

Original

Eficiencia de la combinación naproxeno/esomeprazol para el tratamiento de la artrosis en España



Margarita Capel^a, Jesús Tornero^b, José Luis Zamorano^c, Itziar Oyagüez^{d,*}, Miguel Ángel Casado^d, Joaquín Sánchez-Covisa^a y Ángel Lanás^e

^a Health Economics & Outcomes Research, AstraZeneca Farmacéutica Spain, Madrid, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^d Pharmacoeconomics and Outcomes Research Iberia, Madrid, España

^e Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico, CIBERehd, IIS Aragón, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de junio de 2013

Aceptado el 20 de noviembre de 2013

On-line el 29 de diciembre de 2013

Palabras clave:

Artrosis

Antiinflamatorios no esteroideos

Coste-efectividad

R E S U M E N

Objetivo: Evaluar, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, la eficiencia de la combinación a dosis fija de naproxeno y esomeprazol (naproxeno/esomeprazol) en artrosis frente a otros AINE en monoterapia o combinados con un inhibidor de la bomba de protones (IBP).

Métodos: Se empleó un modelo de Markov con estados de salud definidos por episodios gastrointestinales (GI): dispepsia, úlcera péptica sintomática o complicada; o cardiovasculares (CV): infarto agudo de miocardio, ictus o insuficiencia cardíaca. El modelo es semejante al utilizado por el NICE en su evaluación de AINE en artrosis publicada en 2008.

Se estimaron, en un horizonte temporal de 1 año (ciclos de 3 meses), los costes totales (€, 2012), incluyendo coste farmacológico y de manejo de episodios, y los resultados en salud, expresados en años de vida ajustados por calidad (AVAC), en pacientes mayores de 65 años con riesgo GI aumentado, tras 6 meses de tratamiento con celecoxib (200 mg/día), celecoxib + IBP, diclofenaco (150 mg/día) + IBP, etoricoxib (60 mg/día), etoricoxib + IBP, ibuprofeno (1.800 mg/día) + IBP, naproxeno (1.000 mg/día) + IBP o naproxeno/esomeprazol (naproxeno 1.000 mg/esomeprazol 40 mg/día). El IBP fue omeprazol (20 mg/día).

Resultados: Naproxeno/esomeprazol resultó dominante (más efectivo y menor coste) respecto a celecoxib, etoricoxib y diclofenaco + IBP. Celecoxib + IBP y etoricoxib + IBP fueron más efectivos.

Considerando un umbral de 30.000 €/AVAC adicional, naproxeno/esomeprazol resultó coste-efectivo respecto a ibuprofeno + IBP y naproxeno + IBP con valores de relación coste-efectividad incremental de 15.154€ y 5.202 €/AVAC adicional, respectivamente.

Conclusiones: La combinación a dosis fijas de naproxeno y esomeprazol en pacientes con artrosis y riesgo GI aumentado es una alternativa coste-efectiva e incluso dominante frente a otras opciones

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Efficiency of naproxen/esomeprazole in association for osteoarthritis treatment in Spain

A B S T R A C T

Objective: To assess, from the perspective of the National Healthcare System, the efficiency of a fixed-dose combination of naproxen and esomeprazole (naproxen/esomeprazole) in the treatment of osteoarthritis (OA) compared to other NSAID, alone or in combination with a proton pump inhibitor (PPI).

Methods: A Markov model was used; it included different health states defined by gastrointestinal (GI) events: dyspepsia, symptomatic or complicated ulcer; or cardiovascular (CV) events: myocardial infarction, stroke or heart failure. The model is similar to the one used by NICE in its NSAID evaluation of OA published in 2008.

Keywords:

Osteoarthritis

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Cost-utility

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ioyaguez@porib.com (I. Oyagüez).

The total costs (€, 2012), including drug and event-related costs, and the health outcomes expressed in quality-adjusted life years (QALY) were estimated in patients with increased GI risk, aged 65 or over, for a 1-year time horizon and a 6-month treatment with celecoxib (200 mg/day), celecoxib + PPI, diclofenac (150 mg/day) + PPI, etoricoxib (60 mg/day), etoricoxib + PPI, ibuprofen (1,800 mg/day) + PPI, naproxen (1,000 mg/day) + PPI or naproxen/esomeprazole (naproxen 1,000 mg/esomeprazole 40 mg/day). The selected PPI was omeprazole (20 mg/day).

Results: Naproxen/esomeprazole was a dominant strategy (more effective and less costly) compared to celecoxib, etoricoxib and diclofenac + PPI. Celecoxib + PPI and etoricoxib + PPI were more effective.

Considering a cost-effectiveness threshold of €30,000 per additional QALY, naproxen/esomeprazole was cost-effective compared to ibuprofen + PPI and naproxen + PPI with incremental cost-effectiveness ratios (ICER) of €15,154 and €5,202 per additional QALY, respectively.

Conclusions: A fixed-dose combination of naproxen and esomeprazole is a cost-effective, and even dominant, alternative compared to other options in OA patients with increased GI risk

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La artrosis es la enfermedad articular más frecuente y una causa importante de incapacidad funcional y de deterioro de la calidad de vida¹. Es uno de los motivos más comunes de consulta en atención primaria y tiene elevada repercusión socioeconómica², habiéndose estimado un coste anual de 1.502 € por paciente, originando un gasto total de 511 millones de euros al año en España³. Se da en todas las poblaciones y su incidencia aumenta con la edad. Se estima que afecta al 85% de la población anciana e invalida al 10% de las personas mayores de 60 años, predominando en las mujeres². La prevalencia de artrosis de rodilla y de manos en la población española se ha estimado en el 10,2 y el 6,2%, respectivamente¹.

Los objetivos del tratamiento de la artrosis son aliviar el dolor, mejorar la función articular y retrasar la progresión de la enfermedad en términos de daño estructural de las articulaciones, evitando los efectos tóxicos del tratamiento. En la elección de la estrategia terapéutica se puede recurrir a las recomendaciones de la *European League Against Rheumatism* (EULAR)⁴, a las del *American College of Rheumatology* (ACR)⁵, a los documentos de consenso de la Sociedad Española de Reumatología (SER)⁶ o a las guías de la *Osteoarthritis Research Society International* (OARSI)⁷.

