

Terapias biológicas en artritis reumatoide: Análisis del coste de las alternativas terapéuticas

Biological therapies in Rheumatoid Arthritis: Cost analysis of therapeutic alternatives

Ana Fernández Pérez, Natalia Pérez Rodríguez, Santiago Piñeiro Conde,
Inmaculada López Rodríguez, Víctor López García.

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Lucus Augusti (HULA). SERGAS. Lugo

Resumen

Objetivo: Análisis del coste de las alternativas terapéuticas recogidas en el protocolo de la Comisión Autonómica Central de Farmacia y Terapéutica para el tratamiento de la Artritis Reumatoide.

Material y métodos: Estudio observacional descriptivo transversal (Abril 2012) de los pacientes a tratamiento con los siguientes medicamentos biológicos: infliximab, abatacept, tocilizumab, rituximab, etanercept, adalimumab, certolizumab y golimumab.

Se registró medicamento actual y pauta, tratamiento previo con metotrexato y coste anual del tratamiento. Se elabora una comparativa con la hipótesis de cambio de tratamiento, en el caso de los pacientes con medicamentos de administración intrahospitalaria, a los medicamentos de dispensación a pacientes externos incluidos en el protocolo.

Resultados: 558 pacientes: 229 a tratamiento con infliximab: 30 (13,1%) con dosis de 3 mg/kg, 173 (75,5%) con 5 mg/kg y 26 (11,4%) con 7 mg/kg; 27 con abatacept: 5 (18,5%) con dosis de 500 mg, 19 (70,4%) con 750 mg y 3 (11,1%) con 1000 mg; 12 con tocilizumab: 100% con 8 mg/kg; 66 con rituximab 1000 mg; 14 con golimumab 50 mg; 5 con certolizumab 200 mg; 116 con etanercept 50 mg y 101 con adalimumab 40 mg. Un 95,78% (546) habían recibido metotrexato previamente. El coste medio anual se calculó por paciente considerando peso superior a 70 kg y compartiendo viales en el caso de los medicamentos que se preparan en cabina de flujo laminar: infliximab 14.665€, abatacept 14.695€, tocilizumab 14.140€, rituximab 2400€/dosis, etanercept 11.879€, adalimumab 12.895€, certolizumab 11.888€ y golimumab 10.316€/año.

Seguendo la hipótesis de cambio de tratamientos administrados en Hospital de Día a tratamientos de dispensación ambulatoria los ahorros estimados estarían comprendidos entre 1.245 y 4.379 €/paciente.

Conclusiones: A la espera de algún estudio que demuestre superioridad de alguno de estos medicamentos frente a otro en eficacia y seguridad, debería hacerse una adecuada selección del medicamento que permita ahorrar recursos tanto en gasto farmacéutico como de personal. Es importante considerar determinados factores como la frecuencia de administración, posibilidad de alargamiento del intervalo de administración, determinaciones de anticuerpos frente a los fármacos y valoraciones diagnósticas para mejorar la eficacia/eficiencia de los tratamientos, para así evitar un posible "agotamiento terapéutico".

Palabras clave: Artritis Reumatoide. Coste. Terapias biológicas.

Introducción

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por inflamación articular, artralgiyas y destrucción sinovial, que puede causar una discapacidad severa y mortalidad prematura. Dada la presencia de autoanticuerpos como el factor reumatoide (FR) y anticuerpos anti péptidos citrulinados (anti-CCP), que pueden preceder a las

Abstract

Objective: Cost analysis of alternative biological therapies included in the Galician Central Autonomous Committee of Pharmacy and Therapeutics protocol for Rheumatoid Arthritis treatment.

Material and methods: Descriptive study (April 2012) of rheumatoid arthritis patients being treated with biologics: infliximab, abatacept, tocilizumab, rituximab, etanercept, adalimumab, certolizumab and golimumab.

Current medication regimen and annual treatment costs were determined. Cost savings are described assuming changes in treatment, from hospital-administered drugs to the ambulatory administration of medications as outpatients using the protocol recommended biologicals.

