



Medicina de Familia
SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



ORIGINAL

Análisis coste-efectividad de celecoxib frente a antiinflamatorios no esteroideos no selectivos en el tratamiento de la artrosis en España: una perspectiva actual[☆]

A. De Lossada^a, Á. Oteo^b, S. Giménez^c, I. Oyagüez^d y J. Rejas^{e,*}

^a Máster en Evaluación Sanitaria y Acceso al Mercado (Farmacoeconomía), Universidad Carlos III, Getafe, Madrid, España

^b Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^c UGC Limonar, Málaga, España

^d Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia, Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

^e Departamento de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados en Salud, Pfizer SLU, Alcobendas, Madrid, España

Recibido el 12 de enero de 2015; aceptado el 8 de abril de 2015

PALABRAS CLAVE

Artrosis;
Coste-efectividad;
Celecoxib;
Antiinflamatorio no esteroideo;
Sistema Nacional de Salud;
Práctica clínica

Resumen

Objetivo: Realizar un análisis coste-efectividad de celecoxib y antiinflamatorios no esteroideos no selectivos en el tratamiento de la artrosis según práctica habitual en España.

Métodos: El análisis coste-efectividad se realizó mediante un modelo analítico tipo árbol de decisión utilizando la distribución, dosis y duración de los tratamientos y la incidencia de eventos gastrointestinales (GI) y cardiovasculares observados en el estudio pragmático «GI-Reasons». La efectividad se expresó en eventos evitados y años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados. Los AVAC ganados se calcularon a partir del coeficiente de utilidad asociado a cada tipo de evento GI o cardiovascular observados en el estudio GI-Reasons. La perspectiva fue la del Sistema Nacional de Salud para el cálculo de los costes de tratamiento usando precios actuales (€, noviembre de 2014) de los fármacos y eventos GI y cardiovascular. El análisis coste-efectividad se expresó como coste incremental por AVAC ganado y por evento evitado. Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad probabilísticos y univariantes.

Resultados: En comparación con antiinflamatorios no esteroideos no selectivos, celecoxib, a su precio actual, mostró mayores costes sanitarios por paciente: 157€ versus 201€. Sin embargo, se asoció con un aumento de la ganancia de AVAC y una incidencia significativamente menor de

[☆] Este artículo fue presentado al 36.º Congreso Nacional SEMERGEN, Bilbao, España, 8-11 octubre de 2014 y al 17.th Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), Amsterdam, Holanda, 8-12 noviembre de 2014.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javier.rejas@pfizer.com (J. Rejas).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2015.04.008>

1138-3593/© 2015 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: De Lossada A, et al. Análisis coste-efectividad de celecoxib frente a antiinflamatorios no esteroideos no selectivos en el tratamiento de la artrosis en España: una perspectiva actual. Semergen. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2015.04.008>

eventos GI ($p < 0,001$), mostrando un coste incremental de 13.286 € por AVAC ganado y 4.471 € por evento evitado. Los análisis de sensibilidad confirmaron los resultados.

Conclusión: Celecoxib a su precio actual puede ser considerado una alternativa coste-efectiva frente a los antiinflamatorios no esteroideos no selectivos en el tratamiento de la artrosis en España.

© 2015 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Osteoarthritis;
Cost-effectiveness;
Celecoxib;
Non-selective
non-steroidal
anti-inflammatory
drug;
National Health
System;
Daily practice

Cost-effectiveness analysis of celecoxib versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for the treatment of osteoarthritis in Spain: A current perspective

Abstract

Objective: To assess the cost-effectiveness of celecoxib and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of osteoarthritis in clinical practice in Spain.

Methods: A decision-tree model using distribution, doses, treatment duration and incidence of GI and CV events observed in the pragmatic PROBE-designed «GI-Reasons» trial was used for cost-effectiveness. Effectiveness was expressed in terms of event averted and quality-adjusted life-years (QALY) gained. QALY were calculated based on utility decrement in case of any adverse events reported in GI-Reasons trial. The National Health System perspective in Spain was applied; cost calculations included current prices of drugs plus cost of adverse events occurred. The analysis was expressed as an incremental cost-effectiveness ratio per QALY gained and per event averted. One-way and probabilistic analyses were performed.

Results: Compared with non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs, at current prices, celecoxib treatment had higher overall treatment costs € 201 and € 157, respectively. However, celecoxib was associated with a slight increase in QALY gain and significantly lower incidence of gastrointestinal events ($p < .001$), with mean incremental cost-effectiveness ratio of € 13,286 per QALY gained and € 4,471 per event averted. Sensitivity analyses were robust, and confirmed the results of the base case.

Conclusion: Celecoxib at current price may be considered as a cost-effective alternative vs. non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis in daily practice in the Spanish NHS.