La mayoría de estos objetivos terapéuticos pueden alcanzarse mediante el tratamiento con diversos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no selectivos. Sin embargo, el uso de AINE se asocia frecuentemente con alteraciones gastrointestinales (GI) que pueden abarcar desde leves molestias hasta episodios graves como perforaciones y hemorragias, asociadas con un elevado consumo de recursos sanitarios⁸. La administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) ha demostrado una relación inversa con el desarrollo de episodios GI, fuertemente condicionada a la adherencia a los IBP⁹.

La introducción de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (ICOX-2), de similar eficacia, supuso una alternativa interesante por el mejor perfil de toxicidad en cuanto a episodios GI que los AINE clásicos. Sin embargo, en su uso extendido se evidenció un incremento de episodios cardiovasculares (CV) del que tampoco están exentos los AINE tradicionales, con la posible excepción del naproxeno, que no se ha asociado con un aumento de episodios CV¹⁰.

Por lo tanto, pueden emplearse estrategias con AINE, tanto tradicionales como ICOX-2, de similar eficacia pero diferente perfil de seguridad, lo que afecta a la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con artrosis.

El hecho de que los recursos de la asistencia sanitaria sean limitados requiere que la prescripción sea un acto que considere el medicamento más eficaz de entre los disponibles y que, de entre las alternativas más eficaces para tratar la enfermedad objeto de consulta, se prescriba aquella que posibilite un menor coste incremental por unidad de efectividad adicional.

La combinación a dosis fija de naproxeno y esomeprazol* (naproxeno/esomeprazol) aúna la eficacia del naproxeno como AINE, con una menor incidencia de úlceras asociadas a AINE y una mejor tolerabilidad en el tracto digestivo alto, debidas al esomeprazol, un IBP¹¹. Su eficacia en la artrosis es equivalente a los ICOX-2 y ha demostrado que mantiene su perfil de seguridad GI y CV, incluso a largo plazo¹².

El objetivo del presente análisis fue realizar una evaluación de la eficiencia de naproxeno/esomeprazol como alternativa terapéutica en pacientes con artrosis respecto a otros AINE disponibles en España, tanto tradicionales como ICOX-2, en monoterapia o administrados junto a un IBP.

Material y métodos

Estructura del modelo

Se ha utilizado un modelo de Markov, desarrollado en Microsoft Excel 2007, para simular el curso de la enfermedad de una cohorte hipotética de pacientes que transita por diferentes estados de salud. Estos modelos se usan habitualmente en simulaciones de enfermedades crónicas. Los estados de salud deben ser mutuamente excluyentes, por lo que el paciente, en cada momento, solo puede encontrarse en uno de estos estados, donde permanece durante un periodo uniforme de tiempo denominado ciclo. Al final de cada ciclo el paciente puede pasar o *transitar* a otro estado de acuerdo con unas probabilidades de transición.

En este caso se definieron 8 estados de salud, entre los que los pacientes podían transitar en ciclos de 3 meses. Desde el estado inicial «sin episodio» se permitió la evolución del paciente al estado «muerte» o a otros 6 estados derivados de la aparición de un episodio clínico GI —dispepsia, úlcera sintomática o úlcera complicada— o CV —infarto agudo de miocardio (IAM), ictus o insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)— (fig. 1).

A excepción de la dispepsia, el resto de episodios se consideraron de carácter grave. Tras un episodio grave, el paciente permaneció en el correspondiente estado postepisodio durante el resto de la simulación o hasta su transición al estado de salud absorbente (muerte). No obstante, para contemplar el hecho de que, en la práctica clínica, un paciente puede experimentar otros episodios posteriores y que la probabilidad de ocurrencia de estos episodios es más alta en pacientes que han tenido un episodio previo, el coste y la utilidad asociados a cada estado postepisodio grave fueron ponderados para tener en cuenta el resto de posibles episodios futuros. Los pacientes con dispepsia podían permanecer en este estado durante el resto

* Esta combinación a dosis fija está comercializada en España como comprimidos de liberación modificada que contienen naproxeno con recubrimiento entérico y esomeprazol (como magnesio trihidrato) recubierto con película.

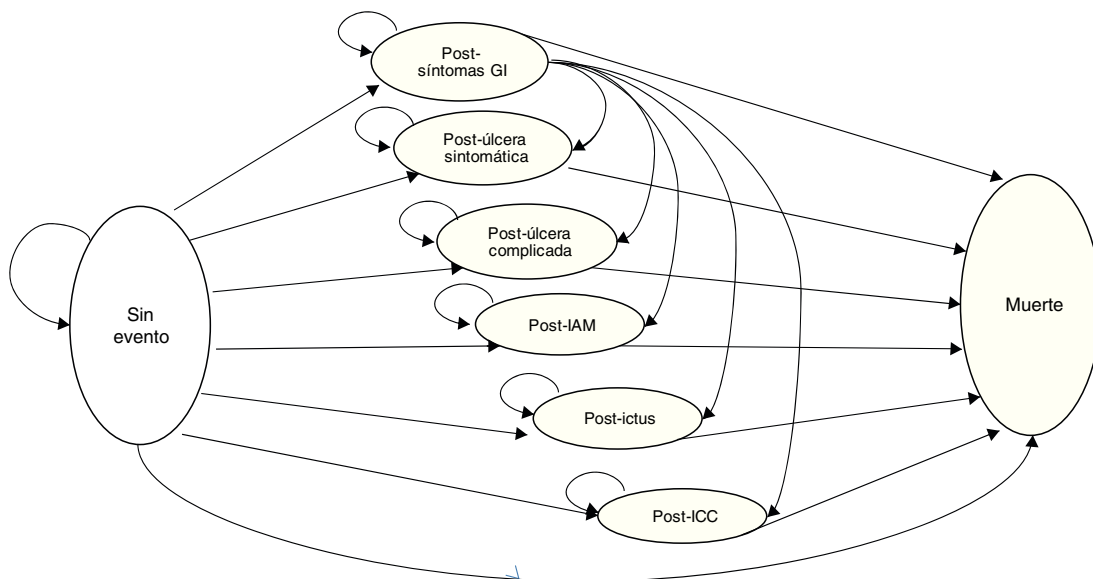


Figura 1. Diagrama de Markov. GI: gastrointestinal; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva. Los globos representan los posibles estados de salud, y las flechas, las transiciones permitidas entre ellos.

de la simulación, sufrir algún episodio grave con las implicaciones descritas, o fallecer.