Results: Of a total of 558 patients, 229 were treated with infliximab: 30 (13.1%) at a dose of 3 mg/kg, 173 (75.5%) with 5 mg/kg and 26 (11.4%) with 7 mg/kg; 27 with abatacept : 5 (18.5%) with doses of 500 mg, 19 (70.4%) with 750 mg and 3 (11.1%) at 1000 mg; 12 tocilizumab: 100% 8 mg/kg; 66 with rituximab 1000 mg, 14 with golimumab 50 mg, certolizumab 200 mg 5; 116 with etanercept 50 mg and 101 with adalimumab 40 mg. 95.78% (546) had previously received methotrexate. The average annual cost was calculated considering patients weighed more than 70 kg and shared vials in the case of drugs that are prepared under aseptic conditions: € 14,665 infliximab, abatacept € 14,695, € 14,140 tocilizumab, rituximab € 2,400 / dose, € 11,879 etanercept, adalimumab 12,895 €, certolizumab and golimumab € 11,888 € 10,316 / year.

Following the hypothesis of change in treatments from day hospital to outpatient administration, estimated cost savings would amount to between 1245 and € 4,379 / per patient.

Conclusions: As there is no study showing superiority of any of these drugs against the others in efficacy and safety, there should be a proper medicine selection that would ensure saving both material and personnel resources. It is important to consider certain factors such as administration frequency, possibility of lengthening the dosing interval, determinations of antibodies to drugs and diagnostic evaluations to improve the effectiveness / efficiency rate of treatments, in order to avoid a possible "therapeutic exhaustion".

Keywords: Rheumatoid Arthritis. Cost. Biological therapies.

manifestaciones clínicas de la AR por muchos años, se considera una enfermedad autoinmune. Al ser una enfermedad inflamatoria progresiva, ocasiona una pérdida de funcionalidad del paciente y una seria reducción de su calidad de vida.

El tratamiento de la AR no es curativo y debe dirigirse a disminuir al mínimo la actividad inflamatoria y evitar la progresión

de la lesión estructural articular y sus consecuencias. Por ello, el objetivo terapéutico es alcanzar cuanto antes la remisión o en su defecto, el menor grado de actividad posible aplicando un tratamiento intensivo y precoz.

Los fármacos que en estudios controlados han demostrado que enlentecen o detienen la progresión de la enfermedad son los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) y los denominados fármacos biológicos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no se consigue una respuesta óptima en alrededor de un 40-50% de los pacientes y además, muchos de estos fármacos dejan de ser eficaces con el tiempo¹.

Según datos estimados por la Sociedad Española de Reumatología, en Galicia está afectada por AR un 0,5% de la población². En el año 2011, el Servicio de Reumatología de nuestro hospital atendió 1.266 primeras consultas y 4.322 segundas y sucesivas. Derivados de estas consultas, 44 pacientes diagnosticados de AR iniciaron tratamiento con alguna de las denominadas terapias biológicas, alcanzándose una cifra total a fin de año de más de 500 pacientes, cantidad que lógicamente mes a mes se incrementa, no sólo en nuestra área de salud, sino en todo el territorio SERGAS. Son pacientes que consumen un número muy elevado de recursos, tanto asistenciales como farmacéuticos, por lo que el desarrollo de estrategias de contención del gasto, así como la garantía de una adecuada selección y administración de sus tratamientos se consideran objetivos prioritarios en el ámbito de la Farmacia Hospitalaria.

En la comunidad autónoma de Galicia, por Orden del 9 de abril de 2010³, se estableció la composición, organización y funcionamiento de la Comisión Autonómica Central de Farmacia y Terapéutica (CACFT), como órgano colegiado interno asesor de la Consellería de Sanidad, adscrito a la Subdirección de Farmacia del Servicio Galego de Saúde, que tiene como objetivo general realizar un seguimiento de la utilización de los recursos farmacoterapéuticos en los centros de la red asistencial del Servicio Galego de Saúde y proponer estrategias de mejora en la gestión eficiente de los recursos en cuanto a calidad, seguridad y eficiencia de su empleo y en la equidad de acceso a ellos.

Entre sus funciones se encuentra la de evaluar de acuerdo a dichos criterios la inclusión de medicamentos de alto impacto sanitario, social y económico en las guías farmacoterapéuticas con el fin de garantizar la equidad en el acceso a estos medicamentos en toda la red hospitalaria del Servicio Galego de Saúde.

La aparición de las terapias biológicas y la eficacia de las mismas, ha supuesto una importante mejora para los pacientes afectados de enfermedades reumatológicas y en concreto para aquellos diagnosticados de artritis reumatoide, no obstante el alto coste de estos tratamientos y la escasa informa-

ción sobre su seguridad a largo plazo obligan a extremar la racionalidad en su utilización.

