



Original

Artículo español

Análisis y evaluación del coste del tratamiento anti-TNF α en artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. Dosis individualizadas frente a comercializadas.

Analysis and evaluation of the cost of the treatment anti-TNF α in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Individualised front marketed dose.

Félix Gómez-De Rueda¹, Laura Robles-Rodríguez⁴, M^a Eugenia Tena-Sempere², Ana María López-López¹, Fernando Zafra-López³, Inmaculada Elósegui Horno¹, José María Jover-Casas³, M^a José Rodríguez-Sanz⁴, Florentina Horno-Ureña¹

¹UGC Farmacia Hospitalaria, Complejo Hospitalario de Jaén. Avda. Ejército Español, 10. CP: 23007, Jaén, España.

²UGC Oftalmología, H.S.J.D Aljarafe, Bormujos, Sevilla, España.

³Subdirección médica, Complejo Hospitalario de Jaén. España.

⁴Subdirección de enfermería, Complejo Hospitalario de Jaén. España.

Resumen

Objetivo: Evaluar el coste de las diferentes terapias biológicas mediante el análisis de los costes anuales reales y teóricos en la práctica clínica habitual.

Materiales y Método: Estudio observacional retrospectivo en pacientes con artritis reumatoide (AR) o espondilitis anquilosante (EA) que iniciaron tratamiento con alguno de los anti-TNF- α disponibles entre Mayo de 2013 y Septiembre de 2015. Se analizó el coste medio anual por paciente en función del tratamiento y patología.

Resultados: Se analizaron 94 registros farmacéuticos de pacientes con enfermedad reumatológica diagnosticada [49 (52.1%) AR y 45 (47.9%) EA]. Tratamiento recibidos durante el periodo de estudio: pacientes con AR (49,0% adalimumab, 44,9% etanercept, 6,1% infliximab); pacientes con EA (44.4% adalimumab, 37.8% etanercept, 17,8% infliximab).

El coste medio anual por paciente fue de 12.009,3 €. No se observaron diferencias en el coste anual entre los diferentes tratamientos para la AR [11.977,8 € adalimumab, 11.015,2 € etanercept, 10.717,8 € infliximab; $p > 0,05$], mientras que en el caso de la EA etanercept resultó ser el tratamiento de menor coste [12.231,49 € adalimumab, 12.088,2 € etanercept, 14.598,7 € infliximab; $p < 0,05$].

Conclusiones:

La elección de etanercept parece contribuir a un menor gasto farmacéutico en nuestro entorno. Sería necesaria una optimización en el manejo terapéutico de nuestros pacientes para lograr un mejor ajuste de dosis que permitiese optimizar el gasto farmacéutico.

Palabras clave

Adalimumab; etanercept; infliximab; anti-TNF α ; coste

Abstract

Objective: to assess the cost of different biological therapies through the analysis of the theoretical and actual annual costs in routine clinical practice.

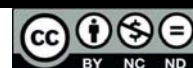
Materials and method: retrospective observational study in patients with rheumatoid arthritis (RA) or spondylitis (AS) who initiated treatment with any of the available anti-TNF- α may of 2013 to September 2015. The average annual cost per patient depending on the treatment and pathology analyzed.

Results: 94 pharmaceutical records of patients with rheumatologic disease diagnosed were analyzed [49 (52.1%)] AR and 45 (47.9%) EA]. Treatment received during the period of study: patients with RA (49.0% adalimumab, 44.9% etanercept, 6.1% infliximab); patients with AD (44.4% adalimumab, 37.8% etanercept, 17.8% infliximab).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: felix.gomez.sspa@juntadeandalucia.es (Félix Gómez-De Rueda).

Recibido el 18 de octubre de 2016; aceptado el 12 de enero de 2017.



The average annual cost per patient was €12.009,3. There were no differences in annual costs among the different treatments for RA [(11.977,8 € adalimumab, 11.015,2 € etanercept, 10.717,8 € infliximab; $p>0,05$), while in the case of the EA etanercept turned out to be the lowest cost treatment [(12.231,49 € adalimumab, 12.088,2 € etanercept, 14.598,7 € infliximab; $p<0,05$).]

