

Análisis coste-efectividad del empleo de celecoxib en el tratamiento de la artrosis

A. Moreno^a / E. Vargas^a / J. Soto^b / J. Rejas^c

^aServicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España. ^bUnidad de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados en Salud. Departamento de Medicina. Pharmacia, SA. Madrid. España.

^cInvestigación de Resultados en Salud. Departamento Médico. Pfizer, SA.

Correspondencia: Dr. Javier Soto Álvarez. Pharmacia, SA. Avda. de Burgos 17-1.^a planta. 28036 Madrid. España.
Correo electrónico: javier.soto.alvarez@pharmacia.com

Recibido: 2 de mayo de 2002.
Aceptado: 5 de noviembre de 2002.

(Cost-effectiveness analysis of the use of celecoxib for the treatment of osteoarthritis)

Resumen

Antecedentes: Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), utilizados en el tratamiento de la artrosis, pueden producir reacciones adversas gastrointestinales (GI) graves.

Celecoxib, un inhibidor específico de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), ha demostrado una eficacia equivalente a los AINE convencionales con un mejor perfil de tolerabilidad y seguridad.

Objetivo: La finalidad de este estudio ha sido realizar un análisis coste-efectividad sobre el uso de celecoxib frente a los AINE clásicos en el tratamiento de la artrosis.

Material y métodos: El análisis coste-efectividad se ha diseñado mediante un modelo farmacoeconómico, definiéndose como unidad de efectividad a cada año de vida ganado tras la toma de celecoxib o AINE. La probabilidad de que aparezcan los diferentes resultados clínicos se ha obtenido de artículos publicados y de asunciones incorporadas.

Sólo se han valorado los costes directos médicos (medicación, hospitalización, pruebas complementarias, analíticas, visitas extras, etc.), sin haberse incluido otros costes.

La perspectiva del estudio ha sido la del Sistema Nacional de Salud y el horizonte temporal elegido ha sido de 6 meses.

Resultados: El coste adicional por cada año de vida ganado secundario al uso de celecoxib frente a los AINE clásicos asciende a 8.017 € (1.333.834 ptas.). El análisis de sensibilidad muestra cómo estos valores son sensibles a la modificación del coste de AINE y gastroprotector, así como a la inclusión de grupos poblacionales con edades más bajas.

Conclusiones: Celecoxib puede ser considerado como una opción coste-efectiva en el tratamiento de la artrosis, ya que va a evitar muertes y a ganar años de vida para los pacientes con un coste adicional razonable y moderado, cuando se compara con los AINE. Su eficiencia aumenta a medida que se utiliza en poblaciones con menor edad media y, probablemente, en aquellas con mayor riesgo de desarrollar complicaciones GI.

Palabras clave: Artrosis. Celecoxib. AINE convencionales. Análisis coste-efectividad. Eficiencia.

Abstract

Background: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), used for the treatment of osteoarthritis, can produce serious gastrointestinal (GI) adverse reactions.

Celecoxib, a specific COX-2 inhibitor, has a proven efficacy equivalent to that of traditional NSAIDs with an improved tolerance and safety profile.

Objective: The objective of this study was to perform a cost-effectiveness analysis on the use of celecoxib versus traditional NSAIDs in the treatment of osteoarthritis.

Material and Methods: This cost-effectiveness analysis was designed through a pharmacoeconomic model; each effectiveness unit was defined as each year of life gained after the ingestion of celecoxib or NSAIDs. The probability of different clinical results appearing was obtained from published articles and incorporated assumptions.

Only direct medical costs were evaluated (medication, hospitalization, additional tests, analyses, extra visits, etc.) and other costs were excluded.

The study perspective was the national health system and the time horizon chosen was 6 months.

Results: The additional cost for each year of life gained through the use of celecoxib compared with that of traditional NSAIDs amounted to 8017 € (1,333,834 ptas.). Sensitivity analysis demonstrated how these values were sensitive to changes in the costs of NSAIDs and gastroprotective agents as well as to the inclusion of younger population groups.

Conclusion: Celecoxib can be considered as a cost-effective option in the treatment of osteoarthritis because its use prevents deaths and increases survival rate and the additional cost is reasonable and moderate compared with that of NSAIDs. Its efficiency increases in proportion to its use in younger patients and probably in those at high risk for developing GI complications.

Key words: Osteoarthritis. Celecoxib. Traditional NSAIDs. Cost effectiveness analysis. Efficiency.

Introducción

En nuestro país, la artrosis (OA) es una de las enfermedades degenerativas reumáticas que presentan una mayor prevalencia, especialmente en los sujetos mayores de 60 años, en los que puede llegar a estar por encima del 20% de la población¹.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son uno de los tratamientos más usuales en la OA, dado su efecto antiinflamatorio y analgésico. Se ha estimado que más de 30 millones de pacientes en todo el mundo toman diariamente algún AINE, siendo el 40% mayores de 60 años². En nuestro país, cada año se prescriben más de 27 millones de unidades de AINE, con un gasto anual superior a 180 millones de euros³.

A esta cifra hay que añadir el gasto derivado de la gastroprotección, ya que alrededor del 35% de los pacientes que reciben un AINE en atención primaria toman conjuntamente un gastroprotector para prevenir los efectos adversos gastrointestinales (GI)⁴⁻⁶.

Sin embargo, es bien conocido que los AINE pueden producir efectos adversos GI, los cuales pueden desencadenar complicaciones graves (hemorragias, perforaciones, obstrucciones) que pueden llegar a ser mortales en una proporción nada desdeñable (5-17%)⁷⁻⁹. Además, su diagnóstico, tratamiento y seguimiento van a generar un consumo elevado de recursos a los sistemas sanitarios¹⁰.

Celecoxib es un nuevo antiinflamatorio que actúa inhibiendo específicamente la ciclooxigenasa 2 (COX-2), habiéndose comprobado que produce una incidencia de efectos adversos GI similar a la del placebo, y más baja que la que presentan los AINE clásicos, con una eficacia equiparable a la de éstos en el tratamiento de la artrosis¹¹⁻¹³.

