

Utilización y coste de los modificadores biológicos de la artritis reumatoide en España (estudio PRAXIS)

C. Rubio-Terrés, J. P. Ordovás Baines¹, R. Pla Poblador², C. Martínez Nieto³, M. J. Sánchez Garre⁴,
M. A. Rosado Souvirón⁵, por el Grupo de Investigadores del Estudio PRAXIS*

Health Value. Health Economics and Research of Outcomes Consulting. Madrid. Servicios de Farmacia.
¹Hospital General Universitario de Alicante. ²Hospital Mútua de Terrassa. ³Hospital La Princesa. Madrid.
⁴Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. ⁵Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga

Resumen

Objetivo: Analizar la utilización de recursos sanitarios en la artritis reumatoide (AR) y los costes asociados en los pacientes tratados con tres medicamentos modificadores biológicos de la enfermedad (MBE): etanercept, infliximab y adalimumab.

Método: *Diseño:* observacional, reprospectivo, multicéntrico. *Horizonte temporal:* 6 meses. *Población:* pacientes con AR; al menos 1 año de tratamiento. *Perspectiva:* hospitales del Sistema Nacional de Salud. *Utilización de recursos:* revisión, por los servicios de farmacia hospitalaria, de las historias clínicas de todos los pacientes incluidos. *Costes sanitarios:* los unitarios obtenidos de bases de datos españolas; los de la enfermedad por paciente con cada MBE, estimados de los resultados de utilización de recursos (€ de julio de 2006). *Análisis de sensibilidad:* simples unificatorios del caso básico. *Análisis del impacto presupuestario:* de la sustitución de infliximab o adalimumab por etanercept sobre el presupuesto de tres poblaciones hospitalarias.

Resultados: 1.111 historias clínicas revisadas, de 41 hospitales, 432 pacientes tratados con etanercept, 396 con infliximab y 283 con adalimumab. *Dosis promedio:* de etanercept 48,90 mg semanales; de infliximab 4,14 mg/kg cada 8 semanas; de adalimumab de 41,58 mg cada dos semanas (97,8, 138 y 104% de

las dosis recomendadas, respectivamente). El tratamiento con etanercept generó menos costes. Frente a infliximab, con etanercept se redujeron los costes semestrales por paciente del tratamiento con el MBE (232,23 €), por fracasos terapéuticos (163,42 €), por consultas (54,88 €), por pruebas (22,52 €) y por la administración del MBE (474,42 €). El ahorro por paciente con etanercept durante seis meses fue de 577,94 €, en comparación con infliximab. En comparación con adalimumab, los ahorros con etanercept se produjeron principalmente en los costes del MBE (1.111,74 €) y en las pruebas (10,16 €) con un ahorro total semestral por paciente tratado con etanercept de 906,68 €. Los análisis de sensibilidad confirmaron la estabilidad del caso básico en la mayoría de los supuestos considerados, con ahorros semestrales por paciente que oscilaron entre 395,79 y 644,32 € en comparación con infliximab y entre 672,09 y 1.159,46 € en comparación con adalimumab. El tratamiento con infliximab fue más barato que con etanercept y adalimumab cuando se consideró el mínimo número posible de dosis del primero (3 dosis al semestre). La reducción en los costes de los pacientes tratados con etanercept, podría generar ahorros en el presupuesto hospitalario que oscilarían, aproximadamente y según la población considerada (50 a 200 pacientes), entre 14.500 y 231.100 € si etanercept sustituyera infliximab y entre 22.600 y 362.600 €, si etanercept sustituyera adalimumab.

Conclusiones: De acuerdo con los resultados obtenidos, en la mayoría de los escenarios el tratamiento de la artritis reumatoide con etanercept reduce los costes sanitarios hospitalarios, en comparación con infliximab y adalimumab.

Palabras clave: Artritis. Etanercept. Infliximab. Adalimumab. Costes.

Summary

Objective: To analyse the use of health care resources and the associated costs in patients with rheumatoid arthritis (RA) treated with three biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs): etanercept, infliximab and adalimumab.

Method: *Design:* observational, retrospective, multicentre study. *Length of study:* 6 months. *Target population:* patients with RA, who have been undergoing treatment for at least one year. *Scope:* Spanish National Health System hospitals. *Use of resources:* review of the patient records of all patients included in the study by the Hospital Pharmacy Departments. Health care

Rubio-Terrés C, Ordovás Baines JP, Pla Poblador R, Martínez Nieto C, Sánchez Garre MJ, Rosado Souvirón MA, por el Grupo de Investigadores del Estudio PRAXIS. *Utilización y coste de los modificadores biológicos de la artritis reumatoide en España (estudio PRAXIS).* Farm Hosp 2006; 30: 78-92.

*El listado completo de investigadores se adjunta en el apéndice final.

Este trabajo ha sido realizado con la financiación económica de Wyeth Farmacia. El diseño del estudio y la interpretación de los resultados son responsabilidad de los autores pertenecientes a la SEFH. La recogida de datos fue realizada por la empresa Hero Consulting.

Recibido: 15-06-2004

Aceptado: 09-02-2004

Correspondencia: Carlos Rubio Terrés. Health Value. Health Economics and Research of Outcomes Consulting. C/ Virgen de Aránzazu, 21. 28034 Madrid. e-mail: crubioterres@healthvalue.org.

costs: the unit costs were obtained from Spanish databases; disease costs per patient were estimated from the use of resources results (€ in July 2006). *Sensitivity analysis*: univariate of base case. *Budget impact analysis*: replacement of infliximab and adalimumab by etanercept for three hospital populations.

Results: 1,111 patient records from 41 Spanish hospitals were reviewed, 432 patients were treated with etanercept, 396 were treated with infliximab and 283 with adalimumab. Mean doses: etanercept: 48.90 mg per week; infliximab: 4.14 mg/kg every 8 weeks; adalimumab: 41.58 mg every two weeks (97.8, 138 and 104% respectively, of recommended doses). Treatment with etanercept led to fewer costs. Compared to infliximab, six-monthly costs per patient were reduced with etanercept as follows: bDMARD treatment (€ 232.23), treatment failure (€ 163.42), consultations (€ 54.88), tests (€ 22.52) and costs associated to bDMARD administration (€ 474.42). The saving per patient treated with etanercept compared to infliximab for six months was 577.94. With respect to adalimumab, the savings with etanercept were mainly related to bDMARDs (€ 1,111.74) and test costs (€ 10.16), obtaining a six-monthly saving of € 906.68 per patient treated with etanercept. Sensitivity analysis confirmed the robustness of the base case in the majority of cases, with six-monthly savings of € 395.79-644.32 per patient compared to infliximab and of € 672.09-1,159.46 compared to adalimumab. Infliximab treatment was less expensive than etanercept and adalimumab treatment when taking into consideration the minimum possible number of doses of infliximab (3 doses for six months). Hospital budget savings could be obtained as a consequence of a reduction in costs due to use of etanercept, ranging from € 14,500-231,100 when replacing infliximab with etanercept and from € 22,600-362,600 when replacing adalimumab with etanercept, according to the hospital population included (50 to 200 patients).

Conclusions: Our results showed that in most cases, the treatment of rheumatoid arthritis with etanercept compared to infliximab and adalimumab reduced hospital costs.

Key words: Arthritis. Etanercept. Infliximab. Adalimumab. Costs.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) tiene una prevalencia en la población española del 0,5% (IC95%: 0,2-0,8) y un considerable impacto sobre la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes afectados¹. El coste anual de la artritis reumatoide en España se ha estimado entre los 590 y los 1.262 millones de euros (€)^{2,3}. De acuerdo con un estudio de la Sociedad Española de Reumatología, el coste por medicamentos supone el 56% del coste total de la enfermedad³ y el coste más elevado por este concepto correspondería a los tratamientos de segunda línea, en particular a los medicamentos biológicos, con un coste mediano anual por paciente de 5.111 € (entre 1.616 y 15.345)³.