Conclusions: the choice of etanercept appears to contribute to lower pharmaceutical spending in our environment. Would be necessary an optimization in the management of our patients to achieve a better adjustment of doses that allowed optimize the expenditure pharmaceutical

KEYWORDS

Adalimumab; etanercept; infliximab; anti-TNF α ; cost.

Glosario de abreviaturas

TNF- α : factor de necrosis tumoral tipo alfa

AR: artritis reumatoide

AP: artritis psoriásica

EA: espondilitis anquilosante

CAL: comisión asesora local

CAP: coste anual por paciente

RD: Real decreto

DAH: Diraya Atención Hospitalaria

PVL: precio venta laboratorio

Introducción

La artritis reumatoide (AR) y la espondilitis anquilosante (EA) son dos de las artropatías crónicas inflamatorias más comunes en nuestro entorno, pudiendo afectar entre el 1% y el 3% de la población¹. Dichas patologías ocasionan daño articular, deformidad e incapacidad funcional^{2,3}, lo que a menudo supone un gran impacto negativo en la calidad de vida del paciente y un aumento de la morbimortalidad^{4,5}.

Estas manifestaciones durante el transcurso de la enfermedad, exigen la utilización de fármacos –en ocasiones terapias combinadas- dirigidos a paliar no solo la acentuación del dolor, sino la incapacidad física derivada de la evolución clínica de la enfermedad.

En los últimos años, la reumatología ha experimentado la incorporación de novedosas terapias capaces de abordar el dolor a distintos niveles, como es el caso de los fármacos “anti-TNF- α ” (del inglés *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α) o Factor de Necrosis Tumoral tipo alfa). Esta molécula, es una proteína del grupo de las citocinas, liberadas por las células del sistema inmunitario que interviene en la inflamación (actividad proinflamatoria), la apoptosis y la destrucción articular secundarias a la artritis reumatoide, así como en otras patologías tanto reumatológicas como de otra causa²¹.

Los medicamentos inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral tipo alfa o anti-TNF- α , son medicamentos biológicos utilizados en el tratamiento de procesos inflamatorios crónicos. Este tipo de fármacos, están compuestos por proteínas de gran tamaño obtenidas en su mayor parte, mediante técnicas de DNA recombinante (rDNA) o por anticuerpos monoclonales¹⁸. Estos medicamentos se diferencian de los obtenidos por síntesis química básicamente en dos aspectos: el enfoque más específico de su desarrollo y la complejidad a la hora de obtenerlos. Así, el desarrollo de estos medicamentos se basa en identificar en primer lugar los mecanismos biológicos de la enfermedad y sus componentes bioquímicos (por ejemplo, receptores celulares, inmunoglobulinas o proteínas específicas) y en desarrollar después moléculas que tengan como objetivo esos componentes. Además se obtienen en sistemas «vivos» (bacterias, levaduras, células de mamíferos) por lo que su producción, purificación y evaluación son mucho más complejas que las de los medicamentos obtenidos por síntesis química^{19,20}.

Estos fármacos, obviamente se formulan en presentaciones comerciales dirigidas a una población diana, sin embargo son muchos los pacientes que transcurrido un tiempo, son capaces de mantener la estabilidad terapéutica con dosis inferiores a las comercializadas.

Dada esta situación, el desarrollo de estrategias de contención del gasto, fundamentadas en la garantía de una adecuada evaluación y selección de tratamientos, son considerados cada vez más, objetivos de vital importancia en el ámbito asistencial⁶.

Este es el caso de algunas de las actuales terapias biológicas, las cuales suponen un avance crucial para el abordaje de las artropatías, logrando un mejor control de la enfermedad y en consecuencia, una mejora de la capacidad funcional y de calidad de vida de los pacientes^{7,8}.

Estudios farmacocinéticos de los inhibidores del “Factor de Necrosis Tumoral- α ” -del inglés *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α)- han demostrado la existencia de significativas variabilidades interindividuales^{1,9,10} en la respuesta a los mismos.

En la práctica clínica diaria, las particularidades fisiopatológicas de los pacientes y la respuesta a determinados fármacos, pueden llegar a requerir modificaciones en la dosificación que originan desviaciones sustanciales de coste¹¹.

En base a esta situación, es razonable tratar de identificar la dosis mínima eficaz capaz de proporcionar un adecuado control de la enfermedad una vez que la actividad inflamatoria se haya resuelto¹.

