



# Análisis del impacto económico del acuerdo de riesgo compartido clínico (ARCC) con certolizumab pegol (Cimzia®) para el tratamiento de la artritis reumatoide

MIGUEL ÁNGEL CALLEJA<sup>1</sup>, EMILIO MARTÍN MOLA<sup>2</sup>, CARLOS GARCÍA COLLADO<sup>1</sup>, CARLOS RUBIO-TERRÉS<sup>3</sup>, DARIÓ RUBIO-RODRÍGUEZ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. <sup>2</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>3</sup>Health Value, Madrid.

## Resumen

**Objetivos:** El objetivo fue analizar el impacto económico de los acuerdos de riesgo compartido clínico (ARCC) con certolizumab pegol (Cimzia®) para el tratamiento de la artritis reumatoide activa, de moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) incluyendo metotrexato haya sido inadecuada.

**Métodos:** Se realizó un modelo económico, estimando el coste por paciente con y sin ARCC, asumiendo que la inclusión de un paciente en un ARCC no afecta a la eficacia del tratamiento. Dado que la eficacia a las 12 semanas puede diferir según los factores pronósticos de los pacientes, se consideraron los datos de eficacia de dos cohortes diferentes de pacientes: la cohorte de pacientes del propio ARCC (N= 81) (cohorte 1) y la cohorte de los pacientes del estudio observacional prospectivo RENACER (N= 168) (cohorte 2). Las probabilidades de respuesta al tratamiento a la semana 12 se obtuvieron de ambas cohortes; las correspondientes a la semana 52 se obtuvieron de los ensayos clínicos publicados. Los costes incluidos fueron de adquisición de los medicamentos, devolución de la medicación empleada (en caso de fracaso en la semana 12), tratamiento de rescate en ese caso y coste de las reacciones adversas graves. Se estimó el coste por paciente y el impacto presupuestario con y sin ARCC en cada una de las dos cohortes. Se hicieron análisis determinísticos y probabilísticos.

**Resultados:** La respuesta a certolizumab pegol en la semana 12 fue del 80,2% en la cohorte 1 y del 49,4% en la cohorte 2. El uso de tratamientos biológicos previos fue menor en la cohorte 1 que en la cohorte 2 (22% vs. 46%). En los pacientes de la cohorte 1 el coste por paciente fue de 11.831 euros  $\pm$  227 euros con ARCC y de 12.702 euros  $\pm$  37 euros, de no haberse aplicado un esquema como el descrito. Por tanto, el ahorro por paciente de la cohorte 1 incluido en un ARCC fue de 871 euros (IC95% 546-1.272 euros). En los pacientes de la cohorte 2 el ahorro habría sido de 2.213 euros (IC95% 1.910-2.549 euros) en el paciente con ARCC. El ahorro en la cohorte 2 fue mayor que en la cohorte 1 por haber menor tasa de respuesta en la semana 12.

**Conclusiones:** El ARCC con certolizumab pegol supone un considerable ahorro para los hospitales del Sistema Nacional de Salud.

**Palabras clave:** Certolizumab pegol. Rheumatoid arthritis. Clinical risk-sharing agreement.

## Abstract

**Objectives:** The objective was to analyse the economic impact of clinical risk-sharing agreements (CRSA) with certolizumab pegol (Cimzia®) for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis, in adults patients, when the response to the disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), including methotrexate, has been inadequate.

**Methods:** An economic model was performed, estimating the cost per patient with and without CRSA, assuming that CRSA patient inclusion does not affect treatment efficacy. Given that the efficacy at 12 weeks may differ depending on the prognostic factors of the patients, efficacy data from two different patient cohorts were considered: the cohort of CRSA patients (N= 81) (cohort 1) and the patients of RENACER prospective observational study (N= 168) (cohort 2). Treatment response probabilities at week 12 were obtained from both cohorts; corresponding responses at week 52 were obtained from published clinical trials. The costs included were the acquisition of drugs, return of the medication used (in case of failure in the week 12), rescue treatment in this case and cost of severe adverse reactions. It estimated the cost per patient and the budgetary impact with and without CRSA in each of both cohorts. Deterministic and probabilistic analyzes were performed.