Actualmente, se dispone de tres fármacos antirreumáticos modificadores biológicos de la enfermedad (MBE) que neutralizan al factor de necrosis tumoral alfa (por lo que también se denominan fármacos anti-TNF): etanercept, infliximab y adalimumab^{4,6}.

En varios estudios observacionales a largo plazo recientemente publicados, en los que se han comparado los fármacos MBE en el tratamiento de la AR⁷⁻⁹ se ha evidenciado que las tasas de abandono de tratamiento son muy similares, entre un 15 y un 20%, para etanercept, infliximab y adalimumab. Cuando el motivo del abandono es la falta de respuesta terapéutica, los resultados son asimismo similares para los tres. Debe tenerse en cuenta que en estos estudios observacionales las decisiones sobre el fallo del tratamiento no se basaron en niveles predefinidos de la actividad de la enfermedad, sino en el juicio clínico de los médicos prescriptores.

Aunque los datos obtenidos en uno de los estudios⁷ plantean que la resistencia farmacológica observada para los tres fármacos pudiera ser superior con infliximab (a la vista de los incrementos poblacionales de dosis observados para este fármaco), este hecho debe interpretarse con cautela, dado que no queda claro si se trata de fallo terapéutico secundario o dosificación inadecuada. Estos aspectos planteados en los estudios observacionales deberían verificarse mediante ensayos clínicos controlados.

La resistencia al tratamiento lleva aparejados costes adicionales por aumento de las dosis, consultas extraordinarias, hospitalizaciones, cambio de tratamiento y adición o intensificación de los tratamientos concomitantes¹⁰. Por este motivo, teniendo en cuenta la creciente preocupación por la contención del gasto sanitario, es de interés la realización de análisis farmacoeconómicos que evalúen la eficiencia de los diferentes MBE en la AR¹¹.

El objetivo del estudio fue establecer la utilización de recursos sanitarios en la AR y los costes asociados en los pacientes tratados con tres MBE: etanercept, infliximab y adalimumab.

MÉTODO

Diseño general del estudio

La evaluación económica de las intervenciones sanitarias puede realizarse en el marco de estudios observacionales¹². El estudio PRAXIS fue un estudio observacional, reprospectivo, multicéntrico, de la utilización de los MBE y otros recursos sanitarios asociados al tratamiento de la AR, a partir del cual se calcularon los costes por paciente tratado durante seis meses con cada uno de los MBE en estudio.

Horizonte temporal

Se recogieron los datos de utilización de recursos durante un periodo de 6 meses (desde el 1 de enero al 30 de junio de 2005).

Población diana y criterios de selección de pacientes y hospitales

Pacientes españoles con AR, en tratamiento durante al menos un año con alguno de los MBE en estudio. Los criterios de inclusión fueron: a) pacientes de ambos sexos; b) de edad igual o mayor de 18 años; c) diagnosticados de AR; d) en tratamiento con alguno de los siguientes MBE: etanercept con o sin metotrexato, infliximab con metotrexato y adalimumab con o sin metotrexato; y e) que llevaran 1 año o más de tratamiento con alguno de los MBE, es decir: que iniciaran el tratamiento el 1 de enero de 2004 o antes de esa fecha.

En el estudio observacional pudieron participar todos aquellos hospitales que mostraron interés en la investigación y en los que se utilizaran los tres MBE en estudio. Por otra parte, todos los centros participantes debieron contar con la aprobación del protocolo del estudio por sus respectivos Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC).

En total, en el estudio PRAXIS participaron 41 hospitales de toda España, con un total de 1.111 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

Recogida de datos e investigadores

La recogida de datos se llevó a cabo desde los servicios de farmacia de los centros hospitalarios participantes, designándose para ello uno o dos facultativos de cada servicio (la lista de investigadores se encuentra disponible al final del artículo).

Perspectiva

En España, etanercept, infliximab y adalimumab son especialidades farmacéuticas de uso hospitalario y la mayoría de los recursos sanitarios utilizados en los pacientes tratados con los MBE se consumen en ese ámbito. En consecuencia, el estudio se hizo desde la perspectiva del hospital; por tanto sólo se recogió la utilización de recursos sanitarios y los costes de la enfermedad se expresaron como costes directos sanitarios.

Utilización de recursos

Se obtuvo de la revisión de las historias clínicas hospitalarias mediante dos instrumentos: un cuaderno *ad hoc* para la revisión de las historias clínicas y un cuestionario de la utilización de los MBE. De las historias clínicas se extrajeron: a) las características demográficas y clínicas de los pacientes; b) las dosis y pautas de los MBE; c) los tratamientos concomitantes; d) si el MBE actual sustituyó a otro previamente administrado y, en su caso, el motivo del cambio; e) el número de consultas; f) si hubo hos-

pitalización y, en su caso, la duración del ingreso; y g) las pruebas diagnósticas y de laboratorio realizadas. Adicionalmente, se pidió a cada hospital que cumplimentara un cuestionario de la utilización de los MBE, sobre los siguientes aspectos: a) quién realiza la reconstitución, la administración y, en su caso, la vigilancia de la infusión intravenosa, del MBE; b) en qué servicio hospitalario se realizan estas operaciones; y c) cuánto tiempo conllevan estas operaciones. No se incorporaron en el análisis de costes, los derivados de los acontecimientos adversos. Las dosis promedio de etanercept, infliximab y adalimumab se obtuvieron a partir de las dosis individuales de 407, 311 y 260 pacientes.

Costes sanitarios

El coste de los tratamientos farmacológicos se estimó a partir de los precios de adquisición (precio de venta del laboratorio, PVL) calculados a partir de los precios de venta al público¹³ y, en el caso de los MBE, de las dosis promedio obtenidas en el estudio PRAXIS. Los costes unitarios de los demás recursos (consultas, hospitalización, pruebas, personal sanitario) se obtuvieron de una base de datos de costes sanitarios españoles¹⁴ y de otras fuentes españolas¹⁵. Todos los costes se presentan en euros (€) actualizados al mes de julio de 2006.

Se estimó el coste de los siguientes tratamientos concomitantes: a) fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) como azatioprina, ciclosporina, cloroquina, hidroxiclolorquina, leflunomida, metotrexato, sales de oro y sulfasalazina; b) antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y analgésicos; c) corticoides; y d) otros fármacos (como el omeprazol).

Para estimar el coste del fracaso del tratamiento con un MBE previo, se utilizaron las tasas de cambio observadas en el estudio y se asumió que la evaluación de eficacia se haría a los 4 meses de iniciarse el tratamiento, por lo que al producirse el cambio por ineficacia o toxicidad, el nuevo tratamiento se administraría durante 2 meses más (hasta completar el semestre)¹⁵. Además, se consideró que se produciría una consulta extraordinaria en el caso del cambio de tratamiento por ineficacia y un coste debido al fracaso por toxicidad de 1.160,00 €, conforme a un estudio español anteriormente publicado, en el que se estimó el coste de las infecciones relacionadas con infliximab o etanercept¹⁵.

Caso básico y análisis de sensibilidad

En el análisis de costes del caso básico se tomaron los valores promedio de los recursos utilizados y de los costes unitarios de los recursos.

El análisis de sensibilidad consiste en modificar los valores de las variables sobre las que hay incertidumbre, para comprobar en qué medida se afectan los resul-

tados del caso básico. Para comprobar la estabilidad del mismo, se hicieron varios análisis de sensibilidad simples unifactoriales, en los siguientes escenarios: a) intervalo de confianza del 95% (IC95%) de las dosis promedio de los MBE observadas en PRAXIS; b) número mínimo y máximo posible de dosis de infliximab y adalimumab a administrar en un periodo 6 meses; c) IC95% del número de dosis de MBE a administrar en 6 meses, conforme a lo observado en PRAXIS; d) IC95% del peso corporal (kg) de los pacientes tratados con infliximab, para establecer su dosis promedio; e) costes unitarios mínimos y máximos de los recursos sanitarios y del centro donde se administra el MBE; f) IC95% del tiempo de reconstitución (minutos) de 1 vial del MBE; y g) IC95% del tiempo de administración (minutos) de 1 vial del MBE.