Sin desdeñar uno de los axiomas de la Atención Sanitaria, en cuanto a equidad se refiere, los Servicios de Salud están obligados a garantizar una igualdad de acceso al coste más efectivo posible, pudiendo evitar así situaciones

paradójicas de coste oportunidad *-valor de la mejor opción no realizada-* ya que dadas las actuales presentaciones comerciales, podríamos encontrarnos ante la situación de estar tratando a pacientes terapéuticamente estables con más dosis de la actualmente necesaria para su tratamiento habitual¹.

El objetivo principal de este estudio, es por tanto, evaluar el coste/tratamiento de algunas de las terapias biológicas más usadas en nuestro entorno, además de evaluar la diferencia existente entre la dosis recibida y la teórica a recibir, así como el patrón de uso de las diferentes terapias biológicas más utilizadas.

Método

Estudio retrospectivo y observacional de 28 meses de duración, donde se incluyeron pacientes mayores de edad diagnosticados de AR o EA que según la *Comisión Asesora Local (CAL)*, cumplieran criterios para iniciar tratamiento con fármacos anti-TNF- α .

El protocolo de inclusión en terapias biológicas de nuestro centro incluye: a) Historia clínica meticulosa (anamnesis dirigida a descartar infecciones subyacentes [tuberculosis, hepatitis B y C y VIH], patología previa o actual que comporte riesgo para este tipo de terapias o cualquier dato que condicione el tipo de tratamiento, b) exploración física completa, c) exploraciones complementarias incluyendo hemograma, bioquímica, VSG, PCR y AGA, autoanticuerpos (ANA, ENA, ACA y anti-DNA), radiología de tórax y articulaciones, además de Mantoux y Booster, d) valoración de actividad basal y consentimiento informado detallando beneficios y riesgos del tratamiento.

Para reproducir el modelo, se recogieron datos registrados de pacientes que habían iniciado tratamiento biológico con *etanercept*, *adalimumab* o *infliximab*, consultando para ello las aplicaciones corporativas del *Servicio Andaluz de Salud -DAH® (Diraya Atención Hospitalaria)* y *Athos® (Prescripción Electrónica Asistida)*. El periodo de estudio comprendió desde Mayo de 2013 a Septiembre de 2015, ambos inclusive.

Para ello, se llevó a cabo una revisión de las historias clínicas de todos los pacientes que, según criterios de inclusión (*mayores de edad, diagnóstico positivo y confirmado de AR o EA, no haber sido tratado previo al inicio del estudio, no presentar otra enfermedad en el momento del reclutamiento y no estar en tratamiento de infección activa*), cumplieran los requisitos para inicio de tratamiento con anti-TNF- α , recogiendo duración y coste de los tratamientos que recibió cada paciente desde el inicio del periodo de estudio.

Igualmente, los datos registrados fueron: *estado basal, dosis teóricas, dosis recibidas, duración del tratamiento y coste anual por paciente (C.A.P)*, el cual fue estimado mediante la expresión:

$$C.A.P = N^{\circ} \text{ total de dosis recibidas} \times \text{coste de la unidad/años de tratamiento activo}$$

Los costes farmacológicos se calcularon en función del *PVL (Precio Venta de Laboratorio)*, considerando ya la deducción del Real Decreto 8/2010 (7,5%) y el IVA (4%) y teniendo en cuenta las posologías de uso en el hospital (**Tabla 1**).

Tabla 1. Costes unitarios y pauta de tratamiento teórico.				
Fármaco	Unidad Tratamiento	Coste PVL+IVA 7.5% RD	Posología AR	Posología EA
Adalimumab	1 vial/50mg	494,61 €	40mg/2 semanas	40mg/2 semanas
Etanercept	1 vial/50mg	227,81 €	50 mg/semana	50 mg/semana
Infliximab	1 mg	5,16 €	3 mg/kg/8 semanas	5 mg/kg/8 semanas

AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; RD: Real Decreto 8/2010

Análisis estadístico

El análisis estadístico incluyó la descripción de todas las variables mediante estadísticos de tendencia central y dispersión para las variables continuas, además de frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas. Para determinar la significación estadística de variables continuas se utilizó la *"t de Student"* y la *"U de Mann-Withney"*, mientras que en las variables categóricas, se utilizó *Chi-Cuadrado (χ^2) de Pearson* o *test exacto de Fisher*. Las pruebas estadísticas se realizaron con un nivel de confianza del 95%.