**Results:** Certolizumab pegol response at week 12 was 80.2% in cohort 1 and 49.4% in cohort 2. The use of previous biological treatments was minor in cohort 1 than in cohort 2 (22% vs. 46%). For patients in cohort 1 the cost by patient was euros 11,831  $\pm$  euros 227 with CRSA and euros 12,702  $\pm$  euros 37 when the described scheme was not applied. Therefore, the savings per cohort 1 patient included in CRSA was of 871 euros (95% CI euros 546-1,272). In patients of cohort 2 the savings would have been euros 2,213 (95% CI euros 1,910-2,549) with CRSA. The savings in cohort 2 were higher than in cohort 1 for having lower response rate at week 12.

**Conclusions:** The ACSR with certolizumab pegol means a considerable saving for hospitals of the National Health System.

**Key words:** Certolizumab pegol. Rheumatoid arthritis. Clinical risk-sharing agreement.

## INTRODUCCIÓN

La financiación de los nuevos medicamentos se enfrenta a varias incertidumbres. Entre las posibles, cabe citar en primer lugar que es difícil saber con certeza cuál será el impacto presupuestario del nuevo fármaco. En segundo lugar, puede haber cierta incertidumbre sobre su efectividad, por la ausencia de ensayos clínicos que lo comparen con todas las posibles opciones terapéuticas<sup>1</sup>. Una medida para afrontar estas incertidumbres pueden ser los denominados acuerdos de riesgo compartido clínico (ARCC). El objetivo básico de los ARCC aplicados a la financiación de los nuevos medicamentos es el de modificar el sistema de pago tradicional de éstos, basado en un precio fijo por cada envase vendido, por otro que tiene en cuenta los resultados del tratamiento<sup>1</sup>. De este modo, se realiza un pago diferenciado del medicamento en función del resultado clínico obtenido, reduciéndose las incertidumbres derivadas de los resultados sanitarios y pagando por lo que realmente se obtiene<sup>2</sup>.

Los agentes biológicos, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), han revolucionado el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) en los últimos años<sup>3</sup>. Su disponibilidad ha hecho posible un mejor control de la enfermedad y, consiguientemente, una mejoría en la capacidad funcional y en la calidad de vida de los pacientes con AR<sup>4</sup>. Certolizumab pegol (Cimzia®) es un fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) expresado en *Escherichia coli* y conjugado con polietilenglicol<sup>5</sup>. Está indicado, en combinación con metotrexato (MTX), en el tratamiento de la AR activa (de moderada a grave) en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) incluyendo MTX, haya sido inadecuada. También puede

### Autor para correspondencia

Darío Rubio Rodríguez  
 HEALTH VALUE  
 C/ Virgen de Aránzazu, 21. 5º B.  
 28034- Madrid  
 E-mail: drubiorodriguez@healthvalue.org



administrarse en monoterapia cuando exista intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea adecuado<sup>5</sup>. Certolizumab pegol, además de en AR, también está indicado en España en espondiloartritis axial (sin evidencia radiográfica y anquilosante), psoriásica y, fuera del entorno europeo, en la enfermedad de Crohn<sup>5,6</sup>.

Evidencias recientes sugieren que los pacientes con Artritis Reumatoide (AR) con una respuesta rápida al tratamiento con medicamentos biológicos presentan, a largo plazo, mejorías funcionales superiores cuando se comparan con los respondedores tardíos o los no-respondedores<sup>7</sup>. En los estudios de Keystone y cols.<sup>8</sup>, van der Heijde y cols.<sup>9</sup> y Curtis y cols.<sup>10</sup> se ha demostrado que una buena respuesta a certolizumab pegol obtenida a las 12 semanas de tratamiento predice una buena respuesta en la semana 52. En concreto se ha observado el valor predictivo de una respuesta DAS28 de al menos 1,2 unidades a certolizumab pegol<sup>8-10</sup>. Este criterio de efectividad y predictibilidad en la semana 12 ha sido clave para basar y desarrollar los ARCC con certolizumab pegol. La evaluación de la actividad de la enfermedad a las 12 semanas es recomendada tanto en la ficha técnica de certolizumab pegol<sup>5</sup> como en las recomendaciones europeas de la European League Against Rheumatism<sup>11</sup>. Esta predictibilidad descrita con certolizumab pegol no se ha observado con otros fármacos anti-TNF<sup>12</sup>.