Con el fin de comprobar y verificar estos resultados en la práctica médica diaria, se diseñó un estudio naturalístico para conocer el perfil de seguridad de celecoxib cuando se emplea en condiciones de uso habitual. Los resultados de este estudio confirman lo hallado durante la fase de ensayos clínicos, ya que se ha observado que celecoxib (a una dosis de 2 a 4 veces mayor que la dosis terapéutica) presenta una mejor tolerabilidad que los AINE y, además, produce una disminución significativa de úlceras sintomáticas y complicaciones graves GI, cuando se coteja con los AINE con los que se comparó (ibuprofeno y diclofenaco)¹⁴.

El objetivo de este análisis coste-efectividad ha sido conocer el coste adicional que supone ganar un año de vida extra cuando se utiliza celecoxib en vez de AINE clásicos para tratar la artrosis.

Material y métodos

Este análisis se ha basado en un modelo farmacoeconómico (fundamentado en los principios del análisis de decisión) representado por su árbol de decisión. Las ramas iniciales del árbol simbolizan las dos opciones terapéuticas evaluadas, y los resultados finales de cada rama van a combinar las probabilidades de que aparezca cada efecto adverso junto a los costes necesarios para su diagnóstico y tratamiento.

Las opciones terapéuticas que se han incluido en el modelo han sido, por una parte, celecoxib y, por la otra, el conjunto de todos los AINE existentes en nuestro mercado. Teniendo en cuenta que un porcentaje de pacientes en tratamiento con AINE reciben concomitantemente medicación gastroprotectora para prevenir complicaciones GI, en el modelo se ha incluido una rama en la que se prescriben AINE solos y otra en la que se recetan AINE junto con gastroprotectores.

Metodología del análisis farmacoeconómico

En todos los ensayos clínicos efectuados con celecoxib, se ha comprobado que presenta una incidencia significativamente más baja de úlceras y/o complicaciones GI graves que la encontrada con los AINE comparadores (diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno)^{13,14}, por lo que el tipo de estudio elegido para efectuar esta evaluación económica ha sido un análisis coste-efectividad. Además, hay que tener en cuenta que estos AINE empleados como comparadores presentan un perfil de seguridad GI superior al de la mayoría de los AINE existentes en el mercado¹⁵. Se ha definido como unidad de efectividad cada año de vida ganado tras el uso de celecoxib frente a AINE en el tratamiento de la AO.

A la hora de analizar e interpretar los resultados de este estudio, se han calculado los cocientes coste/efectividad medios de cada alternativa en evaluación, conjuntamente con el cociente coste/efectividad incremental resultante de emplear la opción terapéutica con mejores resultados clínicos y un mayor consumo de recursos frente a la de menores costes y peores consecuencias clínicas. De esta manera, podremos conocer cuál será el coste adicional necesario para conseguir una unidad extra de efectividad al emplear sistemáticamente la intervención terapéutica que genere mejores resultados clínicos.

El análisis se ha realizado desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, por lo que sólo se han incluido los costes directos médicos (medicación, días de hospitalización, pruebas complementarias efectuadas, visitas extras y otros procedimientos médicos). No se han tenido en cuenta los costes indirectos (pérdida de productividad por bajas laborales o ausencia en el tra-

bajo de los pacientes y/o de los familiares que los cuidan), ni los costes intangibles (derivados del sufrimiento, ansiedad, temor, dolor, etc.). Tampoco han sido implicados los costes directos no médicos, como el desplazamiento de los pacientes y/o sus familiares, las horas empleadas por familiares o vecinos en los cuidados del paciente, los honorarios de terceras personas contratadas para cuidar al paciente, etc.

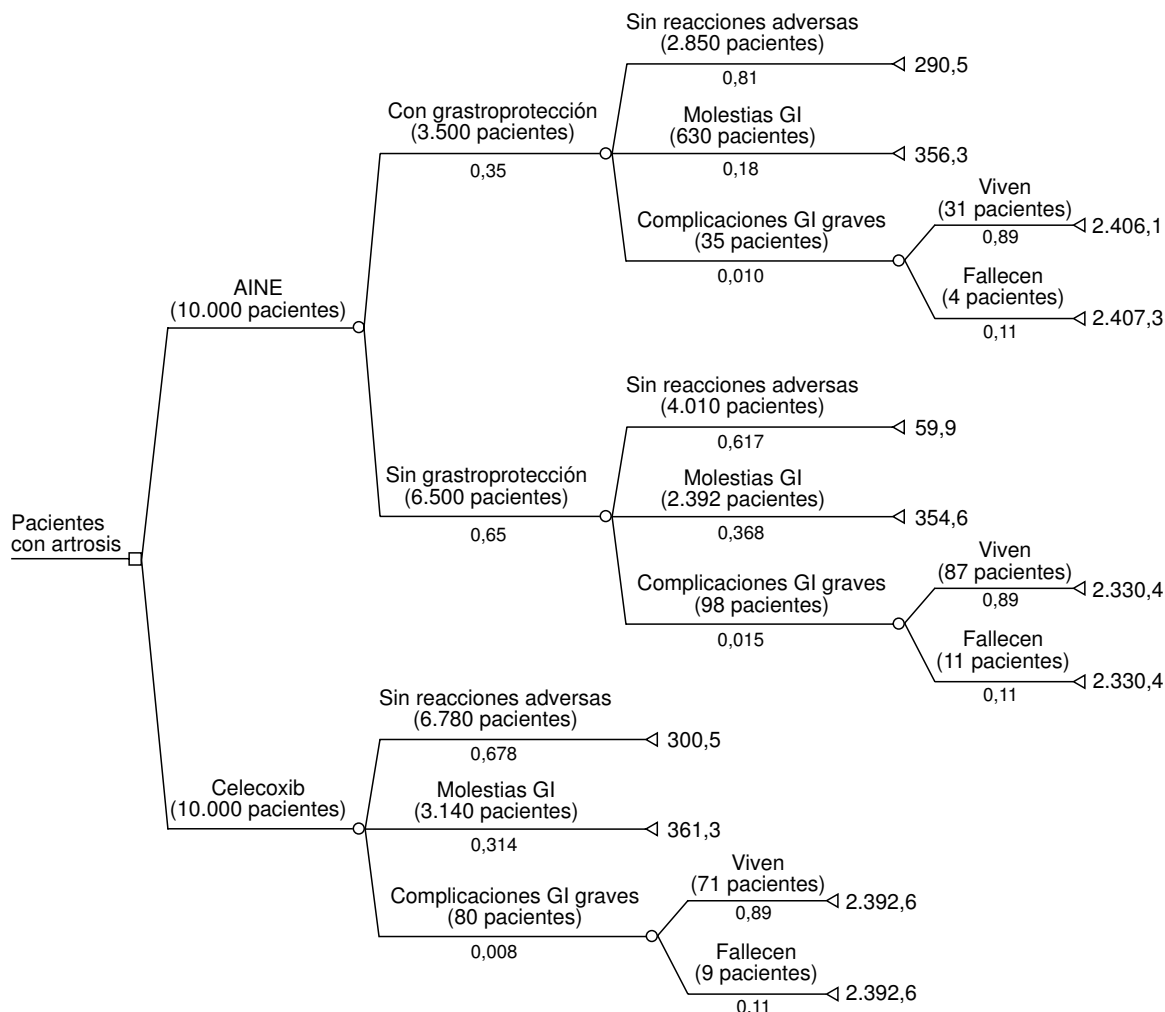
El horizonte temporal del análisis ha sido de 6 meses (duración de la mayoría de los ensayos clínicos realizados con celecoxib), por lo que no se ha efectuado ningún ajuste temporal. Todas las unidades monetarias se han expresado en euros y pesetas de 2001.