Para el cálculo y análisis de datos se utilizó el paquete estadístico SPSS, versión 17.0.

Resultados

Se analizaron un total de 94 registros farmacéuticos de pacientes, de los cuales 49 (52.1%) fueron diagnosticados de AR y 45 (47.9%) de EA.

La **tabla 2** muestra las características clínicas de los pacientes en el momento de iniciar el primer tratamiento biológico.

Tabla 2. Características clínicas basales de los pacientes.

	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Total	*p
Artritis Reumatoide	28	20	1	49	
FRIGM (UI/ml) positivo, n (%)	14 (50)	12 (60)	1 (100)	27 (55,1)	0,488
VSG (mm/h), media (DE)	31,9 (26,0)	31,5 (20,5)	15,0 (-)	31,3 (23,4)	0,789
PCR (mg/dl), media (DE)	7,8 (9,4)	8,3 (8,3)	7, 0 (-)	8,0 (8,7)	0,983
HAQ, media (DE)	1,3 (0,6)	1,3 (0,5)	1,3 (-)	0,5 (1,3)	0,923
Espondilitis anquilosante	19	17	9	45	
HLAB27 positivo, n (%)	15 (78,9)	15 (88,2)	4 (44,4)	34 (75,5)	0,058
VSG (mm/h), media (DE)	28,8 (26,5)	22,5 (15,5)	12,5 (7,8)	23,5 (20,6)	0,014
ASQoL, media (DE)	8,1 (4,6)	7,2 (3,6)	9,7 (4,1)	8,0 (4,1)	0,209
PCR (mg/L), media (DE)	5,1 (5,0)	8,4 (8,4)	10,5 (7,11)	7,3 (7,0)	0,429
BASDAI	6,0 (1,9)	7,3 (1,3)	7,7 (1,1)	6,3 (1,7)	0,033

*Valor de p entre grupos de tratamiento

FRIGM: Factor reumatoide (Valor norma: 10 – 15 UI/mL); **VSG:** velocidad de sedimentación globular (Valor normal: 0- 10 mm/h); **PCR:** proteína C reactiva (Valor normal: 0 – 5 mg/L); **HAQ:** Health Assessment Questionnaire for Rheumatoid Arthritis; **HLAB27:** antígeno leucocitario humano B27 (Valor normal: < 50% negativo); **ASQoL:** The Ankylosing Spondylitis Quality of Life; **BASDAI:** Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

Analíticamente casi todos los pacientes resultaron ser muy similares en cuanto a las variables analizadas, a excepción del grupo de EA en tratamiento con adalimumab, que evidenció valores en la VSG (velocidad de sedimentación globular) superiores a los otros grupos ($p < 0,05$).

De forma similar, lo mismo ocurrió con la variable *BASDAI*, que fue inferior en el caso de adalimumab ($p = 0,033$).

De los 94 casos estudiados, el 50% (47 pacientes) recibieron tratamiento con adalimumab, el 39,4% (37 pacientes) etanercept y el 10,6% (10 pacientes) infliximab.

De la misma manera y dada la distribución por patología, en AR 29 pacientes (56,9%) recibieron adalimumab, 21 de ellos (41,2%) etanercept y 1 (1,9%) infliximab.

Para EA, la distribución obtenida fue 18 pacientes (41,8%) en tratamiento con adalimumab, 16 (37,2%) con etanercept y 9 (21%) con infliximab.

Los pacientes con AR estuvieron en tratamiento con anti TNF- α una media de 19,06 meses (rango 17,1 a 22) sin que fueran observadas diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes tratamientos (adalimumab 22 meses, etanercept 17,1 e infliximab 18,1 meses; $p > 0,05$), mientras que en el caso de los pacientes con EA, el tiempo medio de tratamiento fue de 24,2 meses (adalimumab 27,9 meses, etanercept 10,5 meses e infliximab 34,1 meses, $p < 0,05$), siendo etanercept el tratamiento empleado durante un menor periodo de tiempo. De la misma manera y dada la distribución por patología, en AR 29 pacientes (56,9%) recibieron adalimumab, 21 de ellos (41,2%) etanercept y 1 (1,9%) infliximab.