Impacto presupuestario para los hospitales del Sistema Nacional de Salud

El análisis del impacto presupuestario es un instrumento de especial relevancia para la toma de decisiones del SNS. Se planificó un análisis del impacto de la sustitución de los fármacos MBE por aquel que diera lugar a menores costes por paciente, sobre el presupuesto de tres poblaciones hospitalarias teóricas: 50, 100 y 200 pacientes (para hospitales de tamaño pequeño, mediano y grande, respectivamente) de características similares a las de los incluidos en el estudio PRAXIS.

El impacto presupuestario para los hospitales (IPH) se calculó con la fórmula siguiente¹⁶:

$$\text{IPH} = (\text{CM}_p * [\text{N}_p - \text{N}_c]) + (\text{CM}_c * \text{N}_c) - (\text{CM}_p * \text{N}_p)$$

siendo CM_p el coste medio por paciente tratado con los MBE que generaran mayores costes, N_p es el número actual de pacientes en tratamiento con los MBE que generaran mayores costes, CM_c y N_c son, respectivamente, el coste medio del tratamiento de un paciente con el MBE que diera lugar a menores costes y el número de pacientes que se trataría con este en lugar de los MBE más costosos, en un nuevo escenario hipotético.

Se hicieron los análisis para un horizonte temporal de 1 año, considerando tasas teóricas de sustitución de infliximab o adalimumab por etanercept que oscilarían entre el 25 y el 100%.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico "STATA" (*StataCorp, College Station, TX: Stata Corporation*). En todos los casos se compararon los tres MBE entre sí. Para la comparación de la igualdad de los promedios se utilizó la prueba t de Student. Para la comparación de la igualdad de proporciones se utilizó la prueba *prtest* de STATA.

El cálculo del tamaño muestral necesario para encontrar diferencias se basó en la comparación de los valores globales de costes de los tres MBE. Se estimó, conforme a los siguientes supuestos: a) se consideró una diferencia de costes relevante entre los MBE de 300 €, similar a la obtenida en un análisis farmacoeconómico previamente publicado¹⁵; b) una desviación estándar de ± 600 €; c) un riesgo $\alpha = 0,05$ para una hipótesis bilateral; y d) un riesgo $\beta = 0,05$ (potencia = 0,95). De acuerdo con estos supuestos, el tamaño muestral mínimo estimado fue de 143 pacientes por grupo (429 pacientes en total).

RESULTADOS

Características demográficas y clínicas de la población

Se revisaron las historias clínicas de 1.111 pacientes válidos, procedentes de 41 hospitales españoles, 432 tratados con etanercept, 396 con infliximab y 283 con adalimumab. Los hospitales participantes estuvieron distribuidos del siguiente modo: Andalucía (n = 7), Aragón (n = 1), Asturias (n = 1), Canarias (n = 1), Castilla-La Mancha (n = 3), Castilla y León (n = 2), Cataluña (n = 5), Extremadura (n = 2), Madrid (n = 5), Murcia (n = 3), Navarra (n = 1), País Vasco (n = 1) y Comunidad Valenciana (n = 9).

Como puede observarse en la tabla I, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de las características demográficas (sexo, peso corporal) ni en la mayoría de las características clínicas entre los tres grupos comparados. Sí se observaron diferencias significativas en la edad de los pacientes tratados con etanercept o infliximab (55,19 y 57,11 años; $p = 0,034$) y en el número de FAME previamente administrados a los pacientes tratados con etanercept, infliximab y adalimumab: 3,29; 2,94 ($p = 0,004$) y 2,96 ($p = 0,01$). Dado que el resto de los factores pronósticos fueron similares y que el número de FAME previos fue de tres, aproximadamente, para todos los tratamientos, no parece que la diferencia de edad observada entre las muestras de etanercept e infliximab sea clínicamente relevante para la interpretación de los resultados.

Utilización de recursos sanitarios y práctica clínica

En la tabla II se resumen los resultados respecto a la utilización de recursos.

La dosis promedio de etanercept fue de 48,90 mg semanales, la de infliximab de 4,14 mg/kg cada 8 semanas y la de adalimumab de 41,58 mg cada dos semanas (un 97,8, un 138 y un 104%, respectivamente, de las dosis recomendadas). Por otra parte, respecto a los intervalos de administración, etanercept se administró cada 1,00 semanas (IC95% 0,9916-1,0084); infliximab cada 7,61 semanas (IC95% 7,4698-7,7502); y, finalmente,

Tabla I. Características demográficas y clínicas de los pacientes del estudio PRAXIS

Ítem	Etanercept	Infliximab	p ^a	Adalimumab	p ^b
<i>Características demográficas</i>					
Número total de pacientes	432	396	–	283	–
Edad, años (EE)	55,19 (13,23)	57,11 (12,68)	0,034	55,93 (13,58)	NS
Sexo, % mujeres	77,86	81,27	NS	77,30	NS
Peso corporal					
N	150	320	–	119	–
kg (EE)	67,19 (13,63)	67,92 (12,05)	NS	69,48 (14,74)	NS
<i>Características clínicas</i>					
Clase funcional de Steinbroker					
N	78	84	–	54	–
Clase I, % de pacientes	28,21	38,10	NS	14,81	NS
Clase II, % de pacientes	34,62	40,48	NS	38,89	NS
Clase III, % de pacientes	26,92	20,24	NS	40,74	NS
Clase IV, % de pacientes	10,26	1,19	NS	5,56	NS
Factor reumatoide positivo					
N	425	388	–	272	–
Sí, % de pacientes	69,18	64,95	NS	72,06	NS
No, % de pacientes	17,88	25,00	NS	18,01	NS
Desconocido, % de pacientes	12,94	10,05	NS	9,93	NS
Número de años desde el diagnóstico de la artritis reumatoide					
N	389	364	–	265	–
Años (EE)	11,20 (6,63)	12,01 (7,01)	NS	11,32 (7,35)	NS
Número de FAMES con los que es o ha sido tratado					
N	398	366	–	262	–
Número de FAMES (EE)	3,29 (1,64)	2,94 (1,67)	0,004	2,96 (1,57)	0,010
Tratamiento previo con esteroides					
N	425	386	–	278	–
Sí, % de pacientes	84,94	87,05	NS	89,21	NS
No, % de pacientes	10,82	9,84	NS	6,12	NS
Desconocido, % de pacientes	4,24	3,11	NS	4,68	NS

^aDiferencias estadísticas entre los resultados de etanercept e infliximab; ^bDiferencias estadísticas entre los resultados de etanercept y adalimumab. Abreviaturas: EE: error estándar de la media; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; N: número de observaciones; NS: diferencia estadísticamente no significativa ($p > 0,05$).

adalimumab cada 1,98 semanas (IC95% 1,9468-2,0132). Estos resultados fueron determinantes de los costes de los tratamientos que se presentan más adelante.

Estimación de los costes

Los costes unitarios empleados en el análisis se resumen en la tabla III. En las tablas IV y V se exponen los resultados del análisis de costes del caso básico.

Los costes semestrales totales de un paciente tratado con etanercept, infliximab o adalimumab fueron de 6.662,84, 7.240,77 y 7.569,52 €, respectivamente. Por tanto, el ahorro medio por paciente tratado con etanercept durante seis meses fue de 577,94 €, en comparación con infliximab y de 906,68 €, en comparación con adalimumab (Tablas IV y V).

Los análisis de sensibilidad realizados confirmaron la estabilidad del caso básico en la mayoría de los supuestos considerados, con ahorros semestrales por paciente que oscilaron entre 395,79 y 644,32 € en comparación con infliximab y entre 672,09 y 1.159,46 € en comparación con adalimumab (Tabla VI). El tratamiento con infliximab fue más barato que con etanercept y adalimumab cuando se consideró el número mínimo teórico de dosis del primero (3 dosis en seis meses).