Desde 2013 la afiliada española del laboratorio UCB ha firmado varios ARCC en relación con certolizumab pegol en la indicación de AR. Este esquema de acceso mediante ARCC se pactó con hospitales de las comunidades autónomas de Andalucía, Cataluña, Comunidad Valenciana, Extremadura, Madrid, Castilla-La Mancha y País Vasco. Según estos acuerdos de pago por resultados, el laboratorio procedería a la devolución de las dosis de certolizumab pegol (Cimzia®) administradas a los pacientes que en la semana decimosegunda no consiguieron una respuesta clínica óptima o satisfactoria (los criterios de respuesta se explican en el apartado de Métodos)<sup>13</sup>.

Por tanto, el objetivo de este estudio fue analizar el impacto económico en los hospitales españoles de los ARCC con certolizumab pegol (Cimzia®) para el tratamiento de la AR

activa, de moderada a grave, en pacientes adultos, cuando la respuesta a los FAMES, incluyendo MTX, haya sido inadecuada.

## MÉTODOS

### Poblaciones analizadas

Se realizó un modelo económico para estimar el coste por paciente incluido o no en un ARCC (véase su definición en la Introducción) asumiendo que la inclusión de un paciente en un ARCC no afecta a la eficacia del tratamiento de la AR. Dado que la eficacia a las 12 semanas (momento en el que se realiza la primera evaluación del paciente) puede diferir según los factores pronósticos de los pacientes, se consideraron los datos de eficacia de dos cohortes diferentes: la cohorte de pacientes del propio ARCC de UCB con hospitales españoles (denominada cohorte 1) y la cohorte de los pacientes españoles del estudio observacional prospectivo RENACER (denominada cohorte 2)<sup>14</sup>. Por tanto, se hicieron dos análisis sobre el impacto económico de los ARCC con certolizumab pegol: uno con la cohorte 1 y otro con la cohorte 2.

La cohorte 1 incluyó pacientes adultos (N= 81) con AR diagnosticada de acuerdo con los criterios del American College of Rheumatology (ACR) del año 2010<sup>15</sup>, no tratados previamente con fármacos biológicos o que hubieran recibido únicamente un primer fármaco biológico, que cumplirían la dosificación de certolizumab pegol recomendada en su ficha técnica (dosis de inducción de 400 mg las semanas 0, 2 y 4 y, posteriormente, 200 mg cada 2 semanas), en los que se prescribió certolizumab pegol de acuerdo con la indicación aprobada y con posibilidad de evaluación de la respuesta clínica a las 12 semanas del inicio del tratamiento<sup>12,13</sup>. Estos pacientes proceden de 16 hospitales españoles, que contaron en febrero de 2016 con la evaluación de la respuesta DAS28 (Disease Activity Score de 28 articulaciones)<sup>16</sup> en la semana 12, conocida en función de las unidades de certolizumab pegol devueltas al hospital cuando no se produce una respuesta óptima o satisfactoria (véase el epígrafe de Criterios de efectividad) según el ARCC<sup>12,13</sup>.

La cohorte 2 incluyó pacientes adultos (N= 168) con AR diagnosticada de acuerdo con los criterios de 1987 del ACR<sup>17</sup>, incluidos en un

registro de pacientes de 35 hospitales españoles. Al contrario que en la cohorte 1, los pacientes de la cohorte 2 no se incluyeron en ningún ARCC. Todos los pacientes fueron evaluados con DAS28 a las 12 semanas. El 93,5% de los pacientes recibieron las dosis de inducción de certolizumab pegol<sup>14</sup>.