Para EA, la distribución obtenida fue 18 pacientes (41,8%) en tratamiento con adalimumab, 16 (37,2%) con etanercept y 9 (21%) con infliximab.

Los pacientes con AR estuvieron en tratamiento con anti TNF- α una media de 19,06 meses (rango 17,1 a 22) sin que fueran observadas diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes tratamientos (adalimumab 22 meses, etanercept 17,1 e infliximab 18,1 meses; $p > 0,05$), mientras que en el caso de los pacientes con EA, el tiempo medio de tratamiento fue de 24,2 meses (adalimumab 27,9 meses, etanercept 10,5 meses e infliximab 34,1 meses, $p < 0,05$), siendo etanercept el tratamiento empleado durante un menor periodo de tiempo.

Con independencia del diagnóstico, el coste medio del tratamiento por paciente fue de 12.009,3 (\pm 2.402,1) euros/año, siendo menor entre aquellos pacientes que recibieron etanercept 11.482,95 (\pm 2.370,41 euros/año ($p < 0,05$)).

Sin embargo, al analizar los costes según patología, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes tratamientos en el caso de la AR, siendo el coste medio por paciente de 11.468,4 (\pm 2.433) euros/año.

Para EA, el tratamiento con etanercept fue significativamente de menor coste respecto a adalimumab o infliximab 12.088,2 (\pm 1.245,5) euros/año ($p < 0,05$) (**Tabla 3**).

Tabla 3. Coste anual por paciente					
	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Total	*p
Artritis Reumatoide	28	20	1	49	
Coste medio (€/año/paciente)/(DE)	11.977,8/ (±2.017,5)	11.015,2/ (±2.908,5)	10.717,8/ (±484,7)	11.468,4/ (±2.433)	>0.05
Espondilitis anquilosante	19	17	9	45	
Coste medio (€/año/paciente)/(DE)	12.231,49/ (±1.928,4)	12.088,2/ (±1.245,5)	14.598,7/ (±3.543,9)	12.598,2/ (±2.248,8)	<0.05
Coste total	47	37	10	94	
Coste medio (€/año/paciente)/(DE)	12.093,11/ (±1.958,74)	11.482,95/ (±2.370,41)	13.540,36/ (±3.482,1)	12.009,3/ (±2.402,1)	<0.05

*Valor de p entre grupos de tratamiento

En cuanto al valor medio de la dosis recibida respecto a la teórica comercial, no se observaron diferencias clínicamente significativas en función de los diferentes tratamientos y patologías (Tabla 4).

Tabla 4. Porcentaje de dosis recibida respecto de la teórica					
	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Total	*p
Artritis Reumatoide	24	22	3	49	
Media (%), (DE)	92,8 (15,5)	92,7 (24,4)	120,8 (28,5)	94,5 (21,4)	>0.05
Espondilitis anquilosante	20	17	8	45	
Media (%), (DE)	94,8 (14,9)	101,7 (10,4)	94,5 (11,8)	97,4 (13,0)	>0.05
Coste total	44	39	11	94	
Media (%), (DE)	93,7 (15,1)	96,6 (19,9)	101,7 (20,2)	95,9 (17,8)	>0.05

*Valor de p entre grupos de tratamiento

Discusión

Este trabajo muestra de manera descriptiva, el coste anual por paciente de los principales tratamientos biológicos empleados en dos de las más frecuentes enfermedades reumáticas, siendo además, de los pocos estudios que ha comparado de forma directa, distintos anti-TNF- α ¹².

Por otro lado, un reciente meta-análisis¹² en el que se comparó la eficacia y seguridad de los principales anti-TNF- α , no logró concluir datos acerca de la mayor eficacia de ninguno de ellos respecto al resto, aunque sí llegó a sugerir, un perfil de seguridad más adecuado para etanercept.

Dada la ausencia de datos capaz de demostrar la superioridad de alguno de los anti-TNF comercializados respecto a sus competidores, es necesario llevar a cabo una adecuada evaluación y selección del medicamento, en función del impacto económico que supone. Por esta razón, son varios, los estudios de ámbito nacional que han evaluado comparativamente la repercusión económica que los diferentes anti-TNF suponen al sistema sanitario^{6, 13-17}, habiéndose llevado a cabo la mayoría de ellos, en AR.