Impacto presupuestario para el hospital

La reducción en los costes de los pacientes tratados con etanercept, podría generar ahorros en el presupuesto hospitalario que oscilarían, aproximadamente, entre 14.500 y 231.100 € si etanercept sustituyera

Tabla II. Utilización de recursos sanitarios y práctica clínica observados en el estudio PRAXIS (6 meses)

Recurso	Etanercept	Infliximab	p ^a	Adalimumab	p ^b
Dosis promedio del MBE (frecuencia)	48,90 mg (semanales)	4,14 mg/kg (cada 8 semanas)	–	41,58 mg (cada 2 semanas)	–
Número promedio de unidades del MBE (dosis y frecuencia)	1,96 (de 25 mg semanales)	2,81 (de 100 mg cada 8 semanas)	–	1,04 (de 40 mg cada 2 semanas)	–
Tratamientos concomitantes (%)					
N	425	394	–	283	–
FAME					
Azatioprina	0,24	1,27	NS	0,71	NS
Ciclosporina	1,18	1,27	NS	1,41	NS
Cloroquina	0,71	0,76	NS	4,59	0,0007
Hidroxicloroquina	1,41	0,51	NS	1,06	NS
Leflunomida	13,88	16,50	NS	13,43	NS
Metotrexato	47,06	89,09	< 0,0001	65,72	< 0,0001
Sales de oro	0,00	1,27	0,0198	0,35	NS
Sulfasalazina	0,24	0,00	NS	0,00	NS
AINÉ/analgésicos	61,65	57,11	NS	56,18	NS
Corticoides	27,06	23,10	NS	25,09	NS
Otros	2,82	3,30	NS	5,65	NS
Cambio de MBE (%) ^c					
N	421	388	–	280	–
A etanercept desde	–	38,00	–	6,00	0,0104
A infliximab desde	2,00	–	–	3,00	NS
A adalimumab desde	12,00	23,00	–	–	–
Motivo del cambio del MBE previo (%)					
N	421	388	–	280	–
Falta de eficacia	9,00	32,00	< 0,0001	5,00	NS
Toxicidad	2,00	18,00	< 0,0001	1,00	NS
Número promedio de consultas por paciente (EE)					
Médico (Servicio Reumatología)	2,02 (1,13)	2,92 (1,59)	< 0,0001	1,94 (1,24)	NS
Médico (Servicio M. Interna)	0,09 (0,42)	0,12 (0,51)	NS	0,17 (0,59)	0,0490
Médico (Servicio Traumatología)	0,21 (0,68)	0,16 (0,64)	NS	0,23 (0,94)	NS
Médico (otros servicios)	0,63 (1,25)	0,53 (1,22)	NS	0,67 (2,23)	NS
Enfermera hospital	0,40 (1,33)	2,36 (2,20)	< 0,0001	0,42 (2,33)	NS
Enfermera de Atención Primaria	1,93 (9,38)	0,15 (2,35)	0,0002	0,51 (2,51)	0,0030
Tasa de hospitalización (%)					
N	432	396	–	282	–
Servicio de Reumatología	0,70	1,50	NS	3,20	0,0112
Servicio de M. Interna	1,90	1,30	NS	1,80	NS
Servicio de Traumatología	3,20	2,00	NS	3,90	NS
Otros servicios	2,80	0,80	0,0295	6,40	0,0189
Nº promedio de días de hospitalización (EE)					
Servicio de Reumatología	14,67 (5,51)	4,17 (2,71)	< 0,0001	10,44 (10,36)	< 0,0001
Servicio de M. Interna	11,25 (5,87)	6,80 (8,31)	< 0,0001	7,00 (1,58)	< 0,0001
Servicio de Traumatología	20,60 (41,97)	6,63 (4,31)	< 0,0001	8,82 (8,48)	< 0,0001
Otros servicios (promedio)	7,78	5,67	–	6,64	–
Nº promedio de pruebas (EE)					
N	432	396	–	282	–
Radiografía de tórax	0,21 (0,58)	0,19 (0,56)	NS	0,29 (0,71)	NS
Resonancia M. nuclear	0,05 (0,25)	0,02 (0,12)	0,0261	0,05 (0,23)	NS
Ecografía	0,09 (0,38)	0,08 (0,30)	NS	0,08 (0,28)	NS
Tuberculina (Mantoux, PPD)	0,02 (0,15)	0,03 (0,21)	NS	0,04 (0,23)	NS
Anticuerpos anti-ADN y otros	0,81 (1,19)	1,17 (1,35)	< 0,0001	0,72 (1,04)	NS
Función hepática	1,79 (1,47)	1,66 (1,95)	NS	1,82 (1,38)	NS

(Continúa en la página siguiente)

Tabla II. Utilización de recursos sanitarios y práctica clínica observados en el estudio PRAXIS (6 meses) (continuación)

Recurso	Etanercept	Infliximab	p ^a	Adalimumab	p ^b
Hemograma completo	2,01 (1,31)	2,64 (1,29)	< 0,0001	2,11 (1,40)	NS
Velocidad de sedim. globular	1,81 (1,16)	2,45 (1,27)	< 0,0001	1,81 (1,12)	NS
Proteína C reactiva (PCR)	1,68 (1,14)	2,42 (1,33)	< 0,0001	1,71 (1,18)	NS
Urea, creatinina, electr. Suero	1,81 (1,24)	2,59 (1,44)	< 0,0001	1,98 (1,43)	NS
Otras pruebas					
Análisis de orina	0,10	0,24	–	0,34	–
Bioquímica general	0,01	0,01	–	0,05	–
Coagulación	0,04	0,01	–	0,02	–
Colesterol-lípidos	0,05	0,02	–	0,01	–
Factor reumatoide	0,08	0,06	–	0,12	–
Glucosa en sangre	0,05	0,02	–	0,07	–
Proteinograma	0,03	0,04	–	0,05	–
Radiografías (tórax excluida)	0,15	0,14	–	0,13	–
Otras	0,28	0,63	–	0,52	–
Reconstitución (%)					
Quién la realiza, N	37	36	–	34	–
Paciente	82,57	0,00	< 0,0001	0,00	–
Farmacéutico	0,00	5,39	< 0,0001	0,00	–
Enfermera	17,22	94,61	0,0102	0,00	–
Auxiliar de enfermería	0,21	0,00	NS	0,00	–
Cuánto tiempo lleva reconstituir 1 vial (minutos) (EE)	5,35 (3,85)	6,36 (4,80)	NS	–	–
Administración (%)					
Quién la realiza, N	34	34	–	25	–
Paciente	85,00	0,00	< 0,0001	84,40	NS
Farmacéutico	0,00	5,39	< 0,0001	0,00	NS
Enfermera	14,78	94,61	< 0,0001	15,60	NS
Auxiliar de enfermería	0,22	0,00	NS	0,00	NS
Cuánto tiempo lleva administrar 1 vial (minutos) (EE)	3,60 (3,83)	120,82 (34,97)	–	4,32 (5,93)	–
Vigilancia de la administración (%)					
Quién lo realiza, N	–	36	–	–	–
Paciente	–	0,00	–	–	–
Farmacéutico	–	0,00	–	–	–
Enfermera	–	100,00	–	–	–
Auxiliar de enfermería	–	0,00	–	–	–
Cuánto tiempo lleva vigilar 1 vial (minutos) (EE)	–	101,78 (61,95)	–	–	–
Lugar de la administración y control (%)					
N	36	38	–	–	–
Domicilio	68,63	0,00	< 0,0001	64,40	NS
Centro de Salud	25,75	0,00	< 0,0001	25,76	NS
Hospital de día	3,11	83,46	< 0,0001	4,40	NS
Servicio de Reumatología (u otros)	0,83	16,54	0,0242	0,88	NS

^aDiferencias estadísticas entre los resultados de etanercept e infliximab; ^bDiferencias estadísticas entre los resultados de etanercept y adalimumab; ^cCambio del MBE por cualquier motivo (falta de eficacia, toxicidad u otros).