© 2015 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La artrosis se define como un proceso degenerativo articular progresivo que se produce como consecuencia de trastornos mecánicos y biológicos¹. Las alteraciones fundamentales son sinovitis, destrucción del cartilago articular y alteración del hueso subcondral¹. Las articulaciones más afectadas son rodilla, caderas, manos y columna vertebral². La artrosis tiene un impacto sustancial en el estado de salud de los pacientes³. Los objetivos del tratamiento de la artrosis son aliviar el dolor, mejorar la función articular y retrasar la progresión de la enfermedad. Para la elección de la estrategia terapéutica se pueden consultar directrices internacionales⁴, o nacionales⁵. El arsenal terapéutico para la artrosis es amplio y diverso, abarcando desde paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), opioides y fármacos de acción sintomática lenta⁶. Los AINE son los medicamentos más prescritos para el tratamiento de la artrosis en práctica clínica habitual³. Los AINE no selectivos (AINE-ns) son ampliamente utilizados, sin embargo su

uso de asocia con la aparición de eventos gastrointestinales, particularmente en los pacientes con factores de riesgo gastrointestinal (GI)⁷. Estos eventos provocan una gran carga económica al sistema sociosanitario, a la vez que reducen la calidad de vida relacionada con la salud⁸. Por otra parte, los inhibidores selectivos de la Cox-2, también llamados COXIBS, como celecoxib, se desarrollaron con el objetivo de disponer de un tratamiento analgésico y antiinflamatorio eficaz en el tratamiento de la artrosis y artritis reumatoide reduciendo la incidencia de estas complicaciones GI⁹.

Las recientes recomendaciones conjuntas de las sociedades españolas de Reumatología (SER), Cardiología (SEC) y la Asociación Española de Gastroenterología (AEG) SER-SEC-AEG¹⁰, sitúan el uso de celecoxib en los pacientes con riesgo GI intermedio a alto, siempre que no haya riesgo cardiovascular elevado. Por lo tanto, el objetivo de este estudio económico fue desarrollar un análisis coste-efectividad de celecoxib comparado con el uso de AINE-ns en el tratamiento de la artrosis en España en condiciones de práctica

clínica habitual y desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Material y métodos

El análisis se realizó siguiendo las recomendaciones nacionales¹¹ e internacionales¹² para el desarrollo de modelos económicos de intervenciones sanitarias. Se desarrolló un modelo de decisión en Microsoft Excel® 2007, para realizar una evaluación económica retrospectiva en base a los resultados publicados del ensayo GI-Reasons¹³, que con un diseño pragmático, PROBE (del inglés «*prospective, randomized, open-label, blinded endpoint*»), comparaba celecoxib con otros AINE-ns, para el tratamiento de pacientes con artrosis en condiciones de práctica médica habitual. El carácter pragmático del ensayo, no restringía la prescripción del AINE-ns, ni la posibilidad de uso concomitante de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) en ninguna de las dos ramas. Con la misma filosofía se permitieron intercambios de tratamientos entre los diferentes AINE-ns durante los 6 meses de duración del tratamiento farmacológico en el estudio. El presente análisis empleó los datos agregados publicados del ensayo GI-Reasons¹³, en el que un total de 4.035 pacientes fueron aleatorizados al grupo de celecoxib y 4.032 al de AINE-ns, de los que 3.984 y 3.955, recibieron fármaco de forma efectiva, respectivamente. La proporción de IBP concomitante (omeprazol) fue semejante en ambos grupos; 22,4% en el grupo de celecoxib y 23,8% en el de AINE-ns (diferencias no significativas). La duración media efectiva de tratamiento, en días, no fue estadísticamente diferente; 157,49 días frente a 157,42 días, respectivamente. Celecoxib fue administrado a una dosis diaria de 200 mg, en el 100% de los sujetos asignados a este grupo, mientras que en el grupo de AINE-ns, estos incluyeron los siguientes: diclofenaco en el 20% a una dosis media diaria de 124,4 mg, ibuprofeno en el 14,0% a una dosis de 1.453,2 mg, meloxicam en el 42,0% a una dosis de 13,0 mg, nabumetona en el 14,0% a una dosis de 1.089,0 mg y naproxeno en el 21,0% a una dosis de 819,8 mg (algunos pacientes recibieron más de 1 AINE al día).

Para realizar el análisis económico, se construyó un árbol de decisión (fig. 1), en función de la frecuencia y tipo de eventos adversos experimentados por los pacientes incluidos en el ensayo clínico GI-Reasons¹³. El objetivo primario del ensayo GI-Reasons valoraba la incidencia de eventos GI clínicamente relevantes y adjudicados al fármaco en estudio por un comité evaluador externo que desconocía el tipo de tratamiento recibido por el paciente (diseño PROBE). Además de los eventos GI, se recogió información sobre la incidencia de eventos cardiovasculares (CV). En el análisis de coste-efectividad se contemplaron ambos, con la imposibilidad de un paciente con los 2 tipos de eventos, ya que se asumió que la presencia del primer evento conllevó la salida del estudio del paciente. La medida de efectividad se expresó en eventos evitados y en años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados. El análisis coste-efectividad consistió en determinar con la perspectiva del SNS, la relación coste-efectividad incremental (RCEI) en términos de coste por AVAC ganado, y coste por evento evitado, que supuso la administración de celecoxib comparado con el patrón de prescripción de AINE-ns en un horizonte temporal de un año. La

elección del horizonte temporal estuvo determinada por el objetivo del análisis, que pretendía incorporar el decremento en la calidad de vida de pacientes con artrosis, debido a los eventos GI y CV observados en el estudio, aunque la duración del tratamiento se restringiera a la observada en el estudio GI-Reasons. La estimación de la RCEI se realizó aplicando la siguiente fórmula: $RCEI = [\text{coste celecoxib} - \text{coste patrón de AINE-ns}] / [\text{efectividad celecoxib} - \text{efectividad patrón de AINE-ns}]$. Los AVAC ganados se calcularon a partir de los valores de utilidad asociados a cada uno de los eventos adversos, extraídos de la literatura científica (tabla 1)¹⁴⁻²⁴.