Los datos del presente estudio, muestran en conjunto, una significación estadística en el coste asociado a los tratamientos anti-TNF, siendo etanercept el de menor repercusión.

Recientemente, Gómez D et al. (2014) llevaron a cabo un estudio retrospectivo en 462 pacientes, cuyo objetivo principal fue evaluar los patrones de utilización de las terapias biológicas más prevalentes y calcular su coste en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias (AR, EA y Artritis Psoriásica)¹⁴. Sin embargo, sus hallazgos evidenciaron un coste medio anual por paciente, similar al observado en nuestro estudio (11.957,96€ frente a 12.009,3€), resultando ser etanercept en su caso el tratamiento más asequible (10.172,64€), seguido de infliximab (12.283,53€) y finalmente por adalimumab (13.073,19€); (p<0.001)¹⁴.

Nuestro trabajo, organizado por patologías, ha logrado evidenciar las significativas diferencias entre el coste asociado a los diferentes tratamientos, donde etanercept resultó ser el tratamiento más eficiente (11.482,95€) comparativamente con adalimumab (12.093,11€) e infliximab (13.540,36€); (p<0.05).

De igual forma, estos resultados, se encuentran en consonancia con lo publicado por Escudero-Vilaplana et al.¹⁷(2015) en estudios realizados también en EA (comparación de medias), si bien no coinciden de manera precisa en la cuantía de los mismos: etanercept (10.516€), adalimumab (11.934€), e infliximab (14.235€) (p < 0.05).

Sin embargo, nuestros resultados -en contra de lo publicado por Gómez et al¹⁴ (2014) y por Ramírez-Herraiz et al¹⁶ (2013)-, no mostraron diferencias económicas significativas entre las diversas opciones de tratamiento, como ocurrió en el grupo de AR (11.977,80€ adalimumab, 11.015,20€ etanercept y 10.717,80€ infliximab, p>0,05) y sí en el grupo de EA (12.231,49€ adalimumab, 12088,20€ etanercept y 14.598,7€ infliximab) Además los costes de etanercept son superiores a los descritos en la bibliografía^{14, 16}.

Ramírez et al¹⁶ (2013) publicaron un coste anual medio significativamente mayor: adalimumab (11.962,58€), etanercept (9.594.73€) e infliximab (10.094.53€) (p<0.05) al igual que ocurrió con Gómez et al¹⁴(2014), cuyos datos de coste oscilaron entre 13.281,83€ para adalimumab, 10.135,36€ para etanercept y 11.136,59€ en el caso de infliximab; (p < 0.001).

En contra de otros datos publicados^{11,14,15} y a la vista de estas cifras, nuestros datos no mostraron diferencias significativas de acuerdo a los anti-TNF usados, en cuanto al porcentaje de dosis recibida/dosis teórica se refiere, lo que permitiría relacionar una mejora contributiva en el gasto farmacéutico.

En cuanto a la no significación de los datos obtenidos, es importante destacar que, en el análisis del porcentaje de dosis recibida respecto a la teórica, ninguno de los tres fármacos biológicos estudiados (etanercept, infliximab y adalimumab), mostraron significación estadística ni en el cuadro clínico (AR y EA) ni en el coste total ($p>0,05$).

De la misma manera, tampoco se evidenció significación por coste anual por paciente en el grupo de AR, para cualquiera de los fármacos ($p>0,05$).

Finalmente y como limitación a nuestro trabajo, hay que tener en cuenta para valorar los resultados, que no todas las características basales de los pacientes fueron homogéneas entre los grupos de tratamiento. Además no se tuvieron en cuenta efectos adversos o el número de línea de tratamiento, todas ellas circunstancias que podrían influir tanto en la dosis media individualizada como en el coste.

Conclusiones

La elección de etanercept como primera línea de tratamiento parece constituir una alternativa eficaz y segura, lo que podría tenerse en cuenta como posible primer escalón terapéutico para la mayoría de pacientes y contribuir a la mejora del gasto farmacéutico e EA.

Dados los resultados obtenidos por otros autores, sus trabajos sugieren la posibilidad de optimización del tratamiento de nuestros pacientes, lo que tal vez, podría posibilitar el ajuste de dosis terapéutica necesaria respecto a la comercial, pudiendo optimizar el coste final de los tratamientos, aunque este no era objetivo de nuestro trabajo.