EE: error estándar de la media; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; MBE: modificadores biológicos de la enfermedad; N: número de observaciones; NS: diferencia estadísticamente no significativa ($p > 0,05$).

infiximab y entre 22.600 y 362.600 €, si etanercept sustituyera adalimumab, dependiendo de la tasa de sustitución y de la magnitud de la población hospitalaria (Tabla VII).

Asumiendo que el número teórico de casos considerado en el análisis del impacto presupuestario (50, 100 ó 200) corresponde al tamaño del hospital (pequeño, mediano, grande) la sustitución de infliximab por etaner-

cept en hospitales de tamaño pequeño, mediano o grande podría generar ahorros para cada hospital de 14.000-58.000 €, 29.000-115.000 € o 58.000-231.000 €, respectivamente. En el caso de la sustitución hipotética de adalimumab por etanercept, podría dar lugar a ahorros de 22.000-90.000 €, 45.000-181.000 € o 90.000-362.000 €, por hospital de tamaño pequeño, mediano o grande, respectivamente (Tabla VII).

Tabla III. Costes unitarios utilizados en el análisis de costes del estudio PRAXIS (euros –€– de julio de 2006)

<i>Recursos</i>	<i>Promedio</i>	<i>Mínimo-Máximo</i>	<i>Referencia</i>
<i>MBE</i>			
Etanercept (Enbrel, 4 viales de 25 mg) ^a	539,25	–	13
Infliximab (Remicade, 1 vial de 100 mg) ^a	604,43	–	13
Adalimumab (Humira, 2 jeringas de 40 mg) ^a	1.116,12	–	13
<i>Tratamientos concomitantes</i>			
Azatioprina (Imurel, 50 comprimidos de 50 mg) ^a	11,27	–	13
Ciclosporina (Sadimmun Neoral, 30 cápsulas de 100 mg) ^a	102,88	–	13
Cloroquina (Resochin, 50 comprimidos de 250 mg) ^a	6,76	–	13
Hidroxycloquina (Dolquine, 30 comprimidos de 200 mg) ^a	11,44	–	13
Leflunomida (Arava, 30 comprimidos de 20 mg) ^a	89,90	–	13
Metotrexato (M. Lederle, 50 comprimidos de 2,5 mg) ^a	3,29	–	13
Sales de oro (Ridaura, 30 comprimidos de 30 mg) ^a	14,58	–	13
Sulfasalazina (Salazopyrina, 500 comprimidos de 500 mg) ^a	29,45	–	13
Aceclofenaco (Airtal, 500 comprimidos de 100 mg) ^a	126,93	–	13
Diclofenaco (D. Aldo Unión, 40 comprimidos de 50 mg) ^a	2,84	–	13
Ibuprofeno (I. Alter, 30 comprimidos de 400 mg) ^a	2,09	–	13
Naproxeno (N. Ratiopharm, 40 comprimidos de 500 mg) ^a	6,23	–	13
Deflazacort (Dezacor, 20 comprimidos de 6 mg) ^a	8,90	–	13
Prednisolona (Dacortin, 60 comprimidos de 5 mg) ^a	3,01	–	13
Metilprednisolona (Urbason, 30 comprimidos de 4 mg) ^a	2,98	–	13
Omeprazol (O. Alter, 28 cápsulas de 20 mg) ^a	8,04	–	13
Agua para inyección (100 ampollas de 5 mL) ^a	20,53	–	13
<i>Recursos sanitarios</i>			
Consulta médica del Sº de Reumatología	45,16	36,13-57,22	14
Consulta médica del Sº de Medicina Interna	57,58	31,59-108,31	14
Consulta médica del Sº de Traumatología	36,69	–	14
Consulta médica de otros servicios	49,92	–	14
Consulta a enfermera en el hospital	24,65	21,88-26,42	14
Consulta a enfermera en Atención Primaria	16,28	10,48-22,66	14
Ingreso en el Sº de Reumatología (1 día)	374,55	168,92-592,56	14
Ingreso en el Sº de Medicina Interna (1 día)	287,47	154,94-409,04	14
Ingreso en el Sº de Traumatología (1 día)	476,79	414,75-562,99	14
Ingreso en otros servicios (1 día)	379,60	–	14
Visita al hospital de día	154,54	86,73-212,97	14
Visita al centro de Atención Primaria	20,48	18,78-22,18	14
Toxicidad que obliga al cambio de tratamiento	1.160	–	15
<i>Pruebas</i>			
Radiografía de tórax	20,45	4,95-42,94	14
Resonancia M. nuclear	355,89	100,05-620,21	14
Ecografía	37,25	–	14
Tuberculina (Mantoux, PPD)	4,00	2,89-5,10	14
Anticuerpos anti-ADN y otros	17,90	12,34-22,61	14
Función hepática	13,46	12,23-14,67	14
Hemograma completo	13,00	10,36-16,95	14
Velocidad de sedim. globular	2,61	0,60-6,90	14
Proteína C reactiva (PCR)	10,30	2,42-44,73	14
Urea, creatinina, electr. Suero	2,31	0,45-6,01	14
Análisis de orina	3,71	1,72-6,01	14
Bioquímica general	5,37	2,60-16,75	14
Coagulación	19,48	13,52-27,76	14
Colesterol-lípidos	6,84	0,48-51,04	14
Factor reumatoide	8,52	2,42-24,19	14
Glucosa en sangre	1,99	0,39-9,06	14
Proteinograma	4,51	–	14
Radiografías (tórax excluida)	16,73	14,05-18,13	14
Otras pruebas (promedio)	30,24	–	14
<i>Personal</i>			
Farmacéutico (coste por hora)	33,49	–	14
Enfermera (coste por hora)	23,07	–	14
Auxiliar de enfermería (coste por hora)	11,79	–	14

^aPrecio de venta al público, más 4% del IVA; los cálculos de costes se hicieron con los precios de venta del laboratorio (PVL).

Tabla IV. Costes medios por paciente del estudio PRAXIS, según el MBE utilizado. Caso básico (6 meses) (euros –€– de julio de 2006)