La utilidad es un valor numérico que representa la preferencia de los pacientes por un determinado estado de salud, reflejando por tanto la percepción de la calidad de vida de cada situación clínica. El rango de valores de las utilidades se sitúa entre 0 y 1, donde el 0 equivale a la muerte y el 1 a un estado de salud perfecta. En el caso base del análisis se consideró que la afectación de la calidad de vida (decremento) por el evento adverso se prolongaba desde la aparición del evento hasta el final de los 12 meses del análisis, asumiendo que el evento adverso se producía a la mitad del periodo de 6 meses de tratamiento farmacológico con las terapias evaluadas en el estudio GI-Reasons. Posteriormente se analizó un escenario alternativo considerando que la disminución de la calidad de vida se extendía durante un periodo de 6 meses desde la aparición del evento, recuperándose después el estado basal hasta el final de los 12 meses de análisis.

En línea con la perspectiva elegida, únicamente se computaron los costes directos sanitarios asociados al coste farmacológico de las alternativas terapéuticas, y al coste de manejo de los eventos adversos considerados. Todos los costes incluidos reflejaron valores en euros (€, 2014). El coste farmacológico de las terapias evaluadas se determinó en base al precio de venta al público de menor cuantía en el momento del análisis (PVP-IVA noviembre de 2014), establecido en el nomenclador de facturación proporcionado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad²⁵, considerando la posología y duración promedios observados en el ensayo GI-Reasons¹³. Para celecoxib se aplicó un coste diario de 0,743 €, mientras que los costes respectivos de los AINE fueron: diclofenaco; 0,100 €, ibuprofeno; 0,060 €, meloxicam; 0,110 €, nabumetona; 0,590 € y naproxeno; 0,180 €. Los costes de manejo de cada uno de los eventos GI y CV se obtuvieron de la base de datos de costes sanitarios nacionales eSalud²⁶ (tabla 1), debidamente actualizados en el año 2014. Los costes individuales de cada evento se ponderaron en función de la incidencia observada para disponer de un coste de evento promedio.

Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos con modificaciones de los parámetros asociados a mayor incertidumbre de forma univariante. Entre ellos, los valores de utilidad para anemia leve (0,692) y anemia moderada (0,597), la variación ($\pm 25\%$) del coste de manejo de la anemia, la úlcera sintomática y la revascularización coronaria, la sustitución de meloxicam por naproxeno, por ser este un fármaco de mayor uso en España y recomendado por el consenso de las sociedades españolas SER-SEC-AEG¹⁰, la sustitución parcial (7%) de ibuprofeno por naproxeno, la utilización de un diferente patrón de prescripción de AINE-ns (65,1% ibuprofeno; 24,4% naproxeno; 1,3% meloxicam y 0,5% nabumetona) obtenido de bases de datos de consumo de fármacos en

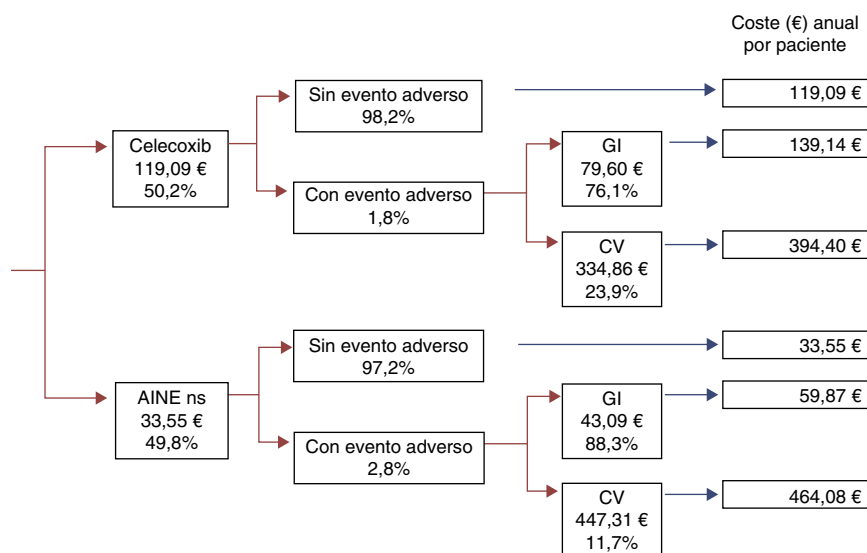


Figura 1 Árbol de decisión con probabilidades de transición (en %) y coste de cada rama. AINE-ns: antiinflamatorio no esteroideo no selectivo; CV: cardiovascular, GI: gastrointestinal.

España (IMS Health) y la ausencia de coste asociado a la muerte. Se realizó también un escenario alternativo incluyendo los eventos abdominales menores (malestar) constituyentes del objetivo secundario del ensayo GI-Reasons, que se observaron en 94 y 138 de los pacientes de las ramas de celecoxib y AINE-ns, respectivamente, pues presentaron diferencias de significación estadística ($p=0,0035$). En este análisis se consideró que el coste de manejo de dichos eventos era equivalente a una visita médica de médico de familia (39€) adicional a las habituales para el seguimiento de pacientes con artrosis. No se computaron los costes del uso de medicación analgésica no protocolizada en el estudio (paracetamol, ácido acetilsalicílico, AINE sin receta, etc.) por no disponer de información relativa a la dosis y tiempo de uso. Además, no hubo diferencias en la frecuencia de uso de estos fármacos en las dos ramas del estudio. Asimismo se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico mediante 10.000 remuestros de una muestra hipotética de pacientes, creada a partir de los datos de incidencia de eventos adversos y valores de utilidades, para obtener 10.000 valores de RCEI que se trasladaron gráficamente a un plano coste efectividad, y su correspondiente curva de aceptabilidad^{11,12}.