El perfil de la población analizada en este modelo refleja un paciente mayor de 65 años, con artrosis y riesgo GI aumentado, definido como antecedente de úlcera (complicada o no complicada) en el tracto GI superior.

Se estimaron, en un horizonte temporal de un año, los costes totales (incluyendo el coste del tratamiento farmacológico y el coste de manejo de episodios clínicos) y los resultados en salud de 6 meses de tratamiento con alguna de las siguientes estrategias: celecoxib, celecoxib + IBP, diclofenaco + IBP, etoricoxib, etoricoxib + IBP, ibuprofeno + IBP, naproxeno + IBP o naproxeno/esomeprazol. El IBP de elección fue omeprazol, por ser el más usado y el de menor coste, a dosis de 20 mg/día. La duración y las posologías consideradas para cada alternativa representan las más frecuentemente utilizadas en la práctica clínica para el tratamiento de pacientes con el perfil descrito (tabla 1).

Tras los 6 meses de tratamiento o en caso de episodio grave, que conlleva la discontinuación permanente de la estrategia con AINE, el modelo asume que los pacientes pasan a recibir tratamiento con paracetamol (3.000 mg/día) durante el resto de la simulación¹³. En ausencia de evidencia de lo contrario, se asumió que el efecto del tratamiento recibido no persistía tras la finalización del mismo¹⁴. El desarrollo de síntomas GI (dispepsia) implicó la incorporación del IBP al tratamiento recibido en los casos de estrategias terapéuticas que no incluían IBP (celecoxib y etoricoxib).

La adherencia a las estrategias evaluadas se estableció en función de la adherencia que los pacientes presentan al IBP. En este análisis se consideró que en los 6 meses de tratamiento la adherencia sería del 69%⁹.

Tipo de análisis

La eficiencia de naproxeno/esomeprazol se estableció mediante su relación coste-efectividad incremental (RCEI) respecto a cada una de las otras estrategias evaluadas, según la siguiente fórmula:

$$RCEI = \frac{(\text{Coste total naproxeno/esomeprazol} - \text{Coste total comparador})}{(\text{Efectividad naproxeno/esomeprazol} - \text{Efectividad comparador})}$$

La unidad de efectividad empleada fueron los años de vida ajustados por calidad (AVAC). Los AVAC aúnan, en un único valor, cantidad y calidad de vida, y se calculan multiplicando la supervivencia por un valor de utilidad. La utilidad es un parámetro que representa la preferencia de los pacientes por un estado de salud determinado, teniendo en cuenta la afectación de su calidad de vida. El valor 1 equivale a un estado de salud plena, y el valor 0 a la muerte.

Parámetros del modelo

La probabilidad de transitar a alguno de los estados considerados se derivó del riesgo de sufrir episodios GI y CV y de la mortalidad asociada. Las probabilidades de aparición de cada

Tabla 1
Posología y coste de las alternativas terapéuticas

Alternativas terapéuticas	Posología	Coste en PVP-IVA (envase)
Celecoxib	200 mg diarios	34,35€ ^a (30 comprimidos, 200 mg)
Diclofenaco	150 mg diarios	1,65€ ^b (40 comprimidos, 50 mg)
Etoricoxib	60 mg diarios	30,06€ ^c (28 comprimidos, 60 mg)
Ibuprofeno	1.800 mg diarios	1,97€ ^b (40 comprimidos, 600 mg)
Naproxeno	1.000 mg diarios	4,34€ ^b (40 comprimidos, 500 mg)
Naproxeno/esomeprazol	1.000/40 mg diarios	23,71€ ^d (60 comprimidos, 500/20 mg)
Paracetamol	3.000 mg diarios	2,79€ ^b (40 comprimidos, 1.000 mg)
Omeprazol	20 mg diarios	2,42€ ^b (28 comprimidos, 20 mg)

^a Artilog[®], Celebrex[®] con deducción 7,5% establecida en Real Decreto 8/2010.

^b Precio menor.

^c Acocxel[®], Arcoxia[®], Exxiv[®] con deducción 7,5% establecida en Real Decreto 8/2010.

^d Vimovo[®], con deducción 7,5% establecida en Real Decreto 8/2010.

Tabla 2
Probabilidades de desarrollo del primer episodio clínico

Alternativas terapéuticas	Episodios clínicos					
	Dispepsia	Úlcera	Úlcera complicada	IAM	Ictus	ICC
Celecoxib	0,12450	0,00090	0,00050	0,00150	0,00020	0,00040
Celecoxib + IBP	0,03113	0,00023	0,00013	0,00150	0,00020	0,00040
Diclofenaco + IBP	0,10991	0,00062	0,00039	0,00108	0,00072	0,00024
Etoricoxib	0,16307	0,00120	0,00093	0,00133	0,00093	0,00053
Etoricoxib + IBP	0,04077	0,00030	0,00023	0,00133	0,00093	0,00053
Ibuprofeno + IBP	0,06564	0,00089	0,00044	0,00180	0,00072	0,00108
Naproxeno + IBP	0,07352	0,00118	0,00037	0,00069	0,00091	0,00103
Naproxeno/esomeprazol	0,07352	0,00118	0,00037	0,00069	0,00091	0,00103
Paracetamol ^a	0,12720	0,00040	0,00020	0,00060	0,00030	0,00010

IAM: infarto agudo de miocardio; IBP: inhibidor de bomba de protones; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

^a Como terapia de rescate, o al finalizar los 6 meses de tratamiento con las alternativas de estudio.