Coste	Etanercept	Infliximab	Diferencia ^d	Adalimumab	Diferencia ^e
<i>Tratamiento con los MBE</i>					
Coste, según frecuencia	231,59 ^a	1.507,97 ^b	–	534,45 ^c	–
Coste semestral subtotal	5.558,26	5.790,59	-232,33	6.670,00	-1.111,74
<i>Tratamientos concomitantes</i>					
FAMES	13,00	14,90	-1,90	15,51	-2,51
AINE/analgésicos	8,00	7,41	0,59	7,29	0,71
Corticoides	7,64	6,52	1,12	7,09	0,55
Otros	0,48	0,56	-0,08	0,96	-0,48
Coste semestral subtotal	29,13	29,40	-0,27	30,85	-1,72
<i>Fracaso del MBE</i>					
Pasa a ser tratado con etanercept	-	-29,74 ^f	29,74	-23,82 ^f	23,82
Pasa a ser tratado con infliximab	1,66	-	1,66	-7,33 ^f	8,99
Pasa a ser tratado con adalimumab	68,66	68,75 ^g	-0,09	-	68,66
Consultas extras por falta de eficacia	4,18	14,43	-10,25	2,42	1,76
Toxicidad que obliga al cambio de MBE	24,80	209,28	-184,48	8,29	16,51
Coste semestral subtotal	99,30	262,72	-163,42	-20,45	119,75
<i>Consultas</i>					
Servicio de Reumatología	91,22	131,87	-40,64	87,61	3,61
Servicio de Medicina Interna	5,18	6,91	-1,73	9,79	-4,61
Servicio de Traumatología	7,70	5,87	1,83	8,44	-0,73
Otros servicios médicos	31,45	26,46	4,99	33,45	-2,00
Enfermera del hospital	9,86	58,17	-48,31	10,35	-0,49
Enfermera de atención primaria	31,42	2,44	28,98	8,30	23,12
Coste semestral subtotal	176,84	231,72	-54,88	157,94	18,90
<i>Hospitalización</i>					
Servicio de Reumatología	38,16	23,66	14,49	124,80	-86,64
Servicio de Medicina Interna	59,89	24,68	35,21	35,68	24,21
Servicio de Traumatología	318,30	63,86	254,44	164,04	154,27
Otros servicios médicos	82,07	16,30	65,78	160,96	-78,88
Coste semestral subtotal	498,42	128,50	369,92	485,47	12,95
<i>Pruebas</i>					
Radiografía de tórax	4,29	3,89	0,41	5,93	-1,64
Resonancia M. Nuclear	17,79	7,12	10,68	17,79	0,00
Ecografía	3,35	2,98	0,37	2,98	0,37
Tuberculina (mantoux, PPD)	0,08	0,12	-0,04	0,16	-0,08
Anticuerpos anti-ADN y otros	14,50	20,94	-6,44	12,89	1,61
Función hepática	24,09	22,34	1,75	24,50	-0,40
Hemograma completo	26,13	34,32	-8,19	27,43	-1,30
Velocidad de sedim. globular	4,72	6,39	-1,67	4,72	0,00
Proteína C reactiva (PCR)	17,30	24,93	-7,62	17,61	-0,31
Urea, creatinina, electr. suero	4,18	5,98	-1,80	4,57	-0,39
Análisis de orina	0,39	0,91	-0,52	1,28	-0,89
Bioquímica general	0,04	0,07	-0,03	0,27	-0,23
Coagulación	0,81	0,15	0,66	0,48	0,33
Colesterol-lípidos	0,35	0,12	0,23	0,10	0,25
Factor reumatoide	0,65	0,47	0,18	1,03	-0,38
Glucosa en sangre	0,10	0,03	0,07	0,15	-0,05
Proteinograma	0,14	0,17	-0,04	0,24	-0,10
Radiografías (tórax excluida)	2,44	2,41	0,03	2,14	0,30
Otras pruebas (promedio)	8,40	18,94	-10,54	15,66	-7,26
Coste semestral subtotal	129,76	152,28	-22,52	139,92	-10,16
<i>Administración de los MBE</i>					
Coste semestral total	171,14	645,55	-474,42	105,79	65,35
Costes semestrales totales	6.662,84	7.240,77	-577,94	7.569,52	-906,68

^aSemanal; ^bcada 8 semanas; ^ccada 2 semanas; ^ddiferencia entre etanercept e infliximab; ^ediferencia entre etanercept y adalimumab; ^flos fracasos del primer MBE son tratados por un MBE de rescate más barato; ^glos fracasos del primer MBE son tratados por un MBE de rescate más caro.

FAMES: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; MBE: modificadores biológicos de la enfermedad.

Tabla V. Resultados del análisis de costes del estudio PRAXIS: caso básico (6 meses)

Coste	Etanercept	Infliximab	Diferencia ^a	Adalimumab	Diferencia ^b
Tratamiento con los MBE	5.558,26 (83,4%)	5.790,59 (79,9%)	-232,33 (3,5%)	6.670,00 (88,1%)	-1.111,74 (-4,7%)
Tratamientos concomitantes	29,13 (0,4%)	29,40 (0,4%)	-0,27 (0%)	30,85 (0,4%)	-1,72 (0%)
Fracaso del MBE	99,30 (1,5%)	262,72 (3,6%)	-163,42 (-2,1%)	-20,45 (-0,3%)	119,75 (1,8%)
Consultas	176,84 (2,6%)	231,72 (3,2%)	-54,88 (-0,6%)	157,94 (2,1%)	18,90 (0,5%)
Hospitalización	498,42 (7,5%)	128,50 (1,8%)	369,92 (5,7%)	485,47 (6,4%)	12,95 (1,1%)
Pruebas	129,76 (1,9%)	152,28 (2,1%)	-22,52 (-0,2%)	139,92 (1,8%)	-10,16 (0,1%)
Administración de los MBE	171,14 (2,5%)	645,55 (8,9%)	-474,42 (-6,4%)	105,79 (1,4%)	65,35 (1,1%)
Costes semestrales totales	6.662,84	7.240,77	-577,94	7.569,52	-906,68

^aDiferencia entre etanercept e infliximab; ^bdiferencia entre etanercept y adalimumab. MBE: modificadores biológicos de la enfermedad.**Tabla VI.** Resultados del análisis de costes del estudio PRAXIS: análisis de sensibilidad (6 meses)

Escenarios	Diferencia etanercept-infliximab	Diferencia etanercept-adalimumab
Caso básico	-577,94	-906,68
Análisis de sensibilidad		
IC95% de la dosis promedio del MBE (mg)		
Límite inferior del IC95%	-414,52	-824,91
Límite superior del IC95%	-741,35	-988,46
Número mínimo y máximo posible de dosis en 6 meses de infliximab y adalimumab		
Número mínimo de dosis	422,77	-672,09
Número máximo de dosis	-772,31	-1.159,46
Número de dosis en 6 meses, según los IC95% de los intervalos observados de administración de los MBE		
Límite inferior del IC95%	267,64	-675,57
Límite superior del IC95%	207,95	-790,57
IC95% del peso corporal de los pacientes tratados con infliximab (kg)		
Límite inferior del IC95%	-488,73	-906,55
Límite superior del IC95%	-666,47	-906,82
Costes unitarios mínimos y máximos de los recursos sanitarios (€)		
Costes mínimos	-644,32	-863,04
Costes máximos	-521,68	-951,90
Costes unitarios mínimos y máximos del centro de administración (€)		
Costes mínimos	-395,79	-914,50
Costes máximos	-735,70	-899,66
IC95% del tiempo de reconstitución (minutos) de 1 vial		
Límite inferior del IC95%	-599,07	-931,95
Límite superior del IC95%	-557,00	-881,62
IC95% del tiempo de administración (minutos) de 1 vial		
Límite inferior del IC95%	-599,65	-877,03
Límite superior del IC95%	-556,50	-936,50

IC95%: intervalo de confianza del 95%; MBE: modificadores biológicos de la enfermedad.

Tabla VII. Resultados del análisis del impacto presupuestario para el hospital (IPH) de la prescripción de etanercept (el tratamiento que generó menos costes) en lugar de infliximab o adalimumab, en pacientes con artritis reumatoide del tipo de los incluidos en el estudio PRAXIS

MBE que sería sustituido por etanercept	Número de pacientes en tratamiento con el MBE previo (Np)	% de sustitución teórico	Número de pacientes que pasarían a ser tratados con etanercept (Ne)	Coste anual por paciente del MBE que sería sustituido (Cmp)	Coste anual por paciente tratado con etanercept (CMe)	Coste neto para el hospital (IPH)*
Infliximab	50	25%	13	14.481,55 €	13.325,68 €	-14.448,40 €
		50%	25			-28.896,80 €
		100%	50			-57.793,59 €
	100	25%	25			-28.896,80 €
		50%	50			-57.793,59 €
		100%	100			-115.587,19 €
	200	25%	50			-57.793,59 €
		50%	100			-115.587,19 €
		100%	200			-231.174,37 €
Adalimumab	50	25%	13	15.139,04 €	13.325,68 €	-22.667,10 €
		50%	25			-45.334,20 €
		100%	50			-90.668,39 €
	100	25%	25			-45.334,20 €
		50%	50			-90.668,39 €
		100%	100			-181.336,79 €
	200	25%	50			-90.668,39 €
		50%	100			-181.336,79 €
		100%	200			-362.673,57 €

IPH = (Cmp[Np-Ne])+(CMe*Ne)-(Cmp*Np).

CMe: coste anual por paciente tratado con etanercept; Cmp: coste anual por paciente tratado con infliximab o adalimumab; IPH: impacto sobre el presupuesto hospitalario; MBE: modificador biológico de la enfermedad (etanercept, infliximab o adalimumab); Ne: número de pacientes que teóricamente podrían pasar a ser tratados con etanercept; Np: número de pacientes en tratamiento con el MBE previo (infliximab o adalimumab).

