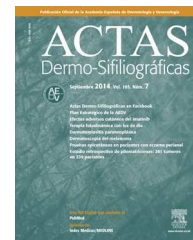




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



CARTAS CIENTÍFICO-CLÍNICAS

Análisis de coste-eficacia incremental de los tratamientos biológicos para la psoriasis en los momentos de valoración significativos para la práctica clínica



Incremental Cost-Effectiveness Ratio Analysis of Biologic Treatments for Psoriasis at Clinically Significant Evaluation Time Points

Las directrices españolas para el tratamiento de la psoriasis recomiendan que la decisión terapéutica debe ser individualizada, basada en la ficha técnica de cada fármaco y teniendo en cuenta las consideraciones fármaco-económicas¹. Desde la aparición de los tratamientos biológicos se han llevado a cabo diversos estudios sobre la relación coste/eficacia de los mismos²⁻⁴. Sin embargo, ninguno presenta de manera conjunta resultados en los momentos de valoración significativos desde la perspectiva de la práctica clínica. En el análisis de coste-efectividad, que contribuye a la toma de decisiones terapéuticas, se emplea la ratio de coste eficacia incremental (ICER): $ICER = (C1-C2)/(E1-E2)$, donde C1 y E1 son el coste y efecto en el grupo de tratamiento y C2 y E2 el coste y efecto en el grupo control.

El objetivo de este análisis es proporcionar información útil desde el punto de vista de la práctica clínica, empleando los datos de eficacia incremental publicados recientemente en un metaanálisis⁵, y evaluando las variables de mayor interés en cada momento: respuesta PASI 50 en el momento de evaluación del fallo terapéutico primario recomendado en la ficha técnica y respuestas PASI 50 y PASI 75 en semana 24 (correspondiente al final de la fase de inducción). El coste de los tratamientos se ha calculado teniendo en cuenta el precio de venta del laboratorio en enero de 2014, menos la deducción obligatoria (RD 08/2010) más el IVA⁶. En el caso de infliximab se ha calculado el coste para un paciente con un peso corporal de 80 kg y se ha incorporado el coste asociado a la infusión intravenosa, actualizado por el programa OBLIKUE-SOIKOS al año 2014 (254,68 €)⁷. No se ha incluido en el análisis ningún otro coste adicional. Para el cálculo de la ratio de coste eficacia incremental (ICER) se ha dividido el coste del tratamiento hasta el momento de evaluación de la

respuesta por la eficacia incremental media (con respecto a placebo), incorporándose para el cálculo de los intervalos de confianza (IC 95%) los valores de eficacia incremental correspondientes al límite inferior y superior del intervalo de confianza publicados en el metaanálisis⁵.

El análisis de coste-eficacia incremental para la respuesta PASI 50 en el momento de evaluación de fallo terapéutico recomendado en la ficha técnica (etanercept semana 12, adalimumab semana 16, infliximab semana 22 y ustekinumab semana 28), muestra que el fármaco con menor ICER es adalimumab (7.076 €), seguido de etanercept (8.818 €), ustekinumab 45 mg (10.916 €), infliximab (13.172 €) y ustekinumab 90 mg (21.777 €) (fig. 1).

Si bien este análisis se ha realizado en el momento que recomienda la ficha técnica, algunos de los tratamientos no han alcanzado su máxima eficacia. Esta circunstancia, sumada a las grandes diferencias en el número de semanas, que llegan a ser 16 semanas al comparar ustekinumab con etanercept (semana 28-semana 12), hacen que el análisis de ICER en este momento no resulte equitativo imputar el coste-eficacia de los tratamientos en momentos muy distantes en el tiempo. El mismo razonamiento puede aplicarse a los análisis de ICER correspondientes al momento de evaluación de la respuesta PASI 75 con fines de registro para cada fármaco.