### Criterios de efectividad

El Disease Activity Score (DAS) es un sistema de puntuación para evaluar la actividad de la enfermedad reumatoide, habiendo sido recomendado por la European League Against Rheumatism (EULAR) para este fin tanto en estudios clínicos como para la práctica clínica diaria. El índice DAS combina información relativa al número de articulaciones tumefactas, dolorosas, reactantes de fase aguda y una medición global del estado de salud<sup>18</sup>. Para aumentar el pragmatismo de este índice se ha propuesto el empleo de un índice DAS modificado incluyendo 28 articulaciones (DAS28)<sup>16,18</sup>. Se considera que la actividad de la AR es baja con un DAS28  $\leq 3,2$  y que la actividad es alta con un DAS28  $> 5,1$ . Una puntuación DAS28 menor de 2,6 indica remisión de la enfermedad y un cambio de 1,2 puntos en la puntuación DAS28 indica una modificación significativa de la actividad de la enfermedad<sup>19</sup>.

Como se indicó anteriormente, se ha demostrado que una buena respuesta a certolizumab pegol obtenida a las 12 semanas de tratamiento predice una buena respuesta DAS28 en la semana 52. En concreto se ha observado el valor predictivo de una respuesta DAS28 de al menos 1,2 unidades a certolizumab pegol<sup>8-10</sup>. La tasa de respuesta DAS28 en la semana 12 de tratamiento fue conocida en función de las unidades devueltas de certolizumab pegol según el ARCC<sup>12,13</sup>.

En los ARCC de certolizumab pegol, se consideró que una respuesta al tratamiento a las 12 semanas era óptima si la puntuación de la actividad de la enfermedad en DAS28 es  $\leq 2,6$  (remisión) o  $< 3,2$  (baja actividad). Del mismo modo, se consideró que una respuesta al tratamiento era satisfactoria, en el caso de pacientes con un DAS28 entre 3,2 y 5,1, en los que se consigue una reducción del DAS28 de al menos 1,2 unidades (adicionalmente se consideró que con una disminución de al menos 1,2 unidades, la respuesta sería satisfactoria

igualmente aunque no se alcanzase la puntuación de 3,2)<sup>20,21</sup>.

### Modelo económico

Se ha realizado un análisis de costes y de impacto presupuestario mediante un modelo con diseño de árbol de decisiones. Se asume que el programa de ARCC no influye sobre la efectividad de los tratamientos, solo sobre los costes, dado que el manejo de los pacientes es el de la práctica clínica habitual y no está determinado por la existencia o no de un ARCC. Por estos motivos no se realizó un análisis de coste-efectividad. No obstante, sí se calculó el coste por respuesta en la cohorte 1, siendo éste un análisis secundario del estudio. Se han efectuado análisis determinísticos y probabilísticos.