Resultados

El coste total fue de 799.101€ para los 3.984 pacientes tratados efectivamente con celecoxib y 620.261€ para los 3.955 pacientes que recibieron AINE-ns, con un coste por paciente durante el estudio de 201€ para celecoxib, de los que el 59% correspondió al coste farmacológico, y de 157€ para los AINE-ns con un 78,6% de dicho coste atribuible al coste de manejo de los eventos GI y CV. En el estudio se comunicaron un total de 71 eventos adversos entre los pacientes tratados con celecoxib y 111 en los pacientes de la rama de AINE-ns (diferencias que alcanzaron la significación estadística; $p=0,0003$), que se tradujeron en 0,9938 y 0,9905 AVAC por paciente, respectivamente

(tabla 2). La relación de los 44€ incrementales y los 0,0033 AVAC adicionales derivó en un valor de RCEI de 13.286€ por AVAC ganado con celecoxib en comparación con AINE-ns. En el análisis posterior considerando que el decremento de la calidad de vida como consecuencia de los eventos adversos se prolongaba únicamente durante 6 meses, recuperándose por tanto a los 9 meses de inicio del estudio, la RCEI se situó en 29.503€ por AVAC ganado con celecoxib vs. AINE-ns. La RCEI en términos de eventos evitados se situó en 4.471€ con celecoxib comparado con AINE-ns.

En el análisis de sensibilidad determinístico (fig. 2) los valores de RCEI oscilaron entre 10.556 y 24.329€/AVAC adicional con celecoxib vs. AINE-ns. El parámetro con mayor influencia en estos resultados fue el valor de utilidad asignado a la anemia leve. La modificación del coste de manejo de la úlcera sintomática y revascularización coronaria no se asoció con variaciones relevantes, pero sí se observó impacto en la RCEI, de $\pm 2.730€$ con la modificación del coste de manejo de la anemia, que se asoció a valores mínimos de 10.556€/AVAC al reducir -25% el coste de anemia. El empleo de un patrón de AINE-ns obtenido de estudios de bases de datos de consumo farmacológico en España, se asoció a incremento de la RCEI de 5.286€. La modificación del resto de los parámetros tuvo menor impacto en los resultados. En la figura 3 se muestra el plano coste-efectividad con los resultados de los 10.000 remuestros realizados en el análisis de sensibilidad probabilístico situados mayoritariamente en el cuadrante I (78,13%), que clasifica a celecoxib como una alternativa más efectiva, aunque con mayor coste, mientras que el 15,12% se situó en el cuadrante II, es decir con mayor ganancia en AVAC a un menor coste (opción dominante). La curva de aceptabilidad coste-efectividad representada en la figura 3, muestra la proporción de los 10.000 puntos del plano que se situarían por debajo de diferentes valores de disponibilidad a pagar. El 81,2% de los puntos se situó por debajo del nivel de 30.000€/AVAC ganado.

Tabla 1 Eventos adversos: frecuencia, coste de manejo y utilidad asociada

Evento adverso	N.º de eventos		Utilidad	Coste (€, 2014)
	Celecoxib	AINE-ns		
<i>Eventos gastrointestinales</i>				
Hemorragia gastroduodenal	0	2	0,800 ¹⁴	2.674
Obstrucción de la salida gástrica	1	0	0,990 ¹⁵	3.059
Obstrucción del tracto de salida gástrico				
Perforación gastroduodenal	1	1	0,750 ¹⁴	17.802
Hemorragia intestino delgado	0	0	0,986 ¹⁶	226
Hemorragia intestino grueso	3	6	0,800 ¹⁴	226
Anemia clínicamente relevante de origen gastrointestinal	4			
Hemorragia gastrointestinal aguda, de etiología desconocida, incluyendo hemorragia intestino delgado	1	3	0,800 ¹⁴	2.674
Anemia clínicamente relevante de probable origen oculto gastrointestinal, incluyendo posible pérdida de sangre				
en intestino delgado	44	75	0,466 ¹⁷	4.264
Úlcera sintomática	0	5	0,870 ¹⁸	6.853
Obstrucción intestino delgado	0	0	0,990 ¹⁵	4.539
<i>Eventos cardiovasculares</i>				
Infarto agudo de miocardio	2	3	0,940 ¹⁹	8.435
Ictus	3	3	0,740 ²¹	10.069
Muerte cardiovascular	3	0	0	252
Angina inestable	2	1	0,939 ¹⁹	2.829
Revascularización coronaria	4	0	0,817 ²²	8.667
Ataque isquémico transitorio	2	2	0,956 ²³	2.527
Trombosis venosa periférica	1	3	0,977 ²⁰	2.550
Insuficiencia cardiaca congestiva	0	1	0,600 ²⁴	4.333
<i>N.º eventos totales</i>	<i>71 (1,8%)</i>	<i>111 (2,8%)^a</i>		

AINE-ns: antiinflamatorios no esteroideos no selectivos.

^a p < 0,001 vs. celecoxib.