La valoración de la respuesta PASI en la semana 24 resulta de gran utilidad para la práctica clínica, puesto que la decisión referente al fracaso o éxito del tratamiento podría realizarse en este instante. En la semana 24 todos los tratamientos han completado la fase de inducción terapéutica y han alcanzado su meseta de eficacia¹, y además este análisis permite incorporar los costes de los tratamientos en un mismo momento. Los resultados correspondientes a las ICER para la respuesta PASI 50 en la semana 24 son ustekinumab 45 mg (9.703 €), seguido de adalimumab (10.384 €), etanercept (12.735 €), infliximab (13.536 €) y ustekinumab 90 mg (19.674 €) (fig. 2). Como puede observarse en la figura 2, los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) de la ICER para etanercept e infliximab se solapan ampliamente entre sí y con adalimumab, lo que no permite establecer que difieran significativamente.

Los resultados correspondientes a la respuesta PASI 75 en la semana 24 muestran que el tratamiento que presenta una menor ICER es ustekinumab 45 mg (10.371 €), seguido de adalimumab (10.549 €), infliximab (14.514 €), etanercept (16.080 €) y ustekinumab 90 mg (20.880 €) (fig. 3).

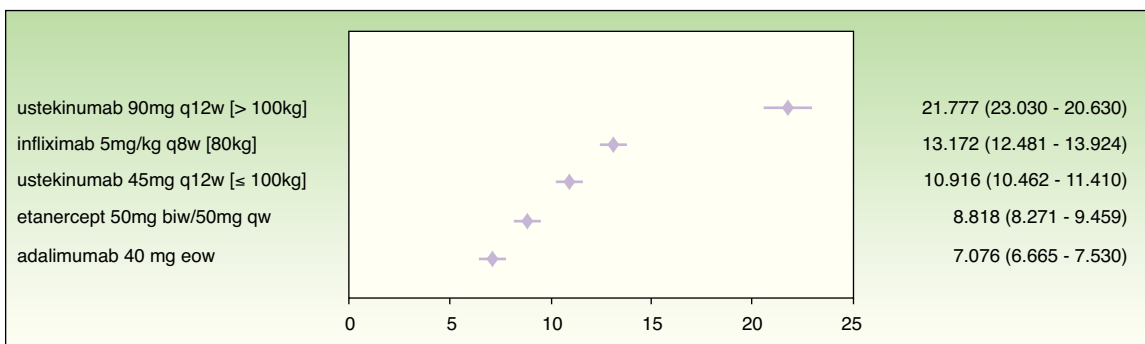


Figura 1 ICER para la respuesta PASI 50 en el momento de evaluación de fallo terapéutico primario recomendado en las fichas técnicas (etanercept semana 12, adalimumab semana 16, infliximab semana 22 y ustekinumab semana 28). ICER: ratio de coste eficacia incremental.

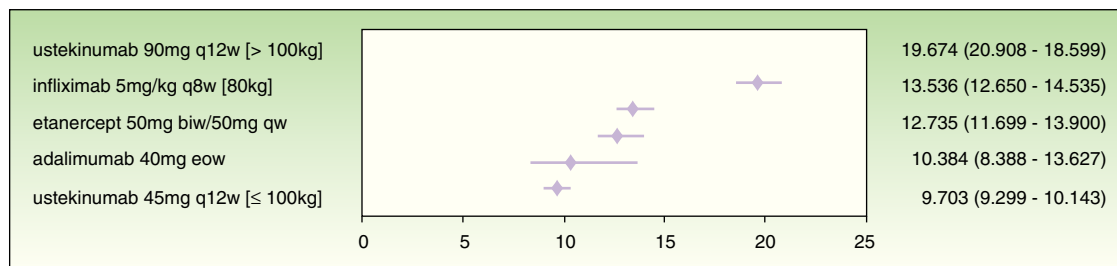


Figura 2 ICER para la respuesta PASI 50 en la semana 24. ICER: ratio de coste eficacia incremental.

En este caso los valores de IC 95% para ustekinumab 45 mg y adalimumab prácticamente se superponen, y ambos son significativamente favorables con respecto a infliximab, etanercept o ustekinumab 90 mg.