En este sentido la CACFT en colaboración con la Sociedade Galega de Reumatoloxía ha elaborado un Protocolo de Tratamiento de la Artritis Reumatoide⁴ que tiene como objetivo establecer un marco general para el uso de estos tratamientos dentro del Servicio Galego de Saúde (SERGAS), aún reconociendo que dicho protocolo no contempla todas las situaciones clínicas que justificaran la necesidad de intervenciones no recogidas en dicho protocolo.

Actualmente los distintos medicamentos biológicos que se encuentran recogidos en el protocolo citado se pueden agrupar en función de su diana biológica, en anti-TNF (infiximab, adalimumab, etanercept, certolizumab y golimumab), antagonistas del antígeno CD20 (rituximab), inhibidores de la activación de linfocitos T (abatacept) e inhibidores de la interleukina-6 (tocilizumab). Dicho protocolo recomienda la combinación de dos FAMEs como tratamiento inicial de la AR y cuando el paciente no alcanza objetivos terapéuticos se iniciará tratamiento con fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (Anti-TNF α) (Tabla 1). Se contemplan las siguientes excepciones: pacientes adultos con importante afectación sistémica: podrán utilizar tocilizumab más FAMEs; pacientes con alto riesgo de tuberculosis: abatacept podría ser una alternativa; pacientes con intolerancia y/o contraindicación a FAMEs: todos los anti-TNF tienen indicación aprobada en monoterapia excepto infiximab y golimumab.

Tabla 1. Tratamiento de AR cuando no se consigue objetivo terapéutico con FAMEs

1ª LÍNEA	Anti TNF + FAME sintético (Etanercept, Infiximab, Adalimumab)
2ª LÍNEA	Valorar un segundo AntiTNF + FAME sintético
3ª LÍNEA	RITUXIMAB + FAME sintético
4ª LÍNEA	TOCILIZUMAB + FAME sintético/ monoterapia
	ABATACEPT + FAME sintético

Cuando exista fracaso a un primer tratamiento biológico se valorará la utilización de un segundo anti-TNF añadido a un FAME sintético y en pacientes con AR seropositiva se utilizará rituximab más FAME sintético. En caso de AR seronegativa deben tratarse con tocilizumab o abatacept más FAME sintético.

De acuerdo al protocolo, la elección del medicamento vendrá dada por criterios clínicos, perfil/comorbilidades del paciente, seguridad y coste a la espera de estudios que demuestren la superioridad en eficacia o seguridad de alguno de estos medicamentos con respecto al resto.

Objetivo

Análisis de coste de las distintas alternativas terapéuticas recogidas en el protocolo de la Comisión Autónoma Central de Farmacia y Terapéutica para el tratamiento de la Artritis Reumatoide.

Material y métodos

Estudio observacional descriptivo transversal (abril 2012) de los pacientes diagnosticados de AR a tratamiento con los siguientes medicamentos biológicos de administración intrahospitalaria: infliximab, abatacept, tocilizumab y rituximab (tomando en este caso el número de pacientes que recibieron tratamiento en el año 2012) y de los medicamentos biológicos de administración ambulatoria: etanercept, adalimumab, certolizumab y golimumab.

Para ello, consultamos las siguientes fuentes de datos: historia clínica electrónica (aplicativo lanus®), hoja Excel® de registro de pacientes a tratamiento con dichos medicamentos, programa gestión farmacia (aplicativo Sinfhos®), programa de dispensación de medicamentos a pacientes externos (aplicativo Silicon®) y soporte informático para la gestión de tratamientos con citostáticos (Oncofarm®).

Los datos registrados fueron: medicamento actual y pauta (dosis/peso), tratamiento previo con metotrexato y coste anual del tratamiento (PVL +4% IVA). Se elabora una comparativa con la hipótesis de cambio de tratamiento, en el caso de los pacientes con medicamentos de administración intrahospitalaria, a los medicamentos de dispensación a pacientes externos incluidos en el protocolo emitido por la CACFT que asume la premisa de eficacia equivalente para todos los medicamentos incluidos.

Resultados

Registramos un total de 558 pacientes, 170 hombres (30,46%) y 388 mujeres (69,54%) con una edad media de 57 años; 229 a tratamiento con infliximab: 30 (13,1%) con dosis de 3 mg/kg, 173 (75,5%) con 5 mg/kg y 26 (11,4%) con 7 mg/kg; 27 con abatacept: 5 (18,5%) con dosis de 500 mg, 19 (70,4%) con 750 mg y 3 (11,1%) con 1000 mg; 12 con tocilizumab: 100%

con 8 mg/kg; 66 con rituximab 1000 mg; 14 con golimumab 50 mg; 5 con certolizumab 200 mg; 116 con etanercept 50 mg y 101 con adalimumab 40 mg. Del total de los pacientes a tratamiento con terapias biológicas, un 95,78% (546) habían recibido tratamiento previo con metotrexato.