episodio se obtuvieron de la evaluación realizada por el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)¹³, utilizando también la misma premisa para ajustar los valores a las posologías empleadas: la reducción del 50% de la dosis implicaba una reducción del 25% del riesgo de desarrollar el episodio^{13,14}. Para este análisis se asumió que el riesgo de episodios GI de naproxeno/esomeprazol es equivalente al de naproxeno + IBP por separado si existiese un 100% de adherencia al IBP, y que el riesgo de episodios CV es equivalente al de naproxeno. La **tabla 2** incluye las probabilidades empleadas para el desarrollo del primer episodio. La administración de IBP a las alternativas terapéuticas supuso la reducción de la probabilidad de episodios GI respecto al tratamiento en monoterapia^{13,14}. El presente modelo considera que los pacientes con antecedentes de episodios GI presentan incremento del riesgo de sufrir un nuevo episodio GI¹⁵. En el mismo sentido, la existencia de episodios previos de IAM, ictus o ICC se asoció a un incremento de la probabilidad de sufrir un episodio CV. La relación entre el nivel de adherencia y el riesgo de episodios GI se determinó con la misma metodología que la empleada por otros autores⁹, calculándose el aumento del riesgo de episodios GI por cada 10% de pérdida de adherencia (**tabla 3**). El modelo consideró tanto la mortalidad general por edad de la población española, obtenida de las tablas del Instituto Nacional de Estadística (INE), como la mortalidad asociada con los episodios GI complicados (úlceras complicadas), IAM, ictus o ICC, cuyos valores se obtuvieron de la literatura^{16,17}.

Se consideraron diferentes valores de utilidad, en función de la edad, la patología de base y los episodios clínicos¹⁴. En ausencia de datos específicos para población española, las utilidades por edad se obtuvieron de una encuesta de salud en el Reino Unido¹⁴. Como utilidad asociada a la artrosis en ausencia de episodios clínicos, un metaanálisis sobre resultados de la escala WOMAC no evidenció diferencias entre AINE e ICOX-2^{13,14}. Las utilidades por desarrollo de episodios clínicos se obtuvieron de la literatura¹⁴ (**tabla 4**).

El análisis se realizó con la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español, incluyéndose únicamente los costes asociados al tratamiento farmacológico y los derivados del manejo de los episodios clínicos. El coste farmacológico de las terapias para cada ciclo de 3 meses, establecido en 91 días, se calculó, teniendo en cuenta las posologías de estudio, a partir del precio de venta al público (PVP-IVA) y aplicando la deducción correspondiente del 7,5% establecida

en el Real Decreto-ley 8/2010. Para los medicamentos genéricos, en los que esta deducción no aplica, se optó por el genérico de menor precio. Los costes de los medicamentos se obtuvieron del Catálogo del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos¹⁸. Los costes de manejo de los episodios clínicos, y los asociados al estado de salud posterior a cada episodio, se obtuvieron a partir de Grupos Relacionados de Diagnóstico (GRD) agregados nacionales¹⁹ o de la literatura²⁰⁻²². Ante la ausencia de datos publicados sobre los costes asociados a los estados postúlceras sintomática y postúlceras complicada, se consideró que estos eran equivalentes al coste de manejo de la dispepsia²⁰. Para el estado post-ICC, se asumió el coste equivalente al estado post-IAM²², en consonancia con la premisa adoptada por el NICE en evaluaciones previas²³. La **tabla 4** incluye los costes utilizados en el análisis. Todos los costes empleados se representan en euros del año 2012, tras la corrección de los datos de costes con el índice de precios al consumo (IPC) proporcionado por el INE en los casos oportunos.

Al ser el horizonte del análisis de un año, no se aplicó tasa de descuento a costes ni a los efectos en salud.

Análisis de sensibilidad

Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos para identificar la influencia en los resultados de variaciones en los siguientes parámetros:

- Duración del tratamiento: 3 meses, puesto que existe variabilidad en la duración, siendo en ocasiones más corto (síntomas intermitentes).
- Posología de ibuprofeno: debido a la mayor variedad existente en relación con la dosis empleada en práctica clínica para este tipo de población, y dado que algunas guías recomiendan posologías de incluso 2.400 mg/día, se realizó un análisis en base a esta dosis máxima^{24,25}.
- Precio de celecoxib: debido a la posible disponibilidad de celecoxib en versión genérica a lo largo de 2013, se redujo su precio en un 40%.
- Costes de manejo de episodios ($\pm 10\%$): por ser estos parámetros susceptibles a variaciones.

Tabla 3
Relación entre adherencia al IBP y el riesgo de episodios GI

Estrategias terapéuticas	Aumento (%) del riesgo de episodio GI por cada 10% de pérdida de nivel de adherencia al IBP		
	Dispepsia	Úlcera sintomática	Úlcera complicada
Con inhibidores de COX-2 (celecoxib + IBP o etoricoxib + IBP)	8,8%	10,5%	8,1%
Con AINE no selectivo (diclofenaco + IBP, ibuprofeno + IBP o naproxeno + IBP)	14,9%	14,9%	14,9%

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IBP: inhibidor de bomba de protones; GI: gastrointestinal.

Tabla 4
Utilidades y costes por episodio y estado de salud

Estado de salud	Utilidades media (IC 95%)	Coste de manejo de episodio/coste de estado
Sin episodio	1,00	NA
Síntomas GI (dispepsia)	0,73 (0,63-0,84)	324,96 € ²⁰
Úlcera sintomática	0,55 (0,47-0,65)	2.884,98 € (promedio de GRD177 y 178) ¹⁹
Postúlceras sintomáticas	0,98	Equivalente a dispepsia
Úlcera complicada	0,46 (0,37-0,56)	3.430,30 € (promedio de GRD174, 175 y 176) ²¹
Postúlceras complicadas	0,98	Equivalente a dispepsia
IAM	0,37 (0,28-0,47)	5.595,63 € (promedio de GRD121 y 122) ²¹
Post-IAM	0,88 (0,78-0,98)	259,53 € ²¹
Ictus	0,35 (0,25-0,45)	4.964,48 € (GRD14 y 810) ²¹
Postictus	0,71 (0,61-0,80)	107,44 € ²²
ICC	0,71 (0,61-0,80)	3.575,43 (GRD127) ²¹
Post-ICC	1,00	Equivalente a post-IAM
Muerte	0,00	0,00 €

GI: gastrointestinal; GRD: grupo relacionado de diagnóstico; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; NA: no aplicable.