El paquete informático utilizado para elaborar y analizar el modelo ha sido Data TreeAge versión 3.5 (TreeAge Software, Inc Decision Analysis by TreeAge [DATA] Software, Williamstown, MA, 1996).

Diseño del análisis de decisión

En la figura 1 se observa el árbol de decisión elaborado, en el que se muestran las posibles alternativas de tratamiento de un paciente con OA, a quien su médico haya decidido recetar un antiinflamatorio, una vez que las medidas higiénico-dietéticas y el uso de pa-

Figura 1. Árbol de decisión con las dos alternativas de tratamiento en evaluación, la posible evolución clínica representada por sus ramas, las probabilidades de que se desarrolle cada una de éstas y el coste/paciente (€) asociado a cada rama.



racetamol no produjeran los efectos esperados. Para la realización del análisis se ha evaluado el comportamiento de dos hipotéticos grupos de 10.000 pacientes, uno tratado con AINE y el otro con celecoxib, con el fin de conocer el número de pacientes en el que aparecerán los diferentes efectos adversos, su desenlace final y los costes necesarios para su tratamiento.

En este caso, existirán tres posibilidades diferentes de actuación:

1. Recetar un AINE únicamente, a las dosis habituales de la ficha técnica.

2. Prescribir un AINE junto con un gastroprotector a la dosis estándar.

3. Indicar celecoxib solo a una dosis de 200 mg/día.

Para la elaboración del árbol y sus posibles ramas, así como para incluir los probables resultados y acontecimientos resultantes del uso de las opciones valoradas, se han tenido en cuenta los resultados de los ensayos clínicos realizados y de la práctica clínica asistencial habitual en nuestro medio. En el modelo se han incluido los datos publicados en revistas médicas locales sobre el porcentaje de pacientes que toman un AINE y a los que se asocia un gastroprotector (35%)⁴⁻⁶. Dado que es posible que haya grupos de población o entornos de nuestro país en los que esta cifra sea más elevada, en el análisis de sensibilidad se incluirá un porcentaje más elevado (40%).

Cálculo de las probabilidades incluidas en el modelo

Para valorar y cuantificar la probabilidad de cada rama del árbol de decisión y para conocer su resultado y el tratamiento habitual de cada uno de los efectos adversos aparecidos y sus complicaciones, los datos se han extraído de trabajos publicados en la literatura médica y de la práctica habitual en nuestro entorno. Para disponer de esta información, se efectuó una encuesta telefónica a 20 servicios de reumatología distribuidos en diferentes lugares de España, donde se preguntó específicamente sobre el tratamiento habitual de la toxicidad GI que aparecía tras la toma de AINE y el consumo de recursos asociado a su tratamiento.

En la tabla 1 se describen las probabilidades incluidas en el análisis, así como las fuentes de donde se han obtenido.

Supuestos incorporados en el modelo farmacoeconómico

1. El perfil de seguridad y tolerabilidad en los ensayos clínicos donde se comparó celecoxib con algún AINE (diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno) refleja fielmente el perfil de reacciones adversas GI que produce el conjunto global de todos los AINE existentes en el mercado. De hecho, estos 3 compuestos son los que

Tabla 1. Probabilidades incorporadas a las diferentes ramas del análisis de decisión, junto con las fuentes de procedencia

Variable	Probabilidad (%)	Fuente
<i>AINE con profilaxis GI</i>		
Ninguna reacción adversa	81	16-18
Molestias GI	18	16-18
Complicaciones graves GI:	1	19
Viven	89	20-27
Fallecen*	11	20-27
<i>AINE sin profilaxis GI</i>		
Ninguna reacción adversa	61,7	14
Molestias GI	36,8	14
Complicaciones graves GI:	1,50	14
Viven	89	20-27
Fallecen*	11	20-27
<i>Celecoxib</i>		
Ninguna reacción adversa	67,8	14
Molestias GI	31,4	14
Complicaciones graves GI:	0,80	14
Viven	89	20-27
Fallecen*	11	20-27

*Intervalo: 5-17%.

mejor perfil de seguridad GI han presentado en distintos estudios en los que se evaluaron todos los AINE disponibles, al haber mostrado un menor riesgo de poder producir reacciones adversas GI^{28,29}.

