

tudio PRAXIS corresponde al importe de adquisición de cada uno de los fármacos, suponiendo prácticamente el 80% del total en cada uno de los grupos. Sin embargo, hay otros aspectos del coste global que, a pesar de no suponer proporcionalmente unos costes muy importantes, tienen unas repercusiones relevantes para los pacientes. De entre ellos, nos referiremos al número y a la duración de las hospitalizaciones. Es importante destacar que la tasa de hospitalizaciones llega a ser hasta 5 veces menor para infliximab que para los otros dos fármacos¹ y que la duración de las estancias hospitalarias es también mucho menor en el caso de infliximab². Este hecho hace pensar en que una estimación aislada de los costes no ofrece una visión global del impacto que supone para la sociedad y los individuos la elección de una u otra terapia.

En cuanto a los costes de la administración de los fármacos, el estudio PRAXIS considera que una enfermera vigila a un paciente los 101 min que dura la administración de infliximab. Sin embargo, los autores del estudio consideran que se aprovecha todo el contenido de un vial de infliximab. Esto conduce necesariamente a interpretar que no hay una enfermera para un paciente sino una enfermera para varios pacientes. Teniendo en cuenta este hecho, la literatura científica consultada indica que en los hospitales de día españoles se cita y se administra conjuntamente el fármaco realizándose un promedio de 3 tratamientos al día y pudiendo llegar hasta 10 según las características del hospital³⁻⁵. Por consiguiente, sería más adecuado dividir el coste de administración imputable al personal a cargo por el número de pacientes que vigila conjuntamente para evitar sobreestimar el coste de administración de infliximab.

En términos de costes, también conviene resaltar que no se detalla como se ha procedido para la agregación de los costes unitarios en el cálculo del coste total de administración. Debido a que los costes de administración de cada alternativa son los más relevantes para el resultado final su cálculo debería ser presentado.

Otro aspecto del artículo que nos gustaría comentar es la estimación económica realizada por el fracaso de los tratamientos por toxicidad. Según afirman los autores, se estima un coste por esta contingencia de 1.160 euros, basado en un estudio español que valora el coste de las infecciones relacionadas con infliximab o etanercept⁶. Desconocemos si se refieren realmente a infecciones o a fracaso por toxicidad, pero en cualquier caso, la proporción de toxicidad referida para infliximab respecto a los otros dos MBE, es manifiestamente superior a lo referido en la literatura, especialmente en nuestro entorno^{2,7}.

Por último, hay algunas características de los MBE ligadas a variables de resultado que hacen claramente preferible la utilización de un MBE frente a los otros. Con infliximab se alcanza un cumplimiento terapéutico del 80,9% frente al 68,4% del etanercept⁸, y es obvio que estas proporciones suponen unos costes incrementales diferentes para cada fármaco. Y, por otra parte, también se ha demostrado que la mayoría de pacientes prefieren la administración hospitalaria frente a otro tipo de administraciones, lo que, de nuevo, ofrece resultados favorables para infliximab^{4,9}. Estos datos, habría que tenerlos muy en cuenta a la hora de plantear un estudio farmacoeconómico, puesto que tal y como

han planteado diversos expertos en la materia¹⁰ resulta tan crucial conocer la validez y credibilidad de las fuentes de información, como considerar todas las medidas de resultado que puedan influir en la efectividad de los tratamientos.

L. Lizán Tudela^a y F.J. Sabater Torres^b

^aDepartamento de Economía. Universidad Jaime I. Castellón. España. ^bDepartamento de Acceso al Mercado. Schering Plough S.A. Madrid. España.