- Utilidades por episodio: se modificaron con los extremos superior e inferior del IC95% (tabla 4).

Adicionalmente, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico (ASP) para modificar de forma aleatorizada y multivariante los valores de los parámetros, recogiendo así la posibilidad de variaciones extremas respecto al caso base y permitiendo estimar, gracias al número elevado de simulaciones, la robustez de los resultados en función de los mencionados extremos. Se realizaron 10.000 simulaciones de Montecarlo donde se modificaron simultáneamente los valores de los parámetros según las siguientes funciones: distribución beta para probabilidades, adherencia, mortalidad y utilidades, distribución log normal para riesgos relativos y distribución gamma para coste de manejo de episodios y costes de estados de salud.

Resultados

Al final de los 12 meses de simulación y con 6 meses de tratamiento, naproxeno/esomeprazol resultó una estrategia dominante (más efectiva y con menor coste asociado) que celecoxib, etoricoxib y diclofenaco + IBP. Considerando que un umbral de eficiencia de 30.000 €/AVAC adicional es un valor aceptable de disponibilidad a pagar, naproxeno/esomeprazol resultaría una estrategia coste-efectiva respecto a ibuprofeno + IBP y naproxeno + IBP. Celecoxib + IBP y etoricoxib + IBP fueron estrategias más efectivas que naproxeno/esomeprazol, lo que impidió el cálculo de la RCEI de naproxeno/esomeprazol respecto a ellas con la fórmula propuesta para dicho cálculo. Estos resultados se detallan en la tabla 5.

En todos los análisis de sensibilidad determinísticos realizados (tabla 6), los resultados de naproxeno/esomeprazol se mantuvieron: dominante frente a celecoxib y etoricoxib, coste-efectivo respecto a ibuprofeno + IBP y naproxeno + IBP, y solo hubo cambios frente a diclofenaco + IBP, pasando de ser dominante a

coste-efectivo al reducir el tratamiento a 3 meses y al reducir los costes de los episodios un 10%. Se realizaron sendos ASP frente a las opciones para las que naproxeno/esomeprazol resultó coste-efectivo en el caso base, ibuprofeno + IBP y naproxeno + IBP. En el ASP, tras 10.000 simulaciones, el RCEI promedio de naproxeno/esomeprazol se situó en 18.436 y 6.367 €/AVAC adicional frente a ibuprofeno + IBP y naproxeno + IBP, respectivamente, con el 66,4 y el 98,3% de casos considerados coste-efectivos (por debajo del umbral de 30.000 €/AVAC adicional), respectivamente para cada estrategia (figs. 2 y 3).

Discusión

Los fármacos AINE, tanto no selectivos como selectivos para la inhibición de COX-2, constituyen alternativas terapéuticas eficaces en el tratamiento de la artrosis. Sin embargo, se conocen factores de tolerabilidad y seguridad GI y CV ligados a su uso en determinadas poblaciones que contraindican su utilización u obligan a aquilatar en extremo el perfil individual de beneficio/riesgo para cada paciente. Así, aunque los ICOX-2 reducen el riesgo de complicaciones digestivas, no muestran, en determinadas ocasiones, un adecuado perfil de seguridad CV. Por el contrario, el naproxeno, agente terapéutico con un buen perfil de seguridad CV a dosis de 500 mg/12 h, no presenta ese perfil en el tubo digestivo. Parece lógico pensar que la reducción de este último riesgo (con la adición de esomeprazol) otorgaría al naproxeno un papel relevante en el tratamiento sintomático de la artrosis, y que esta elección terapéutica sería eficiente.

Las múltiples variables potenciales en el riesgo GI y CV en cada paciente dificultan la asignación de la mejor estrategia terapéutica en base a los recursos existentes, por lo que un indicador como la RCEI, que aúna resultados clínicos y económicos de manera relativa entre terapias, es sumamente interesante.

Tabla 5
Resultados del caso base. Años de vida ajustados por calidad (AVAC), costes y relación coste-efectividad incremental (RCEI) de naproxeno/esomeprazol vs resto de alternativas

Estrategias terapéuticas	AVAC	Coste total (€)	RCEI (€/AVAC adicional de naproxeno/esomeprazol vs.)
Naproxeno/esomeprazol	0,5911	662,71€	
Celecoxib	0,5765	843,35€	Naproxeno/esomeprazol es dominante
Etoricoxib	0,5635	960,06€	Naproxeno/esomeprazol es dominante
Diclofenaco + IBP	0,5708	674,67€	Naproxeno/esomeprazol es dominante
Ibuprofeno + IBP	0,5870	599,49€	15.154,20 €/AVAC ^a
Naproxeno + IBP	0,5843	627,19€	5.201,65 €/AVAC ^a
Celecoxib + IBP	0,5996	659,42€	NA ^b
Etoricoxib + IBP	0,5946	699,55€	NA ^b

NA: No aplicable.

^a Naproxeno/esomeprazol sería coste-efectivo frente a estas alternativas considerando un umbral de aceptabilidad de 30.000 €/AVAC adicional.

^b Imposibilidad de aplicar la fórmula propuesta para el cálculo de la RCEI de naproxeno/esomeprazol frente a esta alternativa, por ser una estrategia más efectiva.