2. Las molestias GI empiezan, por término medio, a los 2 meses del inicio de la toma del AINE y de celecoxib.

a) En el caso de que los pacientes estén tomando un AINE + un gastroprotector, éstos se cambiarán por la asociación diclofenaco-misoprostol durante los 4 meses restantes del estudio, ya que este producto ha demostrado excelentes tolerabilidad y seguridad GI³⁰. Tras el cambio, el 70% de los pacientes mejorarán y continuarán con este tratamiento hasta el final de los 4 meses restantes. En el 30% restante, se efectuará una endoscopia al persistir los síntomas, y se cambiarán por paracetamol a una dosis de 1 g/6 h hasta el final del estudio (se asume que ningún paciente presenta una úlcera activa en la endoscopia). Su control y seguimiento va a motivar dos consultas extras al reumatólogo.

b) Si los pacientes estaban en tratamiento sólo con AINE, se asociará un gastroprotector al 100%, asumiendo que en todos ellos las molestias desaparecerán o se atenuarán al máximo. El proceso conllevará dos visitas extras al reumatólogo.

c) Si los pacientes estaban en tratamiento con celecoxib, el 80% se cambiarán por la asociación diclofenaco-misoprostol como medicación de segunda línea, y en el 20% restante será necesario asociar un gastroprotector a celecoxib, asumiéndose que desapare-

cerán las molestias en todos los pacientes. Su control necesitará de dos visitas extras al reumatólogo.

3. Las complicaciones graves GI van a detectarse a los 2 meses de empezar a tomar la medicación de media, aunque habrá pacientes en los que se desarrollen antes y en otros más tarde, ya que es bien conocido que el riesgo de desarrollar complicaciones GI graves es constante durante el tratamiento con AINE²⁹. Su tratamiento va a necesitar el ingreso en el hospital (siendo precisa, a veces, una intervención quirúrgica), así como una visita extra al especialista para su seguimiento.

4. En el caso del grupo de pacientes en tratamiento con AINE + gastroprotectores, dado que no existen datos en la bibliografía sobre la incidencia de complicaciones GI graves con la asociación, en el modelo se ha asumido que su administración conjunta va a producir una incidencia similar a la hallada con la asociación AINE + misoprostol.

5. Se asume que la tasa de mortalidad producida por las complicaciones GI graves en los pacientes que reciben un AINE es la misma que con celecoxib.

6. Los pacientes que fallezcan a consecuencia de las complicaciones GI graves no van a generar gastos extras.

7. No se han incluido en este estudio los costes derivados del seguimiento y control de los pacientes en régimen ambulatorio, dado que se ha estimado que serían muy similares en los dos grupos y, además, de pequeña cuantía.

8. Los pacientes ingresados en el hospital no sufrirán ninguna complicación intrahospitalaria (infecciones, trombosis, etc.) con ninguna de las intervenciones estudiadas.

Identificación y cuantificación de los costes de las diferentes ramas del árbol

La medicación gastroprotectora, cuando se administra conjuntamente con un AINE, va a ser en un 80% un inhibidor de la bomba de protones (IBP) y en el 20% restante, un anti-H₂. El grupo de los IBP va a estar formado en un 80% por omeprazol, en un 10% por lansoprazol y en el 10% restante por pantoprazol, mientras que el grupo de los anti-H₂ se desglosa en un 80% en ranitidina, en un 17% famotidina y en el 3% restante en cimetidina (datos de IMS, 2001). En todos los casos, la dosis administrada es la que aparece en la ficha técnica para tratar esta enfermedad.

En la tabla 2 se expresa el coste de los diferentes fármacos, procedimientos y pruebas complementarias necesarias para el diagnóstico y tratamiento de las molestias GI y las complicaciones GI graves (junto con la fuente de la información), todo actualizado a euros y pesetas de 2001.

El coste de los diferentes medicamentos se ha obtenido del Catálogo de Especialidades Farmacéuticas (editado por el Consejo General de Colegios Oficiales

Tabla 2. Costes unitarios (€) de los diferentes medicamentos, pruebas complementarias y procedimientos (año 2001), junto con el intervalo y la fuente

Medicamentos	Coste/día	Intervalo	Fuente
Omeprazol	1,13	0,42-1,97	CEF
Lansoprazol	1,56	1,55-1,57	CEF
Pantoprazol	1,76	1,75-1,76	CEF
Famotidina	1,08	0,55-1,30	CEF
Ranitidina	0,80	0,77-0,91	CEF
Cimetidina	0,69	0,53-0,72	CEF
Diclofenaco-misoprostol	0,76	-	CEF
Conjunto AINE en el mercado (genéricos + marca)	0,33	0,14-0,77	CEF
Paracetamol	0,34	0,28-0,38	CEF
Celecoxib	1,35	-	CEF
Pruebas complementarias	Coste/unidad	Intervalo	Fuente
Endoscopia	40,4	35,3-50,8	31
Otros	Coste/unidad	Intervalo	Fuente
Consulta al especialista	70,5	56,6-89,1	31
Tratamiento por complicaciones graves GI*	2.240	-	32,33

*Valor ajustado al año 2001; GI: gastrointestinales; CEF: Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, editado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

de Farmacéuticos) del año 2001, habiéndose elegido el precio de venta al público con IVA (4%).

Para la realización de este análisis, se ha escogido el valor medio de los productos farmacéuticos, procedimientos intermedios y pruebas complementarias, y se han utilizado los valores del intervalo para el posterior análisis de sensibilidad.