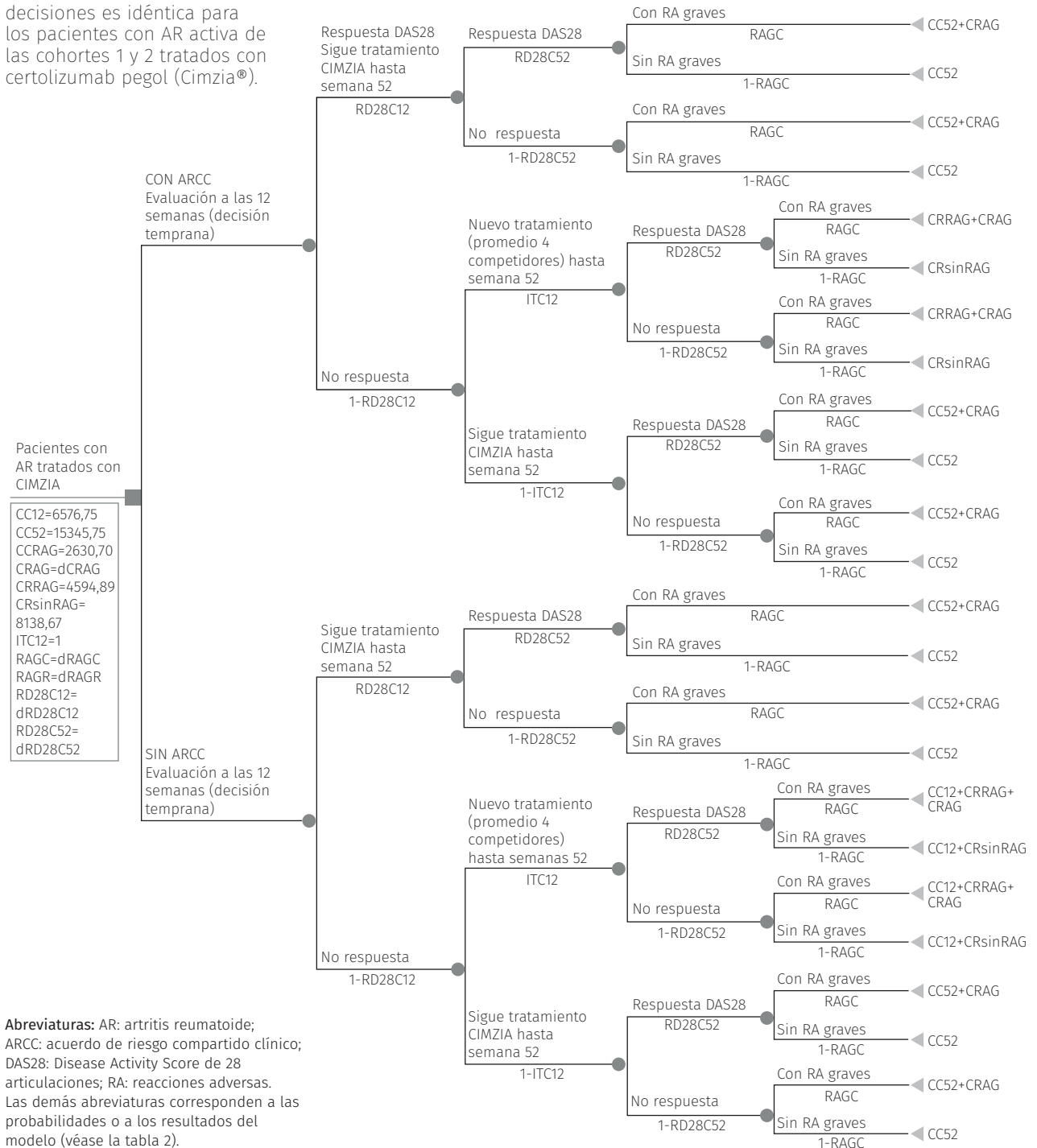
Las premisas del modelo se indican a continuación. La estructura del árbol de decisiones es la representada en la figura 1, siendo la misma para las cohortes 1 y 2. El paciente con AR activa es tratado con certolizumab pegol, con dos posibles decisiones: incluirlo en un ARCC (rama CON ARCC) o no incluirlo (rama SIN ARCC). A partir de estas ramas, la estructura es idéntica en ambas. En ambos casos, se produce la evaluación de la eficacia a las 12 semanas de tratamiento, medida mediante el índice DAS28. En ese momento, hay dos posibles resultados: que haya respuesta DAS28 óptima o satisfactoria al tratamiento (Respuesta DAS28) por lo que éste se prosigue hasta la semana 52, o bien que no se produzca una respuesta adecuada (No respuesta). En este último caso el reumatólogo debe decidir si a pesar de ello prosigue el tratamiento con certolizumab pegol (Sigue tratamiento) o, por el contrario, instaura un tratamiento diferente de la AR (Nuevo tratamiento) mediante otros fármacos anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab) hasta la semana 52. Finalmente, tanto si se prosigue el tratamiento con certolizumab pegol (con o sin respuesta a las 12 semanas) como si se administra un nuevo fármaco, se evalúa la respuesta al cabo de 52 semanas de iniciarse el tratamiento con certolizumab pegol. En uno y otro caso, existe la posibilidad de que el paciente sufra o no reacciones adversas (RA) graves, entendidas como aquellas que obligan a la interrupción del tratamiento.



**FIGURA 1**

**ESTRUCTURA DEL MODELO ECONÓMICO**

La estructura del árbol de decisiones es idéntica para los pacientes con AR activa de las cohortes 1 y 2 tratados con certolizumab pegol (Cimzia®).



**Abreviaturas:** AR: artritis reumatoide; ARCC: acuerdo de riesgo compartido clínico; DAS28: Disease Activity Score de 28 articulaciones; RA: reacciones adversas. Las demás abreviaturas corresponden a las probabilidades o a los resultados del modelo (véase la tabla 2).