Bibliografía

1. Rubio-Terrés C, Ordovás Baines JP, Pla Poblador R, Martínez Nieto C, Sánchez Garre MJ, Rosado Souvirón MA. Utilización y coste de los modificadores biológicos de la artritis reumatoide en España (estudio PRAXIS). *Farm Hosp*. 2007;31:78-92.
2. Gomez Reino JJ, Carmona L, and the BIOBADASER Group. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four year period. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R29.
3. Remicade: Ficha técnica o resumen de las características del producto [accedido 27/Sept/07]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Remicade/H-240-PI-es.pdf>.
4. Maymó J, Pérez C, Poveda JL, Fosbrook L, Casado MA, Pocovit A, et al. Análisis de costes de infliximab y etanercept en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide en España basado en un modelo farmacoeconómico. *Rev Esp Reumatol*. 2004;31:425-33.
5. Román-Ivorra JA, Chalmeta Verdejo C, Salvador G. Estado actual de los hospitales de reumatología en España. *Rev Esp Reumatol*. 2004;31:87-94.
6. Hernández-Cruz B, Rubio Terrés C, Ariza-Ariza R, Domínguez-Gil Hurlé A, Navarro-Sarabia F. Evaluación económica de etanercept frente a infliximab en el tratamiento de la artritis reumatoide resistente a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. *Pharmacoeconomics Spanish Res Articles*. 2004;1:73-85.
7. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2368-76.
8. Harley CR, Frytak JR, Tandom N. Treatment compliance and dosage administration among rheumatoid arthritis patients receiving infliximab, etanercept, or methotrexate. *Am J Manag Care*. 2003;9:S136-44.
9. Carbonell J, Badia X. Evaluación de las expectativas, preferencias y satisfacción del tratamiento con infliximab en pacientes con artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol*. 2003;17:30-63.
10. Puig-Junoy J. La evaluación económica de medicamentos en reumatología: objetividad, transparencia y utilidad. *Rev Esp Reumatol*. 2004;31:15-7.

Análisis crítico del artículo «Utilización y coste de los modificadores biológicos de la artritis reumatoide en España (estudio PRAXIS)»

Sr. Director:

En primer lugar, queremos agradecer a Lizán y Sabater sus amables comentarios, así como sus interesantes observaciones acer-

ca del estudio PRAXIS¹. Gustosamente respondemos a continuación a las dudas que plantean.

En el estudio PRAXIS se incluyó a todos los pacientes de los hospitales participantes que cumplían los criterios de inclusión, sin ninguna otra limitación, por lo que no hubo posibilidad de efectuar sesgos de selección. Ello, sin duda, ha contribuido a la óptima comparabilidad de los grupos para la gran mayoría de los factores pronósticos (clase funcional de Steinbroker, factor reumatoide, número de años transcurridos desde el diagnóstico de la artritis reumatoide y tratamiento previo con esteroides). Sólo hubo diferencias significativas en el número de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) previos, que fue mayor en los pacientes tratados con etanercept (tabla 1 del artículo) lo que implicaría un posible peor pronóstico y un mayor coste de la enfermedad en éstos, y favorecería en el análisis de costes al grupo de infliximab como se comenta más adelante.

Por limitaciones de espacio, no se incluyeron en la publicación los datos referidos al tiempo total por paciente en tratamiento con MBE ni al número de MBE totales por paciente, que como de forma acertada indican Lizán y Sabater, podrían influir en la respuesta a los fármacos y a los resultados del estudio. La duración total del tratamiento con los MBE fue de $836,5 \pm 40,3$ días por paciente en el grupo de infliximab y $989,1 \pm 276,2$ días en el grupo de etanercept, lo que es lógico dado que el 54,1% de los pacientes tratados con etanercept recibieron anteriormente infliximab. En el artículo se indica (tabla 1) que el número promedio previo de FAME fue mayor con etanercept ($n = 3,29$) que con infliximab ($n = 2,94$; $p = 0,004$) y adalimumab ($n = 2,96$; $p = 0,01$). Respecto al porcentaje de pacientes que recibió un MBE previo, también fue superior en los pacientes tratados con etanercept (54,1%) como se dijo antes, que en los tratados con infliximab (4,4%) ($p = 0,001$) o adalimumab (41,5%). Por otra parte, el número promedio de MBE recibidos por paciente con anterioridad al MBE actual fue de 0,4 para etanercept, de 0,04 para infliximab y de 0,51 para adalimumab.

Lo que se puede deducir de todo lo anteriormente indicado es que los pacientes tratados con etanercept y adalimumab fueron más graves o bien tuvieron un peor pronóstico que los tratados con infliximab. En este sentido, la mayor gravedad de los pacientes del grupo de etanercept supone mayores costes de la enfermedad para este tratamiento y, por tanto, de haber un sesgo, éste favorecería a infliximab. En cualquier caso, queda claro el enfoque conservador de las premisas del estudio.