Resultados

En la figura 1 se refleja el modelo y su árbol de decisión junto con el coste del tratamiento de las diferentes ramas del árbol durante 6 meses para cada paciente con OA, según se le prescriba un AINE o celecoxib. Para el cálculo de los años de vida ganados con cada muerte prematura evitada, inicialmente se ha obtenido la esperanza de vida de la población española extraída de la última publicación del Instituto Nacional de Estadística (74,4 años para los varones y 81,5 años para las mujeres)³⁴ y, posteriormente, se ha relacionado con la edad media de la población incluida en este modelo (60 años), ya que la mayoría de los datos se han obtenido de un estudio en el que la edad media de los pacientes incluidos fue de 60 años (60% mujeres y 40% varones)¹⁴. De esta manera, en este análisis cada muerte prematura evitada significa una ganancia de 19 años, por término medio.

En la tabla 3 se detallan los costes globales de los dos grupos de 10.000 pacientes, las muertes evitadas y los años de vida ganados con el uso de las dos opciones en estudio, así como el coste por cada año de vida ganado derivado del uso de celecoxib frente a un AINE. Se puede ver que cada año de vida ganado representa un consumo extra de recursos de 8.017 € (1.333.834 ptas.).

Análisis de sensibilidad

Dado que los valores de determinadas variables han sido incorporados en el modelo como supuestos y que se han empleado los valores medios de muchos parámetros incluidos en el modelo, es conveniente efectuar un análisis de sensibilidad simple, univariante, y modificar los valores de las variables que están sometidas a una mayor incertidumbre y/o que más pueden influir en el resultado final del análisis³⁵.

En este estudio, se han incluido en el análisis de sensibilidad los siguientes parámetros:

1. Valor bajo del precio de omeprazol.
2. Intervalo bajo del precio de los AINE comercializados.
3. Intervalo bajo del precio de los AINE + omeprazol.

Tabla 3. Coste por cada año de vida ganado (€) al emplear un AINE o celecoxib en las dos hipotéticos grupos de 10.000 pacientes cada uno

	AINE	Celecoxib
Coste global de los grupos (€)	2.449.176,5	3.363.057,8
Coste/paciente (€)	244,9	336,3
Muertes producidas	15	9
Muertes evitadas frente a AINE	-	6
Años de vida ganados frente a AINE	-	114
Coste/año de vida ganado frente a AINE	-	8.017

4. Valor alto del precio de los AINE en el mercado.
5. Intervalo elevado del precio de omeprazol.
6. Valor elevado del precio de AINE + omeprazol.
7. Aparición de los acontecimientos adversos tras la toma de las opciones en evaluación al mes y a los 3 meses del inicio del tratamiento.
8. Valores de la edad media de los pacientes evaluados de 55 y 65 años.
9. Porcentaje de pacientes (5%) que fallecen tras la aparición de complicaciones GI graves.
10. Porcentaje de pacientes (17%) que acaban muriendo tras sufrir una complicación GI grave.

Como puede observarse en la tabla 4, los resultados del estudio son ligeramente sensibles al precio de los AINE y de omeprazol, así como al coste de la asociación de ambos. En este análisis, se comprueba que los resultados del estudio son sensibles a la edad de la población incluida y se observa que celecoxib es una opción más eficiente en poblaciones de menor edad media.

Discusión

Los AINE son uno de los grupos farmacológicos de mayor consumo en nuestro país, con un crecimiento del 7,5% en el año 2001 sobre el año anterior (datos de IMS, 2001).

A pesar de su excelente acción antiinflamatoria y analgésica, su uso puede producir distintos efectos adversos, siendo los más importantes (por su frecuencia y gravedad) los que se producen en el tracto GI³⁶. Por tanto, se sabe que entre el 15 y el 30% de los pacientes que consumen algún AINE va a presentar alteraciones GI, en algunos casos equimosis o erosiones, y en otros úlceras³⁷; de éstas, entre el 1 y el 4% va a desarrollar complicaciones graves (sangrados, perforaciones, obstrucciones) y los pacientes van a necesitar ser hospitalizados³⁸. De hecho, se ha comprobado que de los más de 6 millones de personas que consumen AINE en España cada año, más de 123.000 desarro-

Tabla 4. Análisis de sensibilidad modificando las variables con mayor incertidumbre y/o mayor influencia en el resultado final, que muestra cómo se modifican los valores del coste/año de vida ganado (€) al emplear celecoxib frente a un AINE

VARIABLES	Coste/AVG
Precio alto de omeprazol	7.647,7
Precio bajo de omeprazol	8.227,7
Precio bajo de AINE	8.300,5
Precio elevado de AINE	7.744,9
Aparición de efectos adversos GI al mes del inicio del tratamiento	7.986,1
Aparición de efectos adversos GI a los 3 meses del inicio del tratamiento	8.461,3
Precio bajo de AINE + omeprazol	8.820,7
Precio elevado de AINE + omeprazol	7.012,9
40% de los pacientes con AINE toman gastroprotección	6.481,2
La edad media de los pacientes incluidos en el análisis es de 55 años	6.446,6
La edad media de los pacientes incluidos en el estudio es de 65 años	10.879,9
El porcentaje de pacientes que fallecen tras sufrir una complicación GI grave es del 5%	12.025,2
El porcentaje de pacientes que mueren tras padecer una complicación GI grave es del 17%	5.344,5

Coste/AVG: coste/año de vida ganado.

llan una úlcera GI, y en 41.000 casos aparecen hemorragias digestivas altas³⁹.

Teniendo en cuenta esta elevada incidencia de reacciones adversas GI, el uso de los AINE va a generar un consumo importante de recursos adicionales, derivados, básicamente, del empleo de gastroprotectores para su prevención, del coste extra de las pruebas complementarias y de los análisis realizados para su diagnóstico, de los episodios de hospitalización y operaciones quirúrgicas necesarias para su tratamiento y de las visitas adicionales al médico general y/o especialista para su ulterior control y seguimiento^{40,41}.