No obstante, este y otros trabajos, son solo una pequeña contribución en esta área de trabajo, por lo que serían necesarios estudios más amplios y completos capaces de apoyar estos resultados.

Contribución de autoría

F. Gómez De Rueda concibió el estudio y redactó tanto el borrador inicial como el definitivo y Laura Robles llevó a cabo el tratamiento de datos y el análisis estadístico.

El resto de autores contribuyeron en su proporcional medida a la recogida de datos, aporte de ideas y revisión tanto de los borradores como de la versión final del documento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación

Los autores no han recibido financiación alguna durante la preparación de este manuscrito.

Referencias

1. Gonzalez-Alvaro I, Martinez-Fernandez C, Dorantes-Calderon B, Garcia-Vicuna R, Hernandez-Cruz B, Herrero-Ambrosio A et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(7):1200-1209.
2. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001;358(9285):903-911.
3. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet* 2011;377(9783):2127-2137.
4. Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Balsa A, Angel BM, Tena X, Sanmarti R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis* 2003;62(9):897-900.
5. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(6 Suppl 28):S16-S22.
6. Fernández Pérez A, Pérez Rodríguez N, Piñeiro Conde S, I López Rodríguez I, López García V. Terapias biológicas en artritis reumatoide: Análisis del coste de las alternativas terapéuticas. *Galicía Clin* 2012;73(4):143-146.
7. Furst DE, Keystone EC, So AK, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2012. *Ann Rheum Dis* 2013;72 Suppl 2:ii2-34.
8. Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, de Araujo VE, Kakehasi AM, Andrade EI et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2013;33(9):2199-2213.
9. den BA, van de Putte L, Rau R, Schattenkirchner M, Van RP, Sander O et al. A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29(11):2288-2298.
10. Korth-Bradley JM, Rubin AS, Hanna RK, Simcoe DK, Lebsack ME. The pharmacokinetics of etanercept in healthy volunteers. *Ann Pharmacother* 2000;34(2):161-164.

11. Borrás-Blasco J, Navarro RA. Dose modification of anti-TNF in rheumatoid arthritis and estimated economical impact: a review of observational studies. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2015;15(1):71-79.
12. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Konttinen YT, Nordstrom 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.
13. Rubio-Terres C, Ordovas Baines JP, Pla PR, Martínez NC, Sánchez Garre MJ, Rosado Souviron MA et al. [Use and cost of biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in Spain (PRAXIS study)]. *Farm Hosp* 2007;31(2):78-92.
14. Gómez Gómez D, Colón López de Dicastillo A, Ochagavía Sufrategui M, Valero Domínguez M. Estimación del coste real de las terapias anti-TNF en enfermedades reumáticas. *Revista de la O F I L* 2014;25;2:91-100.
15. Borrás-Blasco J, Castera MD, Cortes X, Rosique-Robles JD, Abad FJ. Economical impact associated with a biological therapy prioritization protocol in patients with rheumatoid arthritis in the Hospital of Sagunto. *Expert Opin Biol Ther* 2014;14(11):1561-1567.
16. Ramírez-Herraiz E, Escudero-Vilaplana V, Alanon-Plaza E, Trovato-Lopez N, Herranz-Alonso A, Morell-Baladron A et al. Efficiency of adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis patients: dosing patterns and effectiveness in daily clinical practice. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(4):559-565.
17. Escudero-Vilaplana V, Ramírez-Herraiz E, Alanon-Plaza E, Trovato-Lopez N, García-Vicuna R, Carreno-Perez L et al. Efficiency of adalimumab, etanercept and infliximab in ankylosing spondylitis in clinical practice. *Int J Clin Pharm* 2015;37(5):808-814.
18. Medicamentos anti-tnf: aspectos prácticos en atención primaria. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/infac_v17_n3.pdf [consultado el 17/11/2016].
19. Kleinberg M, Wilkinson K. Current and future considerations for the new classes of biologicals. *Am J Health-Syst Pharm.* 2004;61:695-710.
20. Jackson JM. TNF- α inhibitors. *Dermatol Ther.* 2007;20:251-64.
21. González D., Rodríguez, A.B., Pariente, J.A. "TNF α -induced apoptosis in human myeloid cell lines HL-60 and K562 is dependent of intracellular ROS generation". *Molec and Cell Biochem* 390: 281-287.