Respecto al cálculo de los costes a partir de las dosis promedio de los MBE, debe indicarse que (como es habitual en todo estudio retrospectivo) las historias clínicas de los pacientes no recogieron la totalidad de los datos². Por este motivo, se analizaron los datos disponibles de cada variable para los tres MBE por igual, lo que es metodológicamente correcto. Además, es importante tener en cuenta que se hicieron tres análisis de sensibilidad (tabla 6 del artículo) utilizando los intervalos de confianza (IC) del 95% de las dosis promedio, el número mínimo y máximo posible de dosis teóricas de los tres MBE y, finalmente, los IC del 95% de los intervalos entre dosis observados en PRAXIS. Es de-

cir, en los análisis de sensibilidad se tuvieron en cuenta todas las variables apuntadas por Lizán y Sabater.

Algunas pequeñas diferencias observadas por Lizán y Sabater en el cálculo de los costes de las dosis promedio se deben al hecho de que en el artículo se redondearon los resultados a dos decimales y a que el horizonte temporal utilizado en el estudio fue de 24 semanas (equivalente a 6 meses). El cálculo de los PVL se hizo a partir del PVP_{iva} : para las especialidades farmacéuticas con un $PVL > 89,62$ euros, $PVL = (PVP_{iva}/1,04) - 44,90$ euros. En consecuencia, los PVL aplicados fueron los siguientes: Enbrel 25 mg = 473,61 euros (4 unidades); Remicade 100 mg = 536,28 euros (una unidad); Humira 40 mg = 1028,29 euros (2 unidades). Las dosis promedio observadas en PRAXIS fueron de 48,90 mg (semanal) para etanercept, de 4,14 mg/kg (cada 8 semanas) para infliximab, y de 41,58 mg (cada 2 semanas) para adalimumab.

Las unidades promedio por paciente fueron, respectivamente:

- Etanercept: 1,96 unidades de 25 mg (semanales).
- Infliximab: 2,81 unidades de 100 mg (dado que el peso corporal promedio de los 320 pacientes del estudio PRAXIS tratados con infliximab fue de 67,92 kg, la dosis a administrar sería: $4,14 \text{ mg/kg} \times 67,92 \text{ kg} = 281,19 \text{ mg}$, que serían tratados con 2,81 unidades de 100 mg de infliximab) (cada 8 semanas).
- Adalimumab: 1,04 unidades de 40 mg (cada 2 semanas).

En consecuencia, el coste para las frecuencias de administración antes indicadas, sería el siguiente: etanercept, 231,60 euros; infliximab, 1.507,97 euros; adalimumab, 534,45 euros. Los cálculos del número de dosis del tratamiento semestral con los MBE, se hicieron considerando las dosis administradas en 24 semanas. En consecuencia, las dosis de etanercept, infliximab y adalimumab fueron, respectivamente, 24,0, 3,84 y 12,48 según el estudio. Por tanto, el coste semestral estimado fue el siguiente: etanercept, 231,60 euros \times 24 dosis, 5.558,26 euros; infliximab, 1.507,97 euros \times 3,84 dosis, 5.790,59 euros; adalimumab, 1.507,97 euros \times 12,48 dosis, 6.670,00 euros.

Como se dijo anteriormente, debido a que el número de dosis es una variable sensible del estudio, esta se sometió a un análisis de sensibilidad (tabla 6 del artículo). En la Discusión del artículo (página 88) se dice que: «Estos resultados fueron estables en la mayoría de los análisis de sensibilidad realizados, con ahorros semestrales por paciente que oscilaron entre 395,79 y 644,32 euros en comparación con infliximab y entre 672,09 y 1.159,46 euros en comparación con adalimumab. Sólo hubo un gasto adicional con etanercept (422,77 euros por paciente) frente a infliximab, en el caso de que se considerase el mínimo número teórico de dosis de éste (tres dosis en seis meses) y no el promedio en la práctica clínica, estimado a partir del estudio PRAXIS». Este hecho, también se indica en el Resumen del artículo: «El tratamiento con infliximab fue más barato que con etanercept y adalimumab cuando se consideró el mínimo número posible de dosis del primero (tres dosis al semestre)» (página 1).