Discusión

El estudio GI-Reason¹³ es el único estudio de diseño pragmático que evalúa la seguridad sobre todo el tracto digestivo de celecoxib y diversos AINE-ns de uso en práctica médica habitual, en el que se basó el presente análisis que

constituye la única evaluación económica de los resultados de este ensayo en el entorno español. La realización de la evaluación económica basada en este estudio se justifica no solo por la ausencia de tales evaluaciones económicas, sino también porque desde un punto de vista clínico, el perfil del paciente incluido en el estudio GI-Reasons,

Tabla 2 Resultados del caso base del análisis

	Celecoxib	AINE-ns	Incremental
<i>Coste total/paciente</i>	200,58 €	156,83 €	43,75 €
Coste farmacológico/paciente	119,09 €	33,55 €	85,54 €
Coste eventos GI/paciente	57,45 €	104,22 €	-46,77 €
Coste eventos CV/paciente	24,04 €	19,06 €	4,98 €
<i>AVAC/paciente</i>	0,9938	0,9905	0,0033
RCEI (celecoxib vs. AINE-ns)			13.286 €/AVAC ganado

AINE-ns: antiinflamatorios no esteroideos no selectivos; AVAC: año de vida ajustado por calidad; CV: cardiovascular; GI: gastrointestinal; RCEI: relación coste-efectividad incremental.

Cómo citar este artículo: De Lossada A, et al. Análisis coste-efectividad de celecoxib frente a antiinflamatorios no esteroideos no selectivos en el tratamiento de la artrosis en España: una perspectiva actual. Semergen. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2015.04.008>

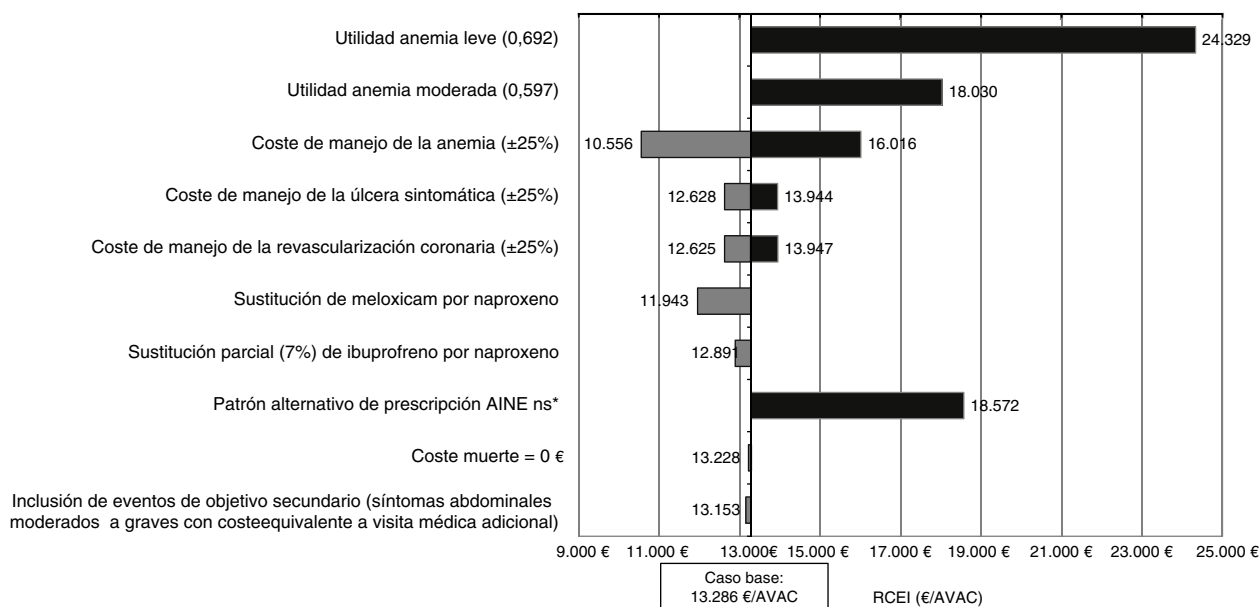


Figura 2 Diagrama de tornado. Resultados del análisis de sensibilidad.
*24,4% diclofenaco; 65,1% ibuprofeno; 1,3% meloxicam; 0,5% nabumetona; 8,6% naproxeno.
Fuente: IMS Health.

aunque excluyó pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, se aproxima a la mayoría de los pacientes que reciben este tratamiento en la práctica clínica diaria, y representa perfectamente el perfil de paciente con artrosis a ser tratado con celecoxib según las recientes recomendaciones de las sociedades SER-SEC-AEG¹⁰, lo que puede ser de ayuda en la toma de decisiones sanitarias. El coste promedio por evento evitado (4.471 €/evento) resultante en el análisis, fue ligeramente superior al potencial coste de manejo ponderado de los eventos considerados (4.300 € aproximadamente). No obstante, la toma de decisiones en salud basada en estos valores exclusivamente, no estaría contemplando los beneficios adicionales en salud aportados por las terapias analizadas, que, sin embargo, sí son tenidos en cuenta cuando en el análisis económico se incorporan los beneficios de salud en términos de menor pérdida de calidad de vida relacionada con la salud con celecoxib que con los AINE-ns, en cuyo caso el coste por unidad de efectividad (AVAC ganado) resultó claramente asumible para nuestro entorno sanitario: 13.286 €/AVAC ganado. La ausencia en España de un umbral oficialmente establecido de disponibilidad a pagar por cada AVAC ganado, dificulta la interpretación de los resultados obtenidos en este análisis. No obstante, si aplicamos el valor umbral de 30.000 €/AVAC adicional, estimado por Sacristán et al.²⁷, usado como referencia en el 66%²⁸ de las evaluaciones económicas realizadas en nuestro entorno desde el año 2003, celecoxib comparado con otros AINE-ns resultaría una estrategia altamente coste-efectiva para el tratamiento de pacientes con artrosis a los precios actuales de estos fármacos. Cabe señalar, que el coste incremental observado en el caso base, y en la mayoría de los escenarios alternativos del análisis de sensibilidad, no solo están por debajo del umbral señalado sino también por debajo del valor actual de la renta anual per cápita española en el año 2012 que fue de 22,772 €²⁹, lo que confirma que

los hallazgos del análisis de sensibilidad fueron robustos, confirmando la relación de coste-efectividad de celecoxib sobre los AINE-ns.