DISCUSIÓN

Los estudios observacionales permiten estimar la utilización real de los fármacos MBE utilizados en el tratamiento de la AR en la práctica clínica. Se ha descrito en la bibliografía la aparición de resistencias farmacológicas al tratamiento con estos fármacos, especialmente con infliximab, si bien este aspecto debe ser debidamente estudiado en ensayos clínicos comparativos adecuadamente diseñados⁷⁻⁹.

Dado que el objetivo establecido para el estudio PRAXIS (utilización de recursos y costes asociados al tratamiento con los tres MBE) queda obviamente influido por la relación entre las dosis recomendadas y las realmente utilizadas en la práctica clínica, los resultados permiten establecer que las dosis promedio de etanercept, infliximab y adalimumab fueron un 97,8, un 138 y un 104%, respectivamente, de las dosis recomendadas. Esto parece indicar lo siguiente: a) que una pequeña parte de los pacientes tratados con etanercept reciben una dosis semanal de 25 mg (la mínima recomendada); b) que una parte importante de los pacientes tratados con infliximab recibe dosis superiores a las recomendadas en su ficha técnica; y c) que una pequeña parte de los pacientes tratados

con adalimumab son tratados con la dosis máxima recomendada.

En el caso básico del análisis, el coste promedio del tratamiento semestral con MBE de un paciente con artritis reumatoide en España se estima en 6.662,84 € con etanercept, 7.240,77 € con infliximab (577,94 € más) y 7.569,52 € con adalimumab (906,68 € más). 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 € en comparación con infliximab y entre 672,09 y 1.159,46 € en comparación con adalimumab. Solo hubo un gasto adicional con etanercept (422,77 € por paciente) frente a infliximab, en el caso de que se considerase el mínimo número teórico de dosis de este (3 dosis en seis meses) y no el promedio en la práctica clínica, estimado a partir del estudio PRAXIS.

El presente estudio tuvo debilidades y fortalezas relacionadas con su diseño y desarrollo. Entre las debilidades, cabe mencionar su diseño retrospectivo, que dio lugar a la pérdida de algunos datos que no estaban presentes en las historias clínicas de una pequeña parte de los pacientes, lo que obligó a realizar los análisis con los pacientes disponibles en cada caso. Sin embargo, se

cuenta entre las fortalezas del estudio el hecho de que los resultados obtenidos fueron los observados en la práctica clínica, por lo que pueden ser aplicables a poblaciones similares a la del estudio PRAXIS. Otra fortaleza del estudio fue la estabilidad de los resultados en la gran mayoría de los análisis de sensibilidad realizados, basados principalmente en los límites de los IC95% de los valores promedio obtenidos en el estudio.

Aunque se recogieron los acontecimientos adversos (AA) consignados en las historias clínicas, estos no se tuvieron en cuenta a la hora de estimar el coste de la enfermedad porque ni el diseño del estudio ni el tamaño muestral del mismo fueron los adecuados para estimar la frecuencia de aparición de AA, ni diferencias en la gravedad de los mismos, con los MBE.

Un aspecto que debe destacarse es el hecho de que el análisis del impacto presupuestario de sustituciones hipotéticas de infliximab o adalimumab por etanercept, se hizo considerando un horizonte temporal de 1 año, para adecuarlo a un ejercicio presupuestario del SNS. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los resultados de los primeros seis meses no necesariamente deben ser iguales a los de los seis meses posteriores, pudiendo este hecho favorecer o perjudicar a la opción de etanercept.

La comparación de los resultados con los de otros estudios resulta difícil debido a la escasez de trabajos similares. En España, el Grupo de Estudio de Costes y Calidad de Vida en Artritis Reumatoide de la Sociedad Española de Reumatología (SER) publicó en 2005 los resultados de un análisis de costes en una cohorte de enfermos con AR atendidos en 10 áreas de reumatología de hospitales españoles del SNS³. En este estudio se estimó un coste mediano anual por paciente de 3.845 € (318-36.783 €) y, en el caso de los pacientes tratados con MBE, el coste mediano anual por paciente ascendió a 5.111 € (entre 1.616 y 15.345 €)³. La principal conclusión del estudio de la SER fue la extrema variabilidad de los costes observados. A este respecto, debe señalarse que las cifras de ambos estudios no son comparables porque se refieren a costes medianos y promedios, respectivamente. No obstante, el límite máximo anual del estudio de la SER (15.345 € por paciente) sería similar a los costes anuales por paciente observados en el estudio PRAXIS, que oscilarían entre un mínimo de 13.326 € con etanercept y un máximo de 15.138 € con adalimumab.

Un aspecto que sí es comparable entre el estudio de la SER y el estudio PRAXIS es el que se refiere a la distribución de los costes por paciente con AR. En el primero, el coste de los tratamientos farmacológicos supuso el 56% del total. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en esa cifra se englobaron todos los medicamentos de la AR, no solamente el coste de los MBE, más caros, por lo que en nuestro estudio alcanzó el 80-88% del coste total.

En otro estudio español, publicado en el año 2003² el coste promedio por paciente y año se calculó en 10.419 dólares de 2001, similar al observado en el presente estudio, que presenta los costes en euros de julio de 2006.

En un estudio retrospectivo de los costes relacionados con la AR durante 10 meses, realizado en Estados Unidos en 1.647 pacientes y recientemente publicado¹⁷ se obtuvieron resultados muy parecidos a los del presente estudio. Con infliximab y adalimumab se produjeron mayores costes farmacológicos y ambulatorios (55 y 12%, respectivamente) que con etanercept. Estas diferencias fueron debidas, entre otros motivos, a los incrementos de las dosis de los MBE en comparación con las dosis promedio iniciales: 17,4% con infliximab, 11,2% con adalimumab y 4,1% con etanercept.

A este respecto, son esclarecedores los resultados de una revisión sistemática de la literatura médica realizada por reumatólogos españoles, recientemente publicada¹⁸, cuyo objetivo fue estimar la proporción de pacientes con AR en tratamiento con infliximab y etanercept que requiere un incremento de las dosis. Se revisaron 1.801 referencias, de las que se seleccionaron 16 estudios con un total de 8.510 pacientes. De estos, necesitaron un aumento de las dosis el 44% de los tratados con infliximab y el 17,5% de los tratados con etanercept. En el 8,3% de los pacientes tratados con infliximab fue necesario reducir el intervalo entre dosis.

Tanto el estudio retrospectivo estadounidense¹⁷ como la revisión sistemática realizada por Ariza y cols.¹⁸ confirman el principal hallazgo de nuestro estudio: que las dosis promedio de infliximab y adalimumab realmente utilizadas en la práctica clínica fueron un 138 y un 104%, respectivamente, de las dosis recomendadas.

Es de interés destacar que en una reciente revisión sistemática¹⁹ en la que se analizaron la efectividad y el coste-efectividad de etanercept, infliximab y adalimumab en el tratamiento de la artritis reumatoide, a las dosis recomendadas, el número de pacientes que se necesitaría tratar (NNT) (IC95%) para obtener una respuesta ACR20 (mejoría del 20% de las articulaciones dolorosas e inflamadas, según los criterios del *American College for Rheumatology*) fue de 2,1 (1,9 a 2,4) para etanercept, de 3,2 (2,7 a 4,0) para infliximab y de 3,6 (3,1 a 4,2) para adalimumab. La misma tendencia, favorable a etanercept sobre infliximab y adalimumab, se observó respecto a los NNT para obtener una respuesta ACR50 (mejoría del 50% de las articulaciones): 3,1 (2,7 a 3,6); 5,0 (3,8 a 6,7) y 4,2 (3,7 a 5,0) respectivamente¹⁹.

De acuerdo con los resultados del estudio PRAXIS, el tratamiento de la artritis reumatoide con etanercept puede reducir los costes sanitarios hospitalarios, en comparación con infliximab y adalimumab. No obstante, estos resultados deberían confirmarse en un ensayo clínico pragmático y aleatorizado, en el que se comparasen la eficacia, la tolerancia y la utilización de recursos sanitarios con los tres modificadores biológicos de la enfermedad¹².