Estamos de acuerdo con Lizán y Sabater en que «una estimación aislada de los costes no ofrece una visión global del impacto que supone para la sociedad y los individuos la elección de una u otra terapia». A este respecto, creemos que las diferencias observadas en las estancias hospitalarias no deben considerarse de manera aislada, sino que debe tenerse en cuenta el coste total de la enfermedad con cada MBE. Además, es importante destacar que en un reanálisis de la base de datos del estudio PRAXIS se observó que el exceso de hospitalizaciones y la duración de los ingresos con etanercept no estuvieron relacionados con el tratamiento (p. ej., no se debieron a efectos adversos). Además, se observó que la tasa de hospitalización en servicios no relacionados con la artritis reumatoide y sin relación con el MBE (cirugía, dermatología, neurología, urología, etc.) fue mayor con etanercept, lo que pudo influir negativamente en los resultados.

Es lógico pensar que los gastos de administración son mayores con infliximab, debido a su vía de administración (intravenosa). Las estimaciones teóricas que hacen Lizán y Sabater, muy estimables, no coinciden sin embargo con la realidad del estudio PRAXIS, ya que el tiempo dedicado por una enfermera se obtuvo directamente a partir de los datos recogidos para el tratamiento completo de infliximab durante 6 meses (6,36 min para reconstituir los viales, 120,82 min para administrarlos y 101 min para controlar la administración i.v.).

Para calcular el coste total de la administración de los MBE, se tuvieron en cuenta los factores siguientes (tabla 2, página 84 del artículo): *a*) quién hace la reconstitución del vial, quién lo administra y, en el caso de infliximab, quién vigila la administración intravenosa (paciente, enfermera, auxiliar de enfermería, farmacéutico), y *b*) tiempo de reconstitución, tiempo de administración y tiempo de control para cada MBE, según los resultados de PRAXIS.

Para calcular el coste de los fracasos se tuvieron en cuenta los factores siguientes, cuyos valores para cada MBE fueron obtenidos en el estudio PRAXIS: *a*) porcentaje de pacientes que por falta de eficacia cambió el MBE, y *b*) porcentaje de pacientes que por problemas de toxicidad o efectos adversos cambió el MBE, en ambos casos incluyendo las consultas extraordinarias a las que dieron lugar. Las tasas utilizadas para estos factores de coste son las que se obtuvieron en el estudio PRAXIS. Para el cálculo del coste de la toxicidad o efectos adversos se asumió un coste estándar aplicado por igual a los tres MBE, obtenido a partir de un reconocido estudio español previamente publicado³. Cuando Lizán y Sabater indican que la toxicidad de infliximab fue superior en el estudio PRAXIS en relación con la literatura científica de nuestro entorno, citan por un lado una revisión realizada en Gran Bretaña⁴, que a nosotros nos parece más bien lejos de «nuestro entorno». En la otra referencia bibliográfica⁵, se cita una publicación del Grupo Biobadaser que recoge tratamientos en España de la artritis reumatoide con anti-TNF entre febrero del 2000 y septiembre de 2004 y, aunque es evidente que debido a las fechas de la misma se pueden hacer diferentes lecturas, se indica que de forma global la tasa de mayor interrupción de tratamientos corresponden a infliximab y que fueron debidos mayoritariamente a efectos adversos del mismo.