Tabla 6
Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

Estrategias terapéuticas	AVAC incrementales (naproxeno/esomeprazol vs)	Coste total (€) incremental (naproxeno/esomeprazol vs)	RCEI (€/AVAC adicional de naproxeno/esomeprazol vs)
<i>Duración de tratamiento: 3 meses</i>			
Celecoxib ^a	0,0075	-99,97€	Naproxeno/esomeprazol es dominante
Etoricoxib ^a	0,0139	-156,58€	Naproxeno/esomeprazol es dominante
Diclofenaco + IBP	0,0096	12,83€	1.342,63 €/AVAC
Ibuprofeno + IBP	0,0017	48,31€	28.353,52 €/AVAC
Naproxeno + IBP	0,0030	33,17€	11.169,24 €/AVAC
<i>Costes manejo de episodios: incremento del 10%</i>			
Celecoxib ^a	0,0147	-190,74€	Naproxeno/esomeprazol es dominante
Etoricoxib ^a	0,0276	-321,00€	Naproxeno/esomeprazol es dominante
Diclofenaco + IBP	0,0203	-25,92€	Naproxeno/esomeprazol es dominante
Ibuprofeno + IBP	0,0042	57,44€	13.768,92 €/AVAC
Naproxeno + IBP	0,0068	28,51€	4.175,96 €/AVAC
<i>Costes manejo de episodios: descuento del 10%</i>			
Celecoxib ^a	0,0147	-170,54€	Naproxeno/esomeprazol es dominante
Etoricoxib ^a	0,0276	-273,70€	Naproxeno/esomeprazol es dominante
Diclofenaco + IBP	0,0203	2,00€	98,55 €/AVAC
Ibuprofeno + IBP	0,0042	68,99€	16.539,49 €/AVAC
Naproxeno + IBP	0,0068	42,52€	6.227,33 €/AVAC
<i>Posología: ibuprofeno: 2.400 mg/día</i>			
Ibuprofeno + IBP	0,0073	14,64€	1.995,29 €/AVAC
<i>Precio celecoxib: estimación precio de versión genérica (reducción 40% sobre precio actual)</i>			
Celecoxib ^a	0,0147	-90,23€	Naproxeno/esomeprazol es dominante
<i>Utilidades por episodio: límite superior del IC 95%</i>			
Celecoxib ^a	0,0086	-180,64€	Naproxeno/esomeprazol es dominante
Etoricoxib ^a	0,0166	-36,85€	Naproxeno/esomeprazol es dominante
Diclofenaco + IBP	0,0120	-11,96€	Naproxeno/esomeprazol es dominante
Ibuprofeno + IBP	0,0026	63,21€	24.153,89 €/AVAC
Naproxeno + IBP	0,0042	35,52€	8.515,03 €/AVAC
<i>Utilidades por episodio: límite inferior del IC 95%</i>			
Celecoxib ^a	0,0202	-180,64€	Naproxeno/esomeprazol es dominante
Etoricoxib ^a	0,0376	-36,85€	Naproxeno/esomeprazol es dominante
Diclofenaco + IBP	0,0279	-11,96€	Naproxeno/esomeprazol es dominante
Ibuprofeno + IBP	0,0056	63,21€	11.322,89 €/AVAC
Naproxeno + IBP	0,0092	35,52€	3.846,38 €/AVAC

AVAC: años de vida ajustados por calidad; RCEI: relación coste-efectividad incremental.

^a Las alternativas ICOX-2 + IBP son más efectivas que naproxeno/esomeprazol, lo que impidió el cálculo de la RCEI de naproxeno/esomeprazol respecto a ellas con la fórmula propuesta para dicho cálculo.

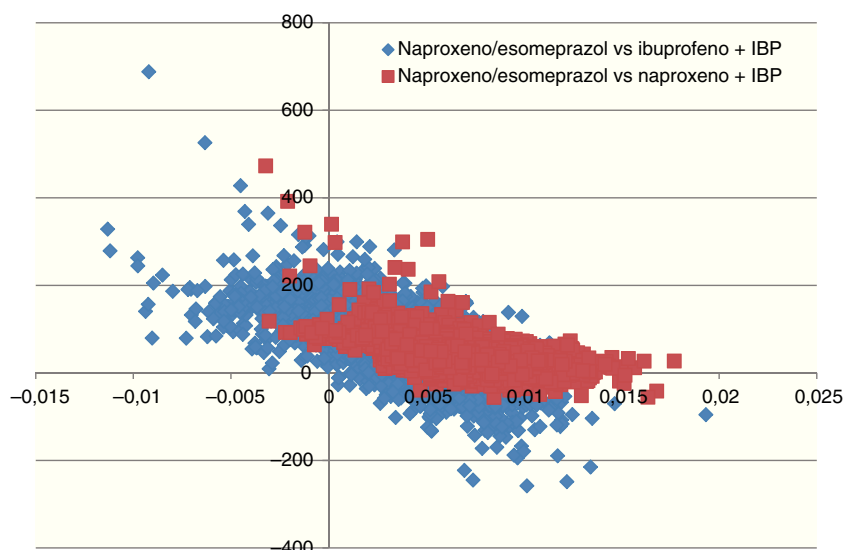


Figura 2. Plano coste-efectividad de naproxeno/esomeprazol. El plano coste-efectividad representa los resultados del ASP. Cada punto representa un valor de RCEI, de cada una de las 10.000 simulaciones de Montecarlo realizadas.