En cuanto al coste medio anual de cada medicamento calculado por paciente considerando peso superior a 70 kg y compartiendo viales en el caso de los medicamentos que se preparan en cabina de flujo laminar en el Servicio de Farmacia, tendríamos que infliximab supone 14.665€, abatacept 14.695€ y tocilizumab 14.140€. En el caso de rituximab, aunque también se prepara de igual forma (cabina y optimizando el consumo de viales) supondría un coste único independiente del peso de 2.400€/dosis pudiendo repetirse un segundo ciclo dentro del mismo año. A todo esto habría que añadir los costes indirectos derivados de la preparación del medicamento en cabina y transporte a la sala de administración (aproximadamente 7€/dosis estipulado para personal de enfermería y celadores⁵ y precio de material de acondicionamiento) y la estancia en Hospital de Día (173,79 euros/administración según el DOG⁶). En el caso de pacientes que requieran ingreso hospitalario para la administración de los medicamentos habría que sumar 469,01 €/día. No se deberían obviar los gastos derivados de errores durante la preparación y acondicionamiento de los tratamientos o de posibles incumplimientos por parte del paciente ya que estamos hablando de medicamentos que una vez adecuados para administrar al paciente, tras reconstitución y dilución, tienen un periodo de validez limitado en el tiempo y cuyos restos habría que desechar a falta de otro paciente a tratamiento durante un corto periodo de tiempo. Los medicamentos de administración extrahospitalaria supondrían un coste único independiente del peso del paciente de 11.879€/año en el caso de etanercept, 12.895€/año en adalimumab, 11.888€/año en certolizumab y 10.316€/año en golimumab. Siguiendo la hipótesis de cambio de tratamientos administrados en Hospital de Día a tratamientos de dispensación ambulatoria los ahorros estimados únicamente en medicación serían los reflejados en la tabla 2.

Tabla 2. Estimación de ahorro con el cambio de medicación

	Ahorro anual estimado en el cambio por:			
	ETANERCEPT	ADALIMUMAB	CERTOLIZUMAB	GOLIMUMAB
INFLIXIMAB	2.786 €	1.770 €	2.777 €	4.349 €
ABATACEPT	2.816 €	1.800 €	2.807 €	4.379 €
TOCILIZUMAB	2.261 €	1.245 €	2.252 €	3.824 €
RITUXIMAB	*	*	*	*

*Rituximab no se incluye en la comparativa ya que su coste va a depender del número de ciclos administrados/año

Discusión

A la espera de algún estudio que demuestre superioridad de alguno de estos medicamentos frente a otro en eficacia y seguridad, debería hacerse una adecuada selección del medicamento que permita ahorrar recursos tanto en gasto farmacéutico como de personal. Recientemente se ha publicado un meta-análisis⁷ que únicamente compara a los anti-TNF y concluye que ninguno es superior en cuanto a eficacia, aunque parece que etanercept tendría mejor perfil de seguridad. Sin embargo no hay ninguna publicación que los compare en cuanto a eficacia con abatacept, tocilizumab y rituximab. En un metanálisis de redes y resumen publicado por la biblioteca Cochrane⁸ acerca de la seguridad de los medicamentos biológicos que incluye todos fármacos de nuestro estudio más anakinra (medicamento biológico indicado en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple), se concluye que aunque algunos productos biológicos tuvieron una asociación estadísticamente mayor con ciertos efectos adversos en comparación con el control, no hubo consistencia entre los resultados, por lo que se necesita precaución al interpretar estos datos.

En nuestro estudio, los ahorros conseguidos solamente en medicación estarían comprendidos entre 1.245 y 4.379 €/paciente/año, dato que refuerza la necesidad de revisión de estos medicamentos de alto impacto económico sobre todo para pacientes de elevado peso y/o dosis altas que serían nuestra población diana.

Si bien es cierto que no hemos tenido en cuenta la situación basal de la que partía cada paciente, efectos adversos, ni en qué número de línea de tratamiento estaban en el momento de corte del estudio, circunstancia que podría sesgar los resultados, estos datos económicos obligan a recapacitar acerca de la necesidad de un abordaje multidisciplinar facultativo-farmacéutico en el que no hay que obviar las preferencias del paciente, en cuanto a una adecuada selección del medicamento. Por otra parte, son muy escasas las historias clínicas de los pacientes que reflejen datos objetivos que permitan comparar el estado basal del paciente al igual que la eficacia de los tratamientos pautados.