Lizán y Sabater hacen un último comentario acerca de la importancia del cumplimiento terapéutico que, supuestamente, no se habría considerado en el estudio PRAXIS. A este respecto, queremos constatar que en el estudio PRAXIS sí se tuvo en cuenta el principal efecto de las supuestas diferencias en el cumplimiento terapéutico de los tres MBE comparados: los fracasos terapéuticos por ineficacia, con los costes que conllevan. De hecho, como se indica en el párrafo anterior, el coste de los fracasos se calculó de manera pormenorizada (tabla 4 del artículo). Por otra parte, son numerosos los estudios que indican que etanercept tiene mayores tasas de mantenimiento del tratamiento que infliximab. Por ejemplo, en el estudio de Broq et al⁶, con etanercept mantuvieron el tratamiento 12 y 24 meses después de su inicio el 87 y el 68% de los pacientes con artritis reumatoide, respectivamente. Sin embargo, con infliximab solo lo mantuvieron el 68 y el 46% de los pacientes, respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0001$). En otro estudio, el de Kristensen et al⁷, al cabo de 5 años de tratamiento, la adhesión al mismo de los pacientes con artritis reumatoide fue del 36% con infliximab y del 65% con etanercept, ambos en combinación con metotrexato ($p < 0,001$). A este respecto, el riesgo de abandono prematuro del tratamiento fue 3 veces mayor con infliximab que con etanercept ($p < 0,001$). Finalmente, queremos mencionar los resultados del estudio de Williams et al⁸, en el que los pacientes prefirieron un MBE de administración subcutánea (41%) a otro de administración intravenosa (35%). Esta diferencia se incrementó en los pacientes no tratados anteriormente con un MBE, ya que el 52,5% prefirió la administración subcutánea y tan sólo el 17,5% eligió la vía intravenosa como primera opción. Además, es importante mencionar el hecho de que la mayoría de los pacientes prefirió recibir el tratamiento en su domicilio (62,5%).

De acuerdo con los resultados del estudio PRAXIS, las dosis promedio de etanercept, infliximab y adalimumab fueron un 97,8, un 138 y un 104%, respectivamente, de las dosis recomendadas¹. Estos resultados confirman los obtenidos previamente en una revisión sistemática de Ariza et al⁹, así como en un estudio retrospectivo de costes efectuado en Estados Unidos en 1.647 pacientes con artritis reumatoide¹⁰. No obstante, como decimos al final de nuestro artículo, estos resultados deberían confirmarse en un ensayo clínico pragmático y aleatorizado, cuyo objetivo primario fuera comparar la eficacia y/o la tolerancia de los tres MBE^{1,2}.

C. Rubio-Terrés^a, J. P. Ordovás Baines^b y R. Plá Poblador^c

^aHEALTH VALUE. Madrid. España.

^bHospital General Universitario de Alicante. España.

^cHospital Mútua de Terrassa. España.

Bibliografía

1. Rubio-Terrés C, Ordovás Baines JP, Plá Poblador R, Martínez Nieto C, Sánchez Garre MJ, Rosado Souvirón MA. Utilización y coste de los modificadores biológicos de la artritis reumatoide en España (estudio PRAXIS). *Farm Hosp*. 2007;31:78-92.

2. Rubio-Terrés C, Sacristán JA, Badía X, Cobo E, García Alonso F, por el Grupo ECOMED. Métodos utilizados para realizar evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:578-83.
3. Hernández-Cruz B, Rubio Terrés C, Ariza-Ariza R, Domínguez-Gil Hurlé A, Navarro-Sarabia F. Evaluación económica de etanercept frente a infliximab en el tratamiento de la artritis reumatoide resistente a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. *Pharmacoeconomics Spanish Res Articles*. 2004;1:73-85.
4. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2368-76.
5. Gómez Reino JJ, Carmona L, and the BIOBADASER Group. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four year period. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R29.
6. Brocq O, Roux CH, Albert C, Breuil V, Aknouche N, Ruitord S, et al. TNF-alpha antagonist continuation rates in 442 patients with inflammatory joint disease. *J Bone Spine*. 2007;74:148-54.
7. Kristensen LE, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P. Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from a six-year observational study in southern Sweden. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R174.
8. Williams EL, Edwards CJ. Patient preferences in choosing anti-TNF therapies-R1. *Rheumatology*. 2006;45:1576-7.
9. Ariza-Ariza R, Navarro-Sarabia F, Hernández-Cruz B, Rodríguez-Arbolea R, Navarro-Compán V, Toyos J. Dose escalation of the anti-TNF-alpha agents in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:529-32.
10. Bullano MF, McNeely BJ, Fu 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. *Man Care Interface*. 2006;19:47-53.