Anexo I

<i>Hospital</i>	<i>Investigadores</i>
1. Hospital de Alcorcón, Madrid	Patricia Sanmartín Fenollera Inés Gil Navarro María Luisa de Carlos Soter Montserrat Pérez Encinas Miriam Rodríguez María María Ángeles Rosado Rosa Romero Jiménez Paula Pérez Puente Rosa Antón Torres Virginia Gol Vallés Montiel Faus Inmaculada Coma
2. Hospital del Bierzo, León	Oihana Mora Atorrasagasti
3. Hospital Carlos Haya, Málaga	María José Martínez Bengoechea Ana María de Juan Arroyo Estíbaliz Franco Javier Peral Aguirregina Ana Iglesias Unai Lentxundi
4. Hospital General Universitario de Elche	Itxasne Gabilondo Zelaia
5. Hospital de Figueres, Girona	Alejandro Bernalte Sesé Javier Guevara Serrano Raquel Minuesa Sánchez Ana Álvarez Díaz Eva Martín Alcalde Marta Blasco Guerrero Miriam Heredia Benito Paula de Juan García Torres Susana Canales Ugarte Gema Marcos Pérez Alicia Lázaro López Juan Pablo Ordovás Baines Pepa Polache Vengud Francisco Martínez Granados Teresa Martínez Lazcano Miguel Al-Kassam Martínez Maribel Magaña Pintado Ana Olebem Blanco Carmen Rosado María Paz Sacristán de Lame Lucía Velasco Rocés Juan Francisco Rangel Mayoral Lourdes García Reina Carlos Vidal López Rocío Gil Partal María Ángeles Bobis Casas Julia Hernández Martín Eva Romá Sánchez Emilio Monte Boquet Laura Domeñech Moral Yolanda Larrubia Marfil Elena Villamañan Bueno María Ángeles Campos Fernández de Sevilla Concepción Martínez Nieto Teresa Faus Soler Guillermo Sangrador García Mercedes Arenere Mendoza Herminia Navarro Aznárez Joaquín Plaza Aniorte María Ángeles Parada Jesús Luis Fernández Yolanda González Gudiño Susana Lorenzo Giménez Rosa Catalá Pizarro
6. Hospital de Galdakao, Vizcaya	
7. Consorcio Hospital General Universitario, Valencia	
8. Hospital de Guadalajara	
9. Hospital General Universitario de Alicante	
10. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo	
11. Hospital Infanta Cristina, Badajoz	
12. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria	
13. Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona	
14. Hospital Universitario La Fe, Valencia	
15. Hospital La Paz, Madrid	
16. Hospital La Princesa, Madrid	
17. Hospital Lluís Alcanyis, Xàtiva	
18. Hospital Miguel Servet, Zaragoza	
19. Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia	
20. Hospital Mútua de Terrassa	
21. Hospital de Mérida, Badajoz	
22. Hospital de Móstoles, Madrid	

(Continúa en la página siguiente)

Anexo I (continuación)

<i>Hospital</i>	<i>Investigadores</i>
23. Hospital de Navarra, Pamplona	Juana Alfaro Basarte
24. Hospital Parc Taulí, Sabadell	Nuria Rudi Sola
25. Hospital de Puerto Real, Cádiz	Carmen Martínez Díaz
26. Hospital de Sagunto	Joaquín Borrás Blasco
	Amparo Sánchez Pedroche
27. Hospital de Salamanca	Dominica Morán González
28. Hospital Universitario San Cecilio, Granada	Antonio Salmerón García
	Miguel Damas Fernández-Fígares
	Francisco Rodríguez Lucas
29. Hospital de San Jorge, Huesca	María Aránzazu Alcácer López
30. Hospital Clínico Universitario San Juan, Alicante	María Ángeles Pardo López
31. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona	María Luisa Sala Esteban
	María Antonia Cortés
	Nuria Sabaté Frías
32. Hospital Santa María del Rosell de Cartagena	Lucía Villamayor Blanco
33. Hospital Severo Ochoa. Leganés, Madrid	María Ramalla Jiménez de Llano
	María Amparo Lucena Campillo
	Elena García Benayas
34. Hospital Torrecárdenas, Almería	María José Tarín Remohi
	Inmaculada Alferer
	Arancha Pou Alonso
	Esther Fernández
	Marta Meleón Ruiz
	Emilio Molina
	Antonio Sánchez Arcos
	Susana Cifuentes Cabello
35. Hospital de Valme, Sevilla	Isabel Martínez Alonso
	María Miguel del Corral
36. Hospital de la Vega Baja. Orihuela, Alicante	Ana García Monsalve
	Pilar Campillos Alonso
	Pedro García Salom
37. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia	María José Sánchez Garre
38. Hospital Virgen de la Concha, Zamora	José Roldán González
39. Hospital Virgen de la Salud, Toledo	José M. Martínez Sesmero
	Paloma Moya Gómez
	María Fernández Arevag
40. Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga	José Manuel Fernández Ovies
41. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla	Amparo Lluch Colomer
	María Espinosa Bosch
	Roberto Marín Gil

Bibliografía

- Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A on behalf of the EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1040-5.
- Lajas C, Abásolo L, Bellajdel B, Hernández-García C, Carmona L, Vargas E, et al. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 64-70.
- Ruiz-Montesinos MD, Hernández-Cruz B, Ariza-Ariza R, Carmona L, Ballina J, Navarro-Saravia F, y Grupo de Estudio de Costes y Calidad de Vida en Artritis Reumatoide de la Sociedad Española de Reumatología. Análisis de costes en una cohorte de enfermos con artritis reumatoide atendidos en área especializada de reumatología en España. *Reumatol Clin* 2005; 1: 193-9.
- Resumen de características del producto: Enbrel (etanercept) vial de 25 mg. Berkshier: Wyeth Europe Ltd; 2001.
- Resumen de características del producto: Remicade (infliximab) vial de 100 mg. Leiden: Centocor BV; 1999.
- Resumen de características del producto: Humira (adalimumab) vial de 40 mg. Kent: Abbott Laboratories Ltd; 2003.
- Finckh A, Simard JF, Gabay C, Guerne PA, SCQM physicians. Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 746-52.
- Zink A, Listing J, Kary S, Ramlau P, Stoyanova-Scholz M, Babinsky K, et al. Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional DMARD therapy. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1274-9.
- Kristensen LE, Saxne T, Geborek P. The LUNDEX, a new index of drug efficacy in clinical practice: results of a five-year observational study of treatment with infliximab and etanercept among rheumatoid

- arthritis patients in southern Sweden. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 600-6.
10. Barton P, Jobanputra P, Wilson J, Bryan S, Burls A. The use of modelling to evaluate new drugs for patients with a chronic condition: the case of antibodies against tumor necrosis factor in rheumatoid arthritis. *Health Technol Assess* 2004; 8 (11).
 11. Navarro F. Análisis económico en un servicio de reumatología: análisis de costes en artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 2002; 1 (Supl. 2): 45-6.
 12. 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 Clín (Barc)* 2004; 122: 578-83.
 13. Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en URL: <http://www.portalfarma.com/home.nsf> (consulta: septiembre, 2006).
 14. Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios. Versión 2.2. Barcelona: Soikos; 2005.
 15. Hernández-Cruz B, Rubio-Terrés C, Ariza-Ariza R, Domínguez-Gil Hurlé A, Navarro-Sarabia F. Evaluación económica de etanercept frente a infliximab-metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide resistente a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles* 2004; 1 (2): 73-85.
 16. Brosa M, Gisbert R, Rodríguez JM, Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles* 2005; 2: 65-78.
 17. 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.
 18. Ariza-Ariza R, Navarro-Sarabia F, Hernández-Cruz B, Rodríguez-Arbolea R, Navarro-Compan V, Toyos J. Dose escalation of the anti-TNF- α agents in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 529-32.
 19. 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: 1-248.