Celecoxib es un nuevo medicamento con propiedades antiinflamatorias y analgésicas que pertenece a una nueva clase terapéutica, los inhibidores específicos de la COX-2. Dado que a concentraciones terapéuticas no afecta a la COX-1, su perfil de seguridad y tolerabilidad GI es mejor que los AINE convencionales⁴². Dado que este producto produce efectos adversos GI con una menor frecuencia, en diferentes estudios se ha demostrado que su uso en el tratamiento de la OA supone una medida coste-efectiva cuando se compara con los AINE clásicos, derivado, fundamentalmente, de no tener que asociar gastroprotectores y de la disminución de los ingresos hospitalarios para tratar las complicaciones graves GI⁴³⁻⁴⁸.

Los hallazgos de este análisis coste-efectividad van en la misma dirección que los resultados de estos estudios realizados en otros entornos y sugieren que el uso habitual de celecoxib en el tratamiento de la OA va a ser una intervención eficiente (incluso en los peores escenarios, como se muestra en el análisis de sensibilidad), al suponer un coste extra razonable y racional por cada año de vida ganado en estos pa-

cientes. Aunque no existe en nuestro país un consenso sobre el valor umbral del coste adicional que debería ser considerado como eficiente por cada muerte evitada y cada año de vida ganado, el coste extra derivado del uso de celecoxib para conseguir estos resultados no parece desmesurado y exagerado para un país con un nivel de renta per capita y un PIB como el nuestro.

Similares resultados se han encontrado en el Reino Unido, donde se ha visto que el coste/año de vida ganado tras el uso de los inhibidores específicos de la COX-2 (incluyendo celecoxib) en el tratamiento de la artrosis, se encuentra entre 11.510 y 26.331 € (entre 1.915.000 y 4.381.000 ptas.). De hecho, en este país el National Institute for Clinical Excellence (NICE) ha estimado que su utilización habitual es una opción terapéutica coste-efectiva comparada con los AINE tradicionales⁴⁹.

Es necesario tener en cuenta que en este análisis no se han evaluado los posibles costes directos no médicos (que afectan, básicamente, a familiares y amigos), y éstos probablemente hubieran sido más elevados en el grupo de los AINE (al presentar una mayor tasa de efectos adversos GI), ni los posibles costes indirectos, derivados de la pérdida de horas/días de productividad laboral tras la aparición de los efectos adversos GI (ya que un porcentaje de pacientes con OA va a estar todavía en vida laboral activa), los cuales probablemente también hubiesen sido más elevados con el grupo de los AINE. La inclusión de estos costes en el modelo habría supuesto, probablemente, que la relación coste/efectividad derivada del uso de celecoxib hubiera sido mucho más favorable.

Por otra parte, los pacientes en tratamiento con celecoxib van a desarrollar una mejor calidad de vida aso-

ciada a la salud, derivada de una menor incidencia de complicaciones GI graves y de evitar ingresos hospitalarios. El incremento en la calidad de vida es una ventaja adicional cada vez más valorada por los pacientes y otros agentes de decisión⁵⁰.

Dado que este análisis está basado en un modelo farmacoeconómico (y éste no deja de ser una representación teórica, aunque intenta reflejar de la manera más fiel y real posible cuál va a ser el comportamiento del medicamento una vez que se utilice en la práctica médica cotidiana), en el modelo se han incluido, sistemáticamente, los supuestos más conservadores.

Aunque, dadas las características clínicas de la AO (enfermedad cíclica con frecuentes brotes y recaídas), se hubiera podido efectuar el análisis empleando un modelo de Markov, el decantarnos finalmente por un modelo determinístico fue debido al hecho de que en la AO los pacientes se administran los AINE según su propia necesidad, y son ellos mismos los que la suspenden y la reinician cuando cesa y reaparece el dolor, respectivamente. Este hecho está tan comprobado que la mayoría de los reumatólogos consideran que en un año los pacientes con AO solamente toman los AINE durante 3-6 meses, dependiendo del tipo de AO y de su evolución. Por este motivo, se eligió un horizonte temporal del estudio de 6 meses y un modelo determinístico.

Por otra parte, es necesario reseñar algunas limitaciones del estudio, tales como la extrapolación de datos de poblaciones de otros países a nuestro entorno sanitario, el desconocimiento de la probabilidad de que aparezcan efectos adversos GI en los pacientes que estén tomando antiagregantes plaquetarios (en especial el ácido acetilsalicílico) junto con los AINE y/o celecoxib, la ausencia de pruebas contrastadas sobre la prevención en el desarrollo de complicaciones GI graves de los IBP, cuando se administran conjuntamente con los AINE, la falta de datos comparativos entre celecoxib y la asociación de AINE + IBP a la hora de prevenir la aparición de toxicidad GI, así como el desconocimiento del comportamiento de celecoxib en poblaciones de riesgo elevado en cuanto a la aparición de efectos adversos GI graves y el hecho de no disponer de datos con celecoxib en períodos de seguimiento más largos.

Recientemente, ha aparecido una información en la prensa médica referente a los resultados publicados en su día en el ensayo clínico CLASS, en la que se notifican los resultados del estudio a los 12 meses del seguimiento de los pacientes, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre celecoxib y los AINE con los que se comparó⁵¹.

Sin embargo, cuando se revisan los datos del estudio con detenimiento, en el grupo de los AINE hubo una mayor tasa de abandonos (que fue estadística-

mente significativa) entre los pacientes que desarrollaron úlceras sintomáticas, siendo más evidente a partir de los 6 meses de seguimiento. Dado que los pacientes con úlceras sintomáticas fueron los que posteriormente tuvieron las complicaciones GI graves, el número de pacientes con alto riesgo de desarrollar estas complicaciones fue menor en el grupo de los consumidores de AINE respecto a los que tomaban celecoxib. Por tanto, los grupos de AINE y celecoxib no fueron comparables a partir de los 6 meses, en cuanto a la proporción de pacientes con úlceras sintomáticas, ya que existía un mayor número en el grupo celecoxib.