El presente análisis no está exento de posibles limitaciones que considerar a la hora de interpretar los resultados. La primera de ellas radica en el carácter retrospectivo del análisis, que impidió desagregar parte de la información disponible. El diseño PROBE del ensayo original pretende obtener evidencia en condiciones de práctica clínica (vida real), pero la realización del mismo en Estados Unidos, puede dificultar la transferibilidad directa al entorno español, por las potenciales diferencias en los sistemas sanitarios y/o el manejo de la enfermedad y los pacientes, aunque esta limitación se intentó obviar incorporando escenarios que reprodujeran la distribución de uso de los AINE-ns existente en nuestro entorno sanitario. Este diseño PROBE, además, suponía la evaluación de los eventos de forma enmascarada para un comité externo que desconocía el tratamiento del paciente, pero no para el investigador, lo que podría entenderse como una potencial fuente de sesgo en favor de la rama de celecoxib. La edad de la muestra incluida en el ensayo GI-Reasons¹³ fue de 63 ± 6 años, indicando que aproximadamente el 70% de los pacientes fue menor de 70 años, lo que debe considerarse a la hora de extrapolar los resultados obtenidos, a pacientes mayores de 75 años, que son aquellos donde se observa mayor prevalencia de artrosis. Por otra parte, los valores de utilidad, como representativos de la percepción y/o preferencias de los pacientes sobre un determinado estado de salud, están condicionados por las condiciones socio-culturales de la población empleada para su obtención. La ausencia de valores de utilidades específicamente referidos a población española, para cada uno de los eventos adversos incluidos, impidió el objetivo ideal de reflejar de forma patente la situación de la práctica en España. Esta situación conllevó la necesidad de emplear fuentes bibliográficas

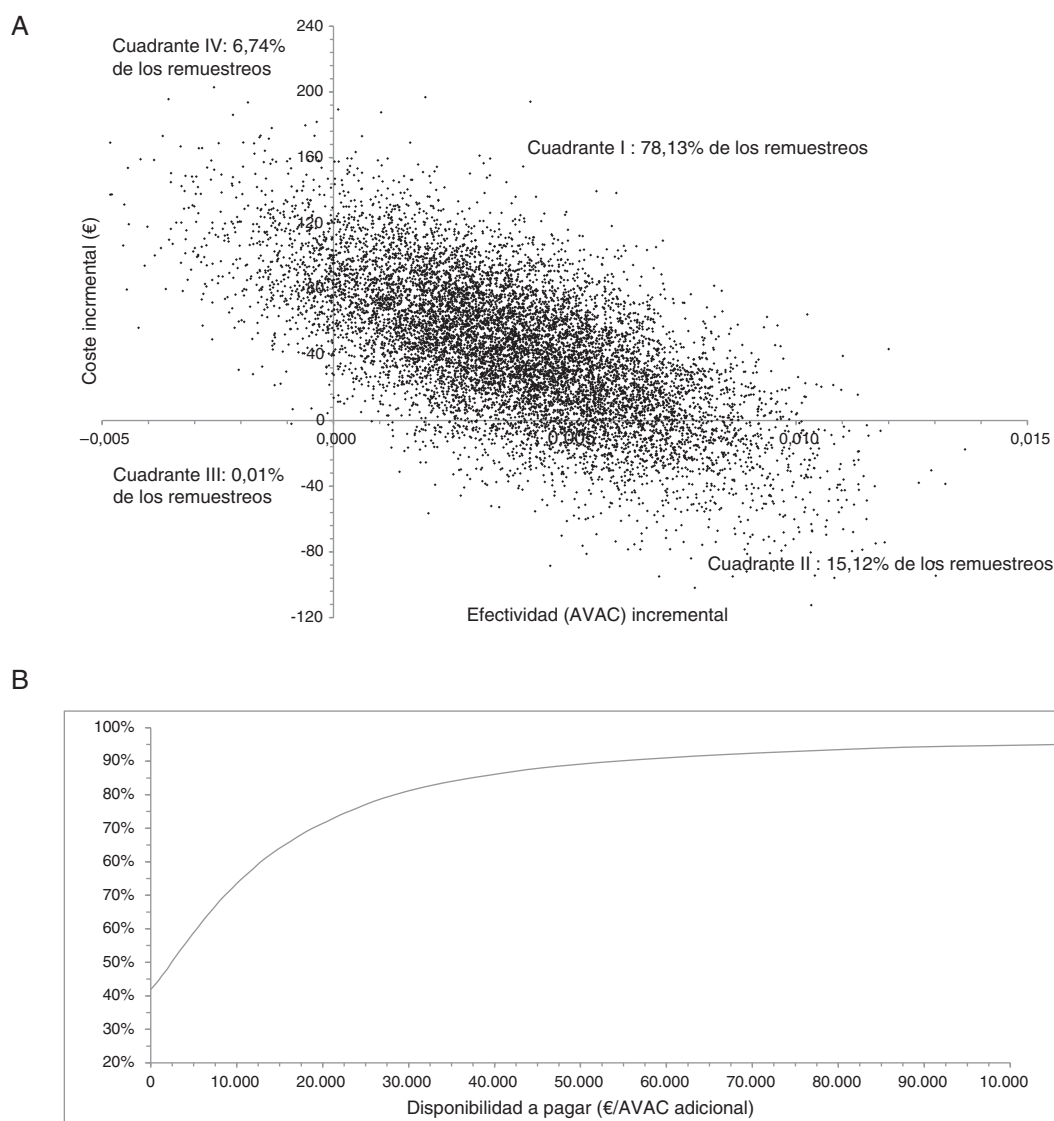


Figura 3 Plano coste-efectividad (gráfico A) y curva de aceptabilidad (gráfico B).