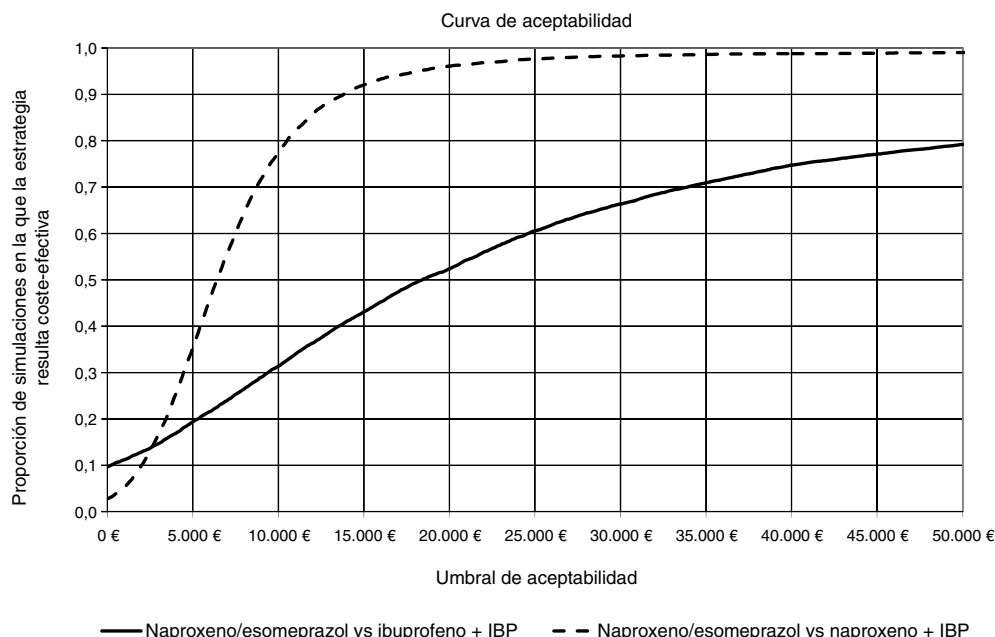


Figura 3. Curva de aceptabilidad de naproxeno/esomeprazol. La curva de aceptabilidad refleja para determinados umbrales de disponibilidad a pagar (de 0 a 50.000€ representados en el eje horizontal), la proporción (en el eje vertical) de los 10.000 valores de RCEI obtenidos en el ASP que serían inferiores a ese determinado umbral, y que se considerarían coste-efectivos.

La RCEI de naproxeno/esomeprazol resultó favorable, incluso en los distintos análisis de sensibilidad, frente al resto de opciones, a excepción del tratamiento ICOX-2 con IBP. La ventaja inicial de los ICOX-2 procedía de la no necesidad, por su menor tasa de episodios GI, de uso concomitante de un IBP, aunque en los últimos tiempos se ha observado un cambio en la práctica clínica, encontrándose la recomendación ICOX-2 + IBP en pacientes de edad avanzada con antecedentes de hemorragias digestivas y la presencia de múltiples factores de riesgo²⁶.

Los resultados obtenidos son importantes desde el punto de vista de la práctica clínica. El paciente con artrosis suele ser de edad avanzada, portador de múltiples comorbilidades crónicas, entre las que habitualmente se incluyen patologías de la esfera CV y digestiva. Numerosos estudios han estratificado estos riesgos en la mencionada población y han establecido consejos de indicación de los AINE con el fin de minimizar el impacto de acontecimientos adversos^{26,27}. La disponibilidad de una combinación fija de un AINE muy eficaz y con excelente perfil CV, como naproxeno, junto con un potente IBP capaz de atenuar su impacto digestivo, constituye en sí misma, a juicio de los autores, una buena alternativa. El análisis que se ha realizado en este estudio corrobora además, desde el punto de vista farmacoeconómico, la visión clínica favorable del medicamento.

El presente trabajo no está exento de algunas limitaciones, algunas de ellas asociadas al carácter teórico inherente al empleo de modelos de decisión analíticos, que al tratarse de simulaciones pueden no resultar un reflejo exacto de la práctica clínica habitual.

La validez y la calidad de los estudios de decisión analíticos radican en su programación, así como en las premisas adoptadas y en los valores considerados para los parámetros incluidos. En el desarrollo de evaluaciones económicas es crucial que el modelo tenga sentido clínico y que los datos procedan de fuentes fidedignas y contrastables, preferentemente publicadas.

El presente modelo se desarrolló con la premisa basal de equivalencia en términos de eficacia de todos los tratamientos incluidos, por lo que las diferencias entre las estrategias evaluadas radican en las diferencias en costes y tasas de aparición de acontecimientos adversos. La decisión de inclusión de los episodios clínicos se

realizó considerando los episodios clínicamente relevantes y con disponibilidad de los datos requeridos¹³. La equivalencia en eficacia, en caso de no ser exacta, podría ser un sesgo del diseño, pero en ausencia de evidencia contrastada procedente de ensayos clínicos comparativos *head-to-head*, debe entenderse como una premisa razonable¹³. El ajuste realizado en relación con las dosis y con la aparición de episodios clínicos que se maneja en el modelo representa una limitación, aunque la metodología es consistente con la empleada en otras investigaciones donde se concluyó que la incertidumbre asociada a este parámetro no influía en los resultados¹⁴.

En ausencia de datos específicos referidos a población española fue necesario recurrir a valores de utilidad por edad de población del Reino Unido. Las utilidades, al estar asociadas a factores culturales, pueden diferir incluso entre países del mismo entorno, pero los análisis de sensibilidad realizados, modificando los valores de utilidades por episodio, no evidenciaron influencia de este parámetro en el sentido de los resultados.

Adicionalmente, se debe considerar el hecho de que en cada ciclo de 3 meses el paciente solo puede sufrir un episodio GI o CV. Esta asunción puede no ser enteramente realista, pero fue imprescindible su adopción para la construcción del modelo, considerándose además que no generaría impacto significativo en los resultados¹³.

Las limitaciones descritas se contrarrestaron con premisas conservadoras y se estudiaron en análisis de sensibilidad, sin demostrar influencia relevante sobre el sentido de los resultados.

Existen diversas publicaciones de evaluaciones económicas de tratamientos empleados en artrosis, tanto a nivel internacional¹⁴ como en el contexto español^{20,28,29}, aunque en conocimiento de los autores, este es el primer análisis coste-utilidad de naproxeno/esomeprazol respecto a otros AINE o ICOX-2 adaptado a España, donde además se proporcionan datos individualizados para cada AINE, en vez de tratar a todos los AINE como un solo grupo.

Los resultados obtenidos, derivados del análisis de una cohorte hipotética de pacientes con un modelo analítico de decisión, sugieren que naproxeno/esomeprazol es una opción terapéutica adecuada que resulta dominante respecto a otras estrategias disponibles, como celecoxib, etoricoxib y diclofenaco + IBP; y además, empleando el umbral de referencia habitual de 30.000€/AVAC

adicional^{30,31}, es una estrategia coste-efectiva tanto frente a la opción más prescrita en la práctica clínica (ibuprofeno + IBP) como frente a la opción de los monocomponentes por separado (naproxeno + IBP).