Por todas estas razones, los análisis efectuados a partir de los 6 meses están claramente sesgados y son difíciles de valorar e interpretar con validez y precisión suficiente. De hecho, si se realiza un ajuste de la incidencia de complicaciones GI graves acorde con la duración de la exposición en ambos grupos, el riesgo relativo de sufrir complicaciones GI a los 12-16 meses entre AINE y celecoxib es comparable al encontrado a los 6 meses y publicado en CLASS^{52,53}.

Conclusiones

Teniendo en cuenta la elevada prevalencia de AO en nuestro país (y su progresivo aumento en el futuro acorde con el envejecimiento de la población) y la alta tasa de prescripción de AINE para su tratamiento sintomático, el empleo habitual de celecoxib puede considerarse como una intervención coste-efectiva, ya que va a ser capaz de evitar muertes y ganar años extra de vida para los pacientes, con un coste moderado y racional. Es probable que a medida que se administre a población con mayor riesgo, su empleo presentará una mayor eficiencia, ya que será capaz de evitar más mortalidad y de ganar muchos más años de vida con un consumo de recursos más bajo, aunque ésta es un área en la que hay que investigar en el futuro.

Dadas las limitaciones propias de la metodología empleada en esta evaluación económica, la realización de estudios prospectivos con un diseño naturalístico y pragmático (que reflejen fielmente el uso del medicamento en la clínica asistencial diaria) servirá para validar los resultados de este análisis y ayudará a corroborar la mayor eficiencia de celecoxib frente a los AINE convencionales y a demostrar que es una alternativa terapéutica altamente coste-efectiva en el tratamiento de la AO, al ser capaz de evitar muertes prematuras y ganar años de vida en estos pacientes con un coste moderado, por debajo de los recursos necesarios para tratar otras muchas enfermedades en nuestro país⁵⁴⁻⁵⁹.

Bibliografía

1. Ballina F, Martín P, Paredes B, Hernández R, Cueto A. Epidemiología de las enfermedades reumáticas en el Principado de Asturias. *Aten Primaria* 1993;11:219-24.
2. Zeidler H. Epidemiology and economics of NSAIDs-induced gastropathy. *Scand J Rheumatol* 1992;21(Suppl 2):3-8.
3. Lanas A, Arroyo MT. Patogenia y profilaxis de la gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos. *Rev Gastroenterol* 1998;1:155-72.
4. Burrull M, Madrideojos R, Gregori A, Busquets E. Antiinflamatorios no esteroides y protección gastrointestinal: ¿prescripción adecuada en atención primaria? *Aten Primaria* 1996;18:507-10.
5. Erviti J. Estudio multicéntrico prescripción-indicación de antiácidos y antiulcerosos en atención primaria. *Aten Primaria* 1999;24:134-9.
6. Sánchez-González AD, Danta C, Alés E, González-Silgado D, Ruiz JC, Martín-Pérez F, et al. Análisis de prescripción de antiulcerosos en un centro de salud rural. *Salud Rural* 2000;17:57-65.
7. Blower AL, Brooks A, Fenn GC, Hill A, Pearce MY, Morant S, et al. Emergency admissions for upper gastrointestinal disease and their relation to NSAID user. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:283-91.
8. Griffin MR, Ray WA, Schaffner W. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and death from peptic ulcer in elderly persons. *Ann Intern Med* 1988;116:359-63.
9. Hudson N, Faulkner G, Smith SJ, Langman MJS, Hawkey CJ, Logan RFA. Late mortality in elderly patients surviving acute peptic ulcer bleeding. *Gut* 1995;37:177-81.
10. Moore RA, Phillips CJ. Cost of NSAID adverse effects to the UK National Health Service. *J Med Econ* 1999;2:45-55.
11. Clemett D, Goa KL. Celecoxib: a review of its use in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and acute pain. *Drugs* 2000;59:957-80.
12. Bensen WG, Zhao SZ, Burke TA, Zabinski RA, Makuch RW, Maurath CJ, et al. Upper gastrointestinal tolerability of Celecoxib, a COX-2 specific inhibitor, compared to naproxen and placebo. *J Rheumatol* 2000;27:1876-83.
13. Goldstein JL, Silverstein FE, Agrawal NM, Hubbard RC, Kaiser J, Maurath CJ, et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with Celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1681-90.
14. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with Celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-55.
15. Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding perforation. An overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000;160:2093-9.
16. Cullen D, Bardhan KD, Eisner M, Koguts DG, Peacock RA, Thomson JM, et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:135-40.
17. Ehsanullah RS, Page MC, Tildesley G, Wood JR. Prevention of gastroduodenal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of ranitidine. *BMJ* 1998;297:1017-21.
18. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, Walker DG, Barkum A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:727-34.
19. Silverstein FE, Graham DY, Senoier JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1995;123:241-9.
20. Miño G, Jaramillo JL, Gálvez C, Carmona C, Reyes A, De la Mata M. Análisis de una serie general prospectiva de 3.270 hemorragias. *Rev Esp Enferm Dig* 1992;82:7-15.
21. Fries JF. NSAID gastropathy: the second most deadly rheumatic disease? Epidemiology and risk appraisal. *J Rheumatol* 1991;(Suppl 28):186-96.
22. Singh G, Rosen RD. NSAID induced gastrointestinal complications. The ARAMIS perspective-1997. *Arthritis, Rheumatism, and Aging medical Information System. J Rheumatol* 1998;51:8-16.
23. Vreeburg EM, Snel P, de Bruijne HW, Bartelsman JW, Rauws EA, Tytgat GN. Acute upper gastrointestinal bleeding in the Amsterdam area: Incidence, diagnosis, and clinical outcome. *Am J Gastroenterol* 1997;92:236-43.
24. Langman MJS. Ulcer complications associated with anti-inflammatory drug use. What is the extent of the disease burden? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001;10:13-9.
25. Dallal HJ, Palmer KR. Upper gastrointestinal haemorrhage. *BMJ* 2001;323:1115-7.
26. Tramer MR, Moore RA, Reynolds JM, McQuay HJ. Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use. *Pain* 2000;85:169-82.
27. Gisbert JP, Pajares JM. Hemorragia digestiva por úlcera péptica. ¿Se puede estimar con fiabilidad suficiente su pronóstico y evitar el ingreso de algunos pacientes? *Med Clin (Barc)* 2001;117:227-32.
28. García Rodríguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:769-72.
29. MacDonald TM, Morant SV, Robinson GC, Shield MJ, McGilchrist MM, Murray FE, et al. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *BMJ* 1997;315:1333-7.
30. Davis R, Yarker YE, Goa KL. Diclofenac/misoprostol. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in painful inflammatory conditions. *Drugs Aging* 1995;7:372-93.
31. Base de datos de costes sanitarios. Barcelona: Soikos, 2000.
32. Lanas A. Impacto económico de los efectos secundarios gastrointestinales asociados a antiinflamatorios no esteroideos en el Servicio Nacional de Salud. *Med Clin (Barc)* 2000;114(Supl 3):46-53.
33. Moron A, García M, Vargas E, Cabrera L, Soto J, Rejas J. Costes hospitalarios secundarios al manejo de las complicaciones gastro-intestinales severas en pacientes tomadores de antiinflamatorios no esteroideos. *Farm Hosp (Madrid)* 2000;25:135-8.
34. Esperanza de vida al nacer, 1997. *Revista España en cifras* 2000. <http://www.ine.es>
35. Agro KE, Bradley CA, Mittmann N, Iskedjian M, Ilersich AL, Einerson TR. Sensitivity analysis in health economic and pharmacoeconomic studies. *Pharmacoeconomics* 1997;11:75-88.
36. Lichtenstein DR, Syngal S, Wolfe MM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract: the double edged sword. *Arthritis Rheum* 1995;38:5-18.
37. Hudson N, Everitt S, Hawkey CJ. Interobserver variation in assessment of gastroduodenal lesions associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 1994;35:1030-2.