diversas para disponer de datos de utilidades para todos los eventos adversos referidas por tanto a diferentes poblaciones. Algunos autores³⁰ han puesto de manifiesto que los resultados del cuestionario EQ-5D entre poblaciones de 6 de los principales países europeos (Alemania, España, Finlandia, Holanda, Suecia y Reino Unido) pueden describirse con un modelo común, y dado que una elevada proporción de las fuentes de utilidades proporcionaban datos de población en Reino Unido, cabe deducir que el empleo de utilidades de poblaciones diferentes a la española no ha supuesto un sesgo importante en el análisis. En cualquier caso, en los análisis de sensibilidad se modificaron los valores de las utilidades de los eventos adversos más relevantes (anemia) para observar su potencial influencia en los resultados. Otra posible limitación hace referencia a la perspectiva elegida, que no contempla la inclusión de costes indirectos, –aquellos relacionados con el absentismo laboral–, que serían interesantes para una perspectiva social^{11,12}. Esto supone una posición conservadora, dado que la incorporación de este concepto podría estar infraestimando el valor real de celecoxib, por

el hecho de estar asociado a menor frecuencia de eventos GI y por tanto a menor número de bajas laborales. Por otra parte, el patrón de prescripción de los diferentes fármacos en la rama de AINE-ns puede no reflejar la situación en nuestro país, con un empleo residual de meloxicam, lejano del 42% observado en el estudio GI-Reasons¹³. Considerando que el perfil farmacológico y farmacocinético de meloxicam se asemeja más al atribuible a inhibidores de la Cox-2 (como celecoxib) que de Cox-1³¹, mientras que el resto de AINE actúa indistintamente sobre ambas enzimas, los resultados del análisis podrían estar infraestimando la diferencia incremental de los beneficios clínicos entre la rama de celecoxib y la de AINE-ns, en términos, de eventos GI, menos característicos en los inhibidores de Cox-1. La proporción de uso concomitante de IBP (22-24%) tampoco resulta representativa de la práctica clínica en España. En una simulación del presente análisis (resultados detallados no mostrados) con los datos de incidencia de eventos GI y CV observados en el estudio CONDOR³², que comparaba celecoxib vs. diclofenaco + omeprazol, celecoxib, a su precio actual y dosis

de práctica clínica habitual, resultaría una estrategia dominante (más efectiva y con menor coste) que diclofenaco.

A pesar de que las limitaciones enumeradas supongan una barrera para asegurar la rotundidad y generalización de los resultados y exijan una interpretación cautelosa de los mismos, sí pueden entenderse como orientativos de las posibles diferencias en costes y calidad de vida entre los fármacos disponibles en España para el tratamiento de pacientes con artrosis. La comparación con otras evaluaciones económicas, incluso para el mismo sistema sanitario, resulta complicada por las diferentes metodologías empleadas y los años de referencia de los costes entre otros. Cabe mencionar la existencia en la literatura de análisis coste-efectividad que coinciden en identificar a celecoxib como una opción coste-efectiva en comparación con otros AINE clásicos, con valores de RCEI que oscilan en 8.017€ por AVG (€, 2001)³³. La reciente adaptación al sistema sanitario sueco del modelo desarrollado en 2008 por el National Institute for Care Excellence en su evaluación de fármacos para la artrosis, concluyó que celecoxib+IBP resulta una alternativa coste-efectiva en comparación con diclofenaco+IBP³⁴. Según los resultados mostrados, los pacientes tratados con celecoxib, tienen mayor efectividad en términos de calidad de vida, con mayor ganancia de AVAC y con un coste adicional racional y moderado.

En conclusión, y a pesar de las limitaciones mencionadas, el presente análisis sugiere que, en más del 80% de los casos, celecoxib comparado con AINE-ns, puede resultar en una estrategia coste-efectiva para el tratamiento de la artrosis en condiciones de práctica clínica habitual en España.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

PORIB declara haber recibido financiación no condicionada de Pfizer, para el desarrollo del presente manuscrito.

Conflicto de intereses

ADL es alumno del Máster en Evaluación Sanitaria y Acceso al Mercado (Farmacoeconomía) de la Universidad Carlos III de Getaf (Madrid). JR es empleado de Pfizer. IO es empleada de Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), una consultora especializada en evaluación económica de intervenciones sanitarias. ADL, JR, AO y SG participaron en el desarrollo y/o validación del modelo económico y en la elaboración y revisión del manuscrito. ADL, AO y SG no han

recibido retribución alguna por su participación en este trabajo.