**TABLA 1**

 RESULTADOS DE EFICACIA OBTENIDOS EN LAS COHORTES 1 Y 2<sup>14</sup>

Ítem	Cohorte 1	Cohorte 2
Pacientes evaluados en la semana 12	81	168
Pacientes con respuesta óptima/satisfactoria en la semana 12	65 (80,25%)	83 (49,4%)
De éstos, continuaron el tratamiento con Cimzia®	100%	100%*
Pacientes con respuesta NO óptima/satisfactoria	16 (19,75%)	85 (50,6%)
De éstos, abandonaron el tratamiento con Cimzia®	100%	100%*

\*Se asume igual que en la cohorte 1.

**TABLA 2**

PROBABILIDADES DEL MODELO

Ítem	Media	LI IC9%	LS IC 95%	DE	Distribución	Alfa	Beta	Referencias
<b>CERTOLIZUMAB PEGOL</b>								
Respuesta DAS28 (12 semanas)								
Cohorte 1	0,8025	0,7030	0,8746	0,0438	Beta	65,5	16,1	Cohorte 1
Cohorte 2	0,4940	0,4194	0,5689	0,0381	Beta	84,4	86,4	<b>14</b>
Con respuesta, ¿sigue el tratamiento?	1,0000	0,9000	1,0000	0,0255	Normal	1536	0,0007	Cohorte 1
Sin respuesta, ¿se interrumpe?	1,0000	0,9000	1,0000	0,0255	Normal	1536	0,0007	Cohorte 1
Respuesta DAS28 (52 semanas)	0,3181	0,2740	0,3657	0,0234	Beta	125,7	269,5	<b>20</b>
RA graves (interrupción tratamiento)	0,0440	0,0344	0,0561	0,0055	Beta	60,3	1309	<b>22</b>
<b>NUEVO TRATAMIENTO</b>								
Respuesta DAS28 (52 semanas)	0,3181	0,2740	0,3657	0,0234	Beta	125,7	269,5	<b>20</b>
RA graves (interrupción tratamiento)	0,0685	0,0574	0,0694	0,0031	Beta	464,3	6316	<b>22</b>

**Abreviaturas:** DE: desviación estándar; DAS28: Disease Activity Score de 28 articulaciones; LI y LS IC95%: límite inferior y superior del intervalo de confianza del 95%; RA: reacciones adversas.

Las probabilidades de respuesta al tratamiento a la semana 12 se obtuvieron de ambas cohortes. Los datos de la cohorte 1 no han sido publicados y sí lo han sido los de la cohorte 2<sup>14</sup> (Tablas 1 y 2). Las probabilidades de respuesta al tratamiento en la semana 52 y la probabilidad de que se produzcan RA graves se obtuvieron de los ensayos clínicos publicados<sup>20,22-24</sup> (Tabla 2).

En el modelo se asumió que la efectividad de los otros fármacos anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab) es similar a la observada con certolizumab pegol, de acuerdo con dos metaanálisis publicados<sup>22,24</sup>.

### Perspectiva y horizonte temporal

La perspectiva del modelo fue la de los hospitales del Sistema Nacional de Salud (SNS) español, por lo que solo se incluyeron costes directos sanitarios. El horizonte temporal del modelo fue de 52 semanas.

### Estimación de los costes

Los costes incluidos fueron los de adquisición de los medicamentos; la devolución de las dosis de certolizumab pegol (Cimzia®) administradas a los pacientes que en la semana decimosegunda no consiguen una respuesta óptima o satisfactoria; y, finalmente, el trata-



miento de rescate en ese caso y el coste de las RA graves (Tabla 3).