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.

Conflicto de intereses

IO y MAC son empleados de PORIB, una consultora especializada en el área de evaluación económica de tecnologías sanitarias, que ha recibido una financiación no condicionada de AstraZeneca para este análisis.

MC y JSC son empleados de AstraZeneca.

JT, JLZ y AL han colaborado como expertos clínicos en la validación de los valores de los parámetros empleados en el análisis, y declaran haber recibido por ello una financiación no condicionada de AstraZeneca, que en ningún momento ha influido en la participación y en los resultados obtenidos.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los revisores de *Reumatología Clínica* los comentarios aportados durante la revisión del manuscrito.

Bibliografía

- Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, on behalf of the EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: Results from a national survey. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1040-5.
- García D, Ramon LR. Artrosis. En: Guía de Actuación en Atención Primaria. Barcelona: Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria; 2002. p. 1018-24.
- Loza E, Lopez-Gomez JM, Abasolo L, Maese J, Carmona L, Batlle-Gualda E, Artracard Study Group. Economic burden of knee and hip osteoarthritis in Spain. *Arthritis Rheum.* 2009;61:158-65.
- Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, et al. Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. EULAR Recommendations 2003: An evidence based approach to the management of knee osteoarthritis. Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1145-55.
- American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of the arthritis of the knee and the hip: 2000 update. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1905-15.
- 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.
- 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.
- Chevat C, Peña BM, Al MJ, Rutten FF. Healthcare resource utilisation and costs of treating NSAID-associated gastrointestinal toxicity. A multinational perspective. *Pharmacoeconomics.* 2001;19 Suppl 1:17-32.
- Van Soest EM, Valkhoff VE, Mazzaglia G, Schade R, Molokhia M, Goldstein JL, et al. Suboptimal gastroprotective coverage of NSAID use and the risk of upper gastrointestinal bleeding and ulcers: An observational study using three European databases. *Gut.* 2011;60:1650-9.
- Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomized trials. *BMJ.* 2006;332:302-8.
- Dhillon S. Naproxen/esomeprazole fixed-dose combination: For the treatment of arthritic symptoms and to reduce the risk of gastric ulcers. *Drugs Aging.* 2011;28:237-48.
- Sostek MB, Fort JG, Estborn L, Vikman K. Long-term safety of naproxen and esomeprazole magnesium fixed-dose combination: Phase III study in patients at risk for NSAID-associated gastric ulcers. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:847-54.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: National clinical guideline for care and management in adults. London: Royal College of Physicians, 2008 [consultado 13 Feb 2013]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11926/39720/39720.pdf>
- Latimer N, Lord J, Grant RL, O'Mahony R, Dickson J, Conaghan PG, National Institute for Health and Clinical Excellence Osteoarthritis Guideline Development Group. Cost effectiveness of COX 2 selective inhibitors and traditional NSAIDs alone or in combination with a proton pump inhibitor for people with osteoarthritis. *BMJ.* 2009;339:b2538. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b2538>.
- Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP. Risk factors for NSAID-associated upper GI clinical events in a long-term prospective study of 34,701 arthritis patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:1240-8.
- Maetzel A, Krahn M, Naglie G. The cost effectiveness of rofecoxib and celecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;49:283-92.
- Tu JV, Nardi L, Fang J, Liu J, Khalid L, Johansen H, Canadian Cardiovascular Outcomes Research Team. National trends in rates of death and hospital admissions related to acute myocardial infarction, heart failure and stroke, 1994-2004. *CMAJ.* 2009;180:E118-25.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot plus 2.0 [consultado 14 Nov 2012]. Disponible en: www.portalfarma.com
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Conjunto Mínimo Básico de Datos. Pesos españoles 2008 (V25) [consultado 14 Nov 2012]. Disponible en: http://www.mssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/PESOS_ESPANOLES_AP_GRD.V25.2008.pdf
- Ariza-Ariza R. Rofecoxib frente a antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento de la artrosis: análisis coste-efectividad para España. *Rev Clin Esp.* 2004;204:457-65.
- Holstenson E, Ringborg A, Lindgren P, Coste F, Diamand F, Nieuwlaet R, et al. Predictors of costs related to cardiovascular disease among patients with atrial fibrillation in five European countries. *Europace.* 2011;13:23-30.
- Badia X, Bueno H, González Juanatey JR, Valentín V, Rubio M. Análisis de la relación coste-efectividad a corto y largo plazo de clopidogrel añadido a terapia estándar en pacientes con síndrome coronario agudo en España. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:1385-95.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. Clinical guidelines GC 127. Appendix I. Cost-effectiveness analysis-pharmacological treatments [consultado 13 Feb 2013]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13561/56033/56033.pdf>
- Felson DT. Osteoarthritis. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 18th ed. New York: McGraw Hill; 2012. p. 2828-36.
- Arbolea Rodríguez L. AINE y condroprotectores. En: Cañete Crespillo JD, Gómez-Reino Carnota JJ, González-Gay Mantecón MA, Herrero-Beaumont Cuenca G, Morilas López L, Pablos Álvarez JL, et al., editores. *Manual SER de las enfermedades reumáticas.* 5.ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2008. p. 129-36.
- Lanas A, Martín-Mola E, Ponce J, Navarro F, Piqué JM, Blanco FJ. Estrategia clínica para la prevención de los efectos adversos sobre el tracto digestivo de los antiinflamatorios no esteroideos. *Rev Esp Reumatol.* 2003;30:393-414.
- Bori G, Hernández B, Gobbo M, Lanas A, Salazar M, Terán L, et al. Uso apropiado de los antiinflamatorios no esteroideos en reumatología: documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin.* 2009;5:3-12.
- Rubio-Terrés C, Grupo del estudio VECTRA. Evaluación económica del uso de condroitín sulfato y antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento de la artrosis. Datos del estudio VECTRA. *Reumatol Clin.* 2010;6:187-95.
- 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.
- Sacristán JA, Oliva J, del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit.* 2002;16:334-43.
- 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.