Con el propósito de facilitar información del tratamiento con ustekinumab de manera agrupada se ha empleado la distribución de peso de pacientes con psoriasis correspondiente al registro BIOBADADERM en España⁸, según la cual un 9,25% de los pacientes presentan un peso superior a los 100 kg. Estimando que la mitad de estos pacientes podrían estar tratados con ustekinumab 45 mg y la mitad con ustekinumab 90 mg (en algunas comunidades autónomas no se reembolsa este tratamiento), los valores de ICER para ustekinumab ajustado a distribución ponderal en la semana 24 serían los siguientes: PASI 50 10.189 € y PASI 75 10.994 €. Al evaluar las ICER correspondientes a la respuesta PASI 50 en la semana 24, ustekinumab ajustado a distribución ponderal continúa siendo el tratamiento más coste-eficaz,

mientras que para PASI 75 sería el segundo tratamiento más coste-eficaz, por detrás de adalimumab. En ambos casos los IC 95% de ustekinumab ajustado a distribución ponderal y adalimumab se superponen, por lo que las diferencias numéricas no serían significativas. En todos los casos los cálculos efectuados representan una extrapolación que, a pesar de sus limitaciones, muestra un escenario aproximado a la práctica clínica habitual.

Al tratarse la psoriasis de una enfermedad crónica habría que incorporar en el análisis los resultados a largo plazo, incorporando el coste adicional que supone la necesidad de combinar, intensificar o cambiar el tratamiento en aquellos pacientes que no alcanzan una respuesta óptima o la pierden en el transcurso del tratamiento, así como el potencial ahorro en aquellos pacientes en quienes se puede desintensificar el tratamiento o hacerlo intermitente.

Sin embargo, la fase de inducción de respuesta terapéutica representa un componente importante del coste

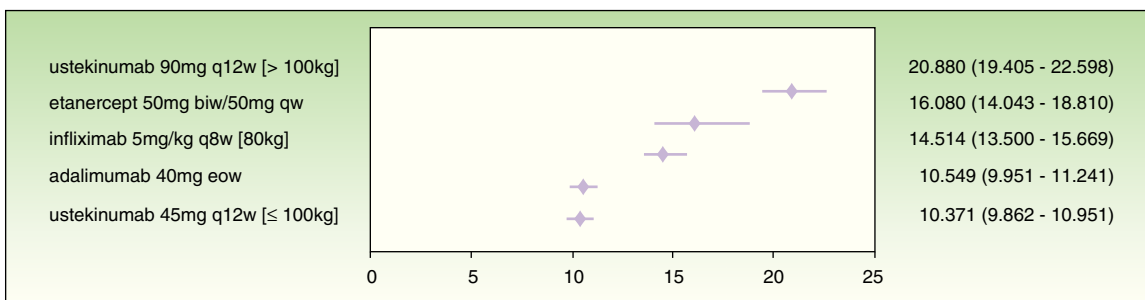


Figura 3 ICER para la respuesta PASI 75 en la semana 24. ICER: ratio de coste eficacia incremental.

del tratamiento en el primer año del mismo, y el presente análisis puede ser de utilidad en la toma de decisiones terapéuticas, que en cualquier caso deben ser individualizadas para cada paciente.

