Consultado: 19/12/2012.

Song F, Harvey I, Lilford R. Adjusted indirect comparison may be less biased than direct comparison for evaluating new pharmaceutical interventions. *J Clin Epidemiol* 2008;61:455-63.

Soto Álvarez J. Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias: principios, métodos y aplicaciones en política sanitaria. 1ª ed Springer SBM Spain, S.A.U. 2012.

Spector TD. Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:513-37.

St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3432-43.

Stanworth SJ, Bhavnani M, Chattopadhyaya C, Miller H, Swinson DR. Treatment of Felty's syndrome with the haemopoietic growth factor granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *QJM* 1998;91:49-56.

Statkute L, Ruderman EM. Novel TNF antagonists for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 2010;19:105-15.

Stinnett AA, Mullahy J. Net health benefits: a new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Med Decis Making* 1998;18:68-80.

Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med* 1998;19:667-85.

Tappenden P, Chilcott J, Ward S, Eggington S, Hind D, Hummel S. Methodological issues in the economic analysis of cancer treatments. *Eur J Cancer* 2006;42:2867-75.

Taylor RS, Drummond MF, Salkeld G, Sullivan SD. Inclusion of cost effectiveness in licensing requirements of new drugs: the fourth hurdle. *BMJ* 2004;329:972-5.

Tornero Molina J, Sanmarti Sala R, Rodriguez Valverde V, Martin Mola E, Marengo de la Fuente JL, Gonzalez Alvaro I, et al. Update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin* 2010;6:23-36.

Torre JC, Rodriguez AA, Arribas JM, Ballina J, Riestra JL, Lopez C. Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br J Rheumatol* 1991;30:245-50.

Trueman P, Drummond M, Hutton J. Developing guidance for budget impact analysis. *Pharmacoeconomics* 2001;19:609-21.

Turkiewicz AM, Moreland LW. Psoriatic arthritis: current concepts on pathogenesis-oriented therapeutic options. *Arthritis Rheum* 2007;56:1051-66.

Valderrama, José O, Espindola, César, & Quezada, Rafael. (2011). Huella de Carbono, un Concepto que no puede estar Ausente en Cursos de Ingeniería y Ciencias. *Formación universitaria*, 4(3), 3-12. Recuperado en 28 de octubre de 2013, de http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-0062011000300002&lng=es&tlng=es. 10.4067/S0718-50062011000300002.

van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, et al. The ASDAS is a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;68:1811-8.

van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, Koster AM, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:26-34.

van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996;39:34-40.

van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Sluiter WJ, van Riel PL, Kuper IH, van de Putte LB, et al. Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system. *J Rheumatol* 1997;24:20-7.

van Venrooij WJ, Vossenaar ER, Zendman AJ. Anti-CCP antibodies: the new rheumatoid factor in the serology of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2004;3:17-9.

van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, Cats A, van der Voort EA, Breedveld FC. Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: results of a follow up study. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1029-35.

Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Best Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:55-72.

Ward MM. Predictors of the progression of functional disability in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2002;29:1420-5.

Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.

Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-9.

Welsing PM, Fransen J, van Riel PL. Is the disease course of rheumatoid arthritis becoming milder? Time trends since 1985 in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2616-24.

Welte R, Feenstra T, Jager H, Leidl R. A decision chart for assessing and improving the transferability of economic evaluation results between countries. *Pharmacoeconomics* 2004;22:857-76.

Williams RO, Paleolog E, Feldmann M. Cytokine inhibitors in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7:412-7.

Wilson A, Yu HT, Goodnough LT, Nissenson AR. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004;116:50-7.

Wolfe F. A comparison of IgM rheumatoid factor by nephelometry and latex methods: clinical and laboratory significance. *Arthritis Care Res* 1998;11:89-93.

Wolfe F, Cathey MA. The assessment and prediction of functional disability in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:1298-306.

Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum* 1997;40:1868-72.

Wu E, Chen L, Birnbaum H, Yang E, Cifaldi M. Cost of care for patients with rheumatoid arthritis receiving TNF-antagonist therapy using claims data. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1749-59.

Yelin E, Trupin L, Katz P, Lubeck D, Rush S, Wanke L. Association between etanercept use and employment outcomes among patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:3046-54.

Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:770-7.

Zeidler H, Kaltwasser JP, Leonard JP, Kohlmann T, Sigmund R, Degner F, et al. Prescription and tolerability of meloxicam in day-to-day practice: postmarketing observational cohort study of 13,307 patients in Germany. *J Clin Rheumatol* 2002;8:305-15.

Zendman AJ, van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:20-5.

Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Jr., Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-52.

ANEXO



8.1. LISTADO DE ARTÍCULOS PUBLICADOS Y COMUNICACIONES ENVIADAS

1. González Álvarez A, Gómez Barrera M, Borrás Blasco J, Giner Serret EJ. Análisis de impacto presupuestario de adalimumab y etanercept en artritis reumatoide y espondiloartropatías. Farm Hosp 2013;37(3): 192-197. DOI: 10.7399/FH.2013.37.3.581.
2. González Álvarez A, Gómez Barrera M, Borrás Blasco J, Giner Serret EJ. Adalimumab versus etanercept en el tratamiento de la artritis reumatoide: análisis coste-efectividad. Farm Hosp 2013;37(4):286-294. DOI: 10.7399/FH.2013.37.4.593.
3. González Álvarez A, Gómez Barrera M, Borrás Blasco J, Giner Serret EJ. Eficacia y coste-efectividad de los fármacos anti-TNF en el tratamiento de la artritis reumatoide. Aten Farm 2013;15(4):xxx-xxx.
4. González A, Borrás J, Giner E, Loste N, Pino R, Gómez-Barrera M. Reducing the emissions of CO₂ from a therapeutic intervention in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept or adalimumab. Submitted to: SETAC Europe 24th Annual Meeting.