38. Singh G. Recent consideration in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998;105(1B):31S-8S.
39. Estudio EPISER. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta Española. Madrid: Sociedad Española de Reumatología, 2001.
40. Bloom BS. Direct medical costs of disease and gastrointestinal side effects during treatment for arthritis. *Am J Med* 1988; 84(Suppl 2A):20-4.
41. MacDonald TM. Epidemiology and pharmacoeconomic implications of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal toxicity. *Rheumatology* 2000;39(Suppl 2): 13-20.
42. Ashcroft DM, Chapman SR, Clark WK, Millson DS. Upper gastroduodenal ulceration in arthritis patients treated with Celecoxib. *Ann Pharmacother* 2001;35:829-34.
43. Svarvar P, Aly A. Use of ACCESS model to predict the health economic impact of Celecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis in Norway. *Rheumatology* 2000;39 (Suppl 2):43-51.
44. Chancellor JM, Hunsche E, de Cruz E, Sarasin FP. Economic evaluation of Celecoxib – A new cyclo-oxygenase 2 specific inhibitor in Switzerland. *Pharmacoeconomics* 2001;19 (Suppl 1):59-75.
45. Rau Yun H, Corzillius M, Yoom Kim S. Cost-effectiveness analysis of NSAIDs vs COX-2 specific inhibitors and NSAIDs with co-treatments to prevent GI toxicity in the treatment of RA. *Arthritis Rheum* 2000;43(Suppl 9):S145(474).
46. Kristiansen IS, Kvien T. Cost-effectiveness of replacing diclofenac 75 mg BID by Celecoxib 200 mg BID in patient with rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 2000;43(Suppl 9): S146(475).
47. Zabinski RA, Burke TA, Johnson J, Lavoie F, Fitzsimon C, Tretiak R, et al. An economic model for determining the costs and consequences of using various treatment alternatives for the management of arthritis in Canada. *Pharmacoeconomics* 2001;19(Suppl 1):49-58.
48. Maetzel A, Krahn M, Naglie G. The cost-effectiveness of celecoxib and rofecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2001. Technology report, n.º 23.
49. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of cyclo-oxygenase (COX) II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Technology Appraisal N.º 27-July 2001. <http://www.nice.org.uk>
50. Higginson IJ, Carr AJ. Using quality of life measures in the clinical setting. *BMJ* 2001;322:1297-300.
51. Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. Are selective COX-2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002;324:1287-8.
52. Silverstein F, Simon L, Faich G. Reporting of 6-months vs 12 months data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA* 2001;286: 2399-400.
53. Geis GS. Pharmacia addresses June 1 Editorial regarding CLASS study. <http://bmj.com/cgi/eletters/324/7349/1287#23288> (accesibilidad verificada el 17 de julio de 2002).
54. Rodríguez-Carmona A, Pérez Fontán M, Valdés Cañedo F. Estudio comparativo de costes de las diferentes modalidades de diálisis. *Nefrología* 1996;16:539-48.
55. Cabasés Hita JM. ¿Cuánto nos cuesta el sida? *Med Clin (Barc)* 1995;104:573-5.
56. Boada M, Peña-Casanova J, Bermejo F, Guillén F, Hart WM, Espinosa C, et al. Coste de los recursos sanitarios de los pacientes en régimen ambulatorio diagnosticados de enfermedad de Alzheimer en España. *Med Clin (Barc)* 1999; 113:690-5.
57. Juliá A, Bueno J, Gadea N, Massuet LI, del Baño C. Estudio económico del coste del autotrasplante de precursores hematopoyéticos de sangre periférica comparado con el de médula ósea. *Med Clin (Barc)* 1995;105:131-5.
58. Espinàs JA, Boland A, Borràs JM, Alonso C, Esperalba J. Aproximación al coste hospitalario del tratamiento del cáncer de mama en Cataluña. *Oncología* 1998;21:9-16.
59. Cano Maillo T, Galvez Zaloña R. Aproximación al coste del trasplante hepático en el Hospital Ramón y Cajal. *Rev Esp Trasp* 1996;7:1-7.