Bibliografía

1. Mas X. Definición, etiopatogenia, clasificación y formas de presentación. *Aten Primaria*. 2014;46 Supl 1:3-10.
2. Perez Martin A. Clínica. Localizaciones: rodilla, cadera, manos, columna, otras localizaciones. *Aten Primaria*. 2014;46 Supl 1:11-7.
3. Kingsbury SR, Gross HJ, Isherwood G, Conaghan PG. Osteoarthritis in Europe: impact on health status, work productivity and use of pharmacotherapies in five European countries. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:937-47.
4. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:476-99.
5. Alonso A, Ballina FJ, Batlle E, Benito P, Blanco FJ, Caracuel MA, et al. Primer documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento farmacológico de la artrosis de rodilla. *Reumatol Clin*. 2005;1:38-48.
6. Vargas Negrín F, Medina Abellán MD, Hermosa Hernán JC, de Felipe Medina R. Tratamiento del paciente con artrosis. *Aten Primaria*. 2014;46 Supl 1:39-61.
7. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology*. 2001;120:594-606.
8. Moore RA. The hidden costs of arthritis treatment and the cost of new therapy-the burden of non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Rheumatology*. 2002;41(Suppl 1):7-15.
9. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet*. 1999;353:307-14.
10. Lanás A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquivias G, Perez-Aísa A, et al. Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos: documento de consenso elaborado por expertos nominados por 3 sociedades científicas (SER-SEC-AEG). *Reumatol Clin*. 2014;10:68-84.
11. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. 2010;24:154-70.
12. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Modeling good research practices-overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. *Value Health*. 2012;15:796-803.
13. Cryer B, Li C, Simon LS, Singh G, Stillman MJ, Berger MF. GI-REASONS: a novel 6-month, prospective, randomized, open-label, blinded endpoint (PROBE) trial. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:392-400.
14. Gerson L, Kamal A. Cost-effectiveness analysis of management strategies for obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2008;68:920-36.
15. Groeneveld PW, Lieu TA, Fendrick AM, Hurley LB, Ackerson LM, Levin TR, et al. Quality of life measurement clarifies the cost-effectiveness of Helicobacter pylori eradication in peptic ulcer disease and uninvestigated dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:338-47.
16. Sakai M, Shimbo T, Takahashi Y. Cost-effectiveness analysis of screening for iron-deficiency anemia in middle-aged women in Japan. En: ISPOR 3. rd Asia-Pacific conference. 2008.
17. Borg S, Glenngård AH, Osterborg A, Persson U. The cost-effectiveness of treatment with erythropoietin compared to red blood cell transfusions for patients with chemotherapy

- induced anaemia: a Markov model. *Acta Oncol.* 2008;47:1009–17.
18. Loyd M, Rublee D, Jacobs P. An economic model of long-term use of celecoxib in patients with osteoarthritis. *BMC Gastroenterol.* 2007;7:25.
 19. Goodacre S, Calvert N. Cost effectiveness of diagnostic strategies for patients with acute, undifferentiated chest pain. *Emerg Med J.* 2003;20:429–33.
 20. Goodacre S, Stevenson M, Wailoo A, Sampson F, Sutton AJ, Thomas S. How should we diagnose suspected deep-vein thrombosis. *QJM.* 2006;99:377–88.
 21. Tengs TO, Yu M, Luistro E. Health-related quality of life after stroke a comprehensive review. *Stroke.* 2001;32:964–72.
 22. Fearon WF, Shilane D, Pijls NH, Boothroyd DB, Tonino PA, Barbato E, et al., Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation 2 (FAME 2) Investigators, AT Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease and abnormal fractional flow reserve. *Circulation.* 2013;128:1335–40.
 23. Buskens E, Nederkoorn PJ, Buijs-van der Woude T, Mali WP, Kappelle LJ, Eikelboom BC, et al. Imaging of carotid arteries in symptomatic patients: cost-effectiveness of diagnostic strategies. *Radiology.* 2004;233:101–12.
 24. Cui Y, Doupe M, Katz A, Nyhof P, Forget EL. Economic evaluation of manitoba health lines in the management of congestive heart failure. *Health Policy.* 2013;9:36–50.
 25. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Nomenclátor de Facturación [consultado 10 Jun 2014]. Disponible en: URL: www.msssi.es
 26. Oblikue Consulting Base de datos de costes sanitarios. eSalud. [consultado 10 Jun 2014]. Disponible en: URL: www.oblikue.com
 27. Sacristán JA, Oliva J, del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España. *Gac Sanit.* 2012;16:334–43.
 28. Rodríguez Barrios JM, Pérez Alcántara F, Crespo Palomo C, González García P, Antón de las Heras E, Brosa Riestra M. The use of cost per life year gained as a measurement of cost-effectiveness in Spain: a systematic review of recent publications. *Eur J Health Econ.* 2012;13:723–40.
 29. Instituto Nacional de Estadística [consultado 10 Jun 2014]. Disponible en: URL: www.ine.es
 30. Greiner W, Weijnen T, Nieuwenhuizen M, Oppe S, Badia X, Busschbach J, et al. A single European currency for EQ-5D health states. Results from a six-country study. *Eur J Health Econ.* 2003;4:222–31.
 31. Fleischmann R, Iqbal I, Slobodin G. Meloxicam. *Expert Opin Pharmacother.* 2002;3:1501–12.
 32. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoidarthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet.* 2010;376:173–9.
 33. Moreno A, Vargas E, Soto J, Rejas J. Análisis coste efectividad del empleo de celecoxib en el tratamiento de la artrosis. *Gac Sanit.* 2003;17:27–36.
 34. Brereton N, Pennington B, Ekelund M, Akehurst R. A cost-effectiveness analysis of celecoxib compared with diclofenac in the treatment of pain in osteoarthritis (OA) within the Swedish health system using an adaptation of the NICE OA model. *J Med Econ.* 2014:1–8.