Bibliografía

1. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Lafuente-Urrez RF, Belinchón I, et al. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos, 2013. I. Consideraciones de eficacia y selección del tratamiento. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:694-709.
2. Ferrandiz C, García A, Blasco AJ, Lázaro P. Cost-efficacy of adalimumab, etanercept, infliximab and ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26 Suppl:768-77.
3. Martin S, Feldman SR, Augustin M, Szapary P, Schenkel B. Cost per responder analysis of ustekinumab and etanercept for moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2011;22:138-43.
4. Liu Y, Wu EQ, Bensimon AG, Fan CP, Bao Y, Ganguli A, et al. Cost per responder associated with biologic therapies for Crohn's disease psoriasis, and rheumatoid arthritis. *Adv Ther.* 2012;29:620-34.
5. Puig L, Lopez A, Vilarrasa E, García I. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013, doi:10.1111/jdv.12238.
6. Nomenclator DIGITALIS-INTEGRA (diciembre 2013). Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad. [consultado 21 Dic 2013]. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/nomenclatorDI.htm>
7. Conselleria de Sanitat. Catálogo de procedimientos de enfermería en hospitalización de día. Versión 2002. Catálogos SIE. Generalitat Valenciana: Conselleria de Sanitat Valencia; 2003.
8. BIOBADADERM. Registro español de tratamientos sistémicos en psoriasis. [consultado 21 Dic 2013]. Disponible en: <https://biobadaser.ser.es/biobadaderm/>

L. Puig*, A. López-Ferrer y E. Vilarrasa

Servicio de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lpuig@santpau.cat (L. Puig).
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2014.03.006>

Chronic recurrent annular neutrophilic dermatosis associated with rheumatoid arthritis



Dermatosis neutrofílica anular crónica recurrente asociada con artritis reumatoide

To the Editor:

Chronic recurrent annular neutrophilic dermatosis (CRAND) is a descriptive term first used by Christensen et al.¹ in 1989 to define a condition with findings suggestive of Sweet syndrome, but without accompanying fever or general symptoms. We present a rare case in which a patient with rheumatoid arthritis (RA) developed an extremely painful form of CRAND with a unique clinical course.

A 66-year-old woman had been diagnosed with RA 22 years earlier. She met 5 of the criteria established for RA²: morning stiffness, arthritis of hand joints, symmetric arthritis, positive serum rheumatoid factor, and compatible radiographic changes. Since then, she had been taking metamizole and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and had achieved good control. Eight years after the diagnosis, she experienced a severe flare-up and developed bilateral rheumatoid nodules on her elbows. Leflunomide (300 mg/d for 5 days and maintenance with 20 mg/d) was added and no adverse effects were noted. She unilaterally decided to stop taking leflunomide 4 years ago because she considered that her disease was well controlled. Since then, she has only taken metamizole occasionally. She underwent a total left knee arthroplasty 2 years before being referred to our dermatology department in January 2011 with a

painful lesion that had appeared a month earlier. The patient explained that the lesion had begun around the ankle and spread toward her left knee. Physical examination revealed a large plaque with polycyclic erythematous-edematous borders around the superior aspect of the knee (Fig. 1A). Lymphedema was present as a complication of the knee arthroplasty. There were no reports of infection or medication use in the preceding month. There was also no fever, malaise, myalgia, or lymphadenopathy. The following blood tests showed normal findings: hemogram, biochemistry, C protein reactive, and screening for auto-antibodies. The chest and knee X-rays were also unremarkable. Microscopic examination of a skin biopsy revealed discrete spongiosis in the epidermis and a moderate superficial perivascular inflammatory infiltrate composed of lymphocytes and numerous neutrophils in the dermis (Fig. 2A and B). There was no edema or evidence of vasculitis. Oral prednisone 40 mg/d resolved this episode and was progressively withdrawn. In March 2012, the inflammatory margins progressed centrifugally to the medial aspect of the thigh (Fig. 1B). Another skin biopsy was performed and showed the same results. In order to rule out underlying malignancy, a cranial-cervical-thoracic-abdominopelvic computed tomography scan and mammography were performed, with unremarkable results. Serum tumor markers were all normal.

In September 2012 the patient experienced another outbreak, which extended up as far as the gluteus and left hip and thoracic side (Fig. 1C). Treatment with dapsone 50 mg/d was commenced. In February 2013, annular plaques appeared on both shoulders and the proximal aspects of her arms. Colchicine was added and the symptoms resolved within a few days. Currently, the patient is receiving dapsone 100 mg/d plus colchicine and has experienced no further episodes.