Un aspecto a tener en cuenta es la frecuencia de administración (posología), que va desde una administración s.c. semanal (etanercept) hasta una i.v cada 8 semanas (infliximab) y que podría facilitar o dificultar el cumplimiento o en todo caso suponer una mayor o menor comodidad para el paciente, satisfacción que hay que considerar a pesar de ser un coste intangible.

Actualmente se están desarrollando estrategias para la contención del gasto farmacéutico que generan en ocasiones controversia, como puede ser el alargamiento del intervalo de administración, reducciones de dosis o descansos terapéuticos en periodos continuados de remisión, en todo caso habrá que tener en cuenta si la pauta prescrita se aleja de la recogida en la ficha técnica del medicamento, lo que implicaría el

acceso al mismo a través de lo que el ministerio denomina como "Usos especiales" y que obligaría al consentimiento informado del paciente y la autorización de la Dirección Médica del centro hospitalario.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, consideramos que las mejores herramientas para optimizar el uso de estas terapias son:

- Elegir el medicamento que en función de las características del paciente, peso, posibilidad de autoadministración, posibilidad de desplazarse al hospital periódicamente, etc, sea más económico, eligiendo entre las opciones que presentan igual eficacia, seguridad y misma diana terapéutica.
- Implantar la determinación analítica de anticuerpos frente a los distintos principios activos, la certeza de su existencia evita escaladas de dosis innecesarias y facilita un rápido cambio de tratamiento que evitará progresión de la enfermedad y aumentará su eficacia.
- Valorar de forma periódica y a partir de parámetros cuantificables⁹ (ACR, DAS) la eficacia de los tratamientos y no prolongarlos si no se alcanzan los objetivos terapéuticos propuestos.
- Incluir en el protocolo datos sobre el número de líneas que habría que probar antes de tomar la decisión de "agotamiento terapéutico". Existen muy pocos datos sobre la eficacia de un anti-TNF cuando han fallado los previos, y sin embargo el progresivo aumento del arsenal terapéutico posibilita quintas y sextas líneas de tratamiento que se prolongan de manera ineficaz a lo largo del tiempo con alto impacto en el coste y con una pobre o nula mejoría en la salud y bienestar del paciente.
- Actualizar de forma constante el protocolo, adaptándolo a las nuevas evidencias científicas, e incentivar la publicación de las experiencias individuales y puesta en común de los resultados en cuanto a eficacia, seguridad y ahorro de las medidas llevadas a cabo por cada facultativo, hospital o comunidad autónoma. Todo ello promoverá un uso más coste efectivo y una mejor atención a un número mayor de pacientes.

Bibliografía

1. Guía Clínica Artritis Reumatoide. Fisterra. Última revisión: 26/04/2012 <http://www.fisterra.com.mergullador.sergas.es:2048/guias-clinicas/artritis-reumatoide/>
2. Sociedad Española de Reumatología. <http://www.ser.es/>. (Consulta: 10/08/2012)
3. Instrucción: 4/2010 Fecha: 26 de abril. Inclusión de medicamentos de alto impacto sanitario, social y económico, nas guías farmacoterapéuticas das institucións sanitarias do Servizo Galego de Saúde
4. Protocolo de tratamiento en Artritis Reumatoide Avalado por la Comisión Central de Farmacia y Terapéutica y la Sociedad Gallega de Reumatología. Publicado en marzo de 2011.
5. DOG 14-2011. http://www.xunta.es/dog/Publicados/2012/20120119/Anuncio-CA01-130112-11021_es.pdf
6. DOG 150-208. <http://www.xunta.es/Doc/Dog2008.nsf/FichaContenido/338C6?OpenDocument>
7. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Konttinen YT, Nordström DC, Blom M. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Existing TNF Blocking Agents in Treatment of Rheumatoid Arthritis. *PLoS One*. 2012; 7(1): e30275. Published online 2012 January 17. doi: 10.1371/journal.pone.0030275
8. Singh J, Wells G, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, MacDonald J, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes L, Guyatt G, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos J, Siebert H, Hershan S, Lunn M, Tugwell P, Buchbinder R. Efectos adversos de los productos biológicos: un metanálisis de redes y resumen Cochrane. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011 Issue 2. Art. No.: CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794
9. Balsa, A. Definiendo la remisión en la artritis reumatoide: nuevos criterios de la ACR/EULAR. *Reumatol Clin*.2011; 6(Supl.3) :12-5.