Los precios de venta del laboratorio (PVL) de los medicamentos se obtuvieron de la base de datos BotPlus<sup>25</sup>. El coste del tratamiento hasta la semana 12 y de las semanas 13-52 con certolizumab pegol se calculó conforme a la pauta posológica recomendada en su ficha técnica<sup>5</sup>. Conforme a lo suscrito en el ARCC, en el caso de fracaso del tratamiento en la semana 12 (no se obtiene una respuesta DAS28 óptima o satisfactoria) al hospital se le devuelven sin cargo las dosis de Cimzia<sup>®</sup> por paciente correspondientes al tratamiento en ese periodo<sup>13</sup>. El coste del tratamiento de rescate de los pacientes sin respuesta óptima/satisfactoria con certolizumab pegol es el coste promedio de los anti-TNF infliximab, etanercept, adalimumab y golimumab, administrados entre las semanas 13 y 52. El coste de los tratamientos de rescate se calculó conforme a la pauta posológica recomendada en sus fichas técnicas<sup>26-29</sup> (Tabla 3). Respecto a infliximab, se consideró el precio de Inflectra<sup>®</sup> y no el de Remicade<sup>®</sup>, por ser el de menor precio.

Se asume que las RA graves (las que llevan al abandono del tratamiento) se producirán en los tres primeros meses del mismo<sup>23</sup>. Con el fin de contabilizar el coste de estas RA, se asumió que son en su mayoría infecciones, concretamente neumonías (GRD 89 y 90)<sup>23</sup>. El coste de los Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD) números 89 y 90 se obtuvo de los datos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad<sup>30</sup>. Todos los costes se actualizaron al año 2015 (Tabla 3).

### **Análisis realizados**

Se realizaron dos análisis de costes, uno para cada cohorte de pacientes (cohortes 1 y 2). Así mismo, en cada análisis se consideraron dos escenarios: un caso base determinístico (con los valores promedio de las probabilidades y los costes unitarios) y análisis de sensibilidad, cuyo objetivo fue evaluar el impacto de la incertidumbre de las variables incluidas en el modelo<sup>31</sup>. Con tal propósito se efectuó en primer lugar un análisis de sensibilidad univariante determinístico, representándolo como un diagrama de tornado. En segundo lugar, se realizó un análisis probabilístico, mediante una simulación

de Monte Carlo de segundo orden para una cohorte hipotética de 1.000 pacientes. El análisis probabilístico se llevó a cabo igualmente con el objetivo de evaluar la incertidumbre de las variables del modelo, que se ajustaron a distribuciones beta (en el caso de las probabilidades) o lognormales (en el caso de los costes)<sup>32</sup> (Tablas 2 y 3). Por otra parte, se estimó el impacto presupuestario únicamente en la cohorte 1 (la adscrita a un ARCC).

Aunque se considera que no hay diferencias de efectividad ligadas a los ARCC, se calculó el coste por respuesta DAS28 óptima/satisfactoria así como el coste por año de vida ajustado por la calidad de vida (AVAC), en ambos casos con y sin ARCC, en la cohorte 1. Como se indicó anteriormente, el análisis primario del estudio fue de costes. El cálculo del coste por respuesta en la cohorte 1 fue un análisis secundario del estudio. Las utilidades asociadas a la respuesta DAS28 óptima/satisfactoria o a la ausencia de respuesta, se obtuvieron a partir del instrumento EQ-5D utilizado en el estudio de Sørensen y cols.<sup>33</sup>. Para pacientes de 30 años de edad con AR activa y hasta la edad de 79 años, a una respuesta DAS28 < 2,6 corresponderían 0,90612 (0,89184-0,91837) AVAC y a una respuesta DAS28 ≥ 2,6 corresponderían 0,74082 (0,72857-0,75714) AVAC. Finalmente, se consideró que la pérdida de AVAC en el caso de una RA grave (neumonía) sería de 0,006 AVAC según dos estudios previos<sup>34,35</sup>.

## **RESULTADOS**

### **Análisis de costes determinístico**

**Cohorte 1:** En el caso base del análisis la estrategia con ARCC generaría unos ahorros de 866 euros por paciente (tabla 4).

En la Figura 2-A se representa el análisis de sensibilidad univariante mediante un diagrama de tornado. Como puede observarse, las variables que más afectan al resultado son: (i) el coste de 12 semanas de tratamiento con certolizumab pegol; y (ii) la probabilidad de respuesta DAS28 óptima/satisfactoria con certolizumab pegol en la semana 12 de tratamiento. No obstante, debe señalarse que en todos los casos la estrategia con ARCC generaría ahorros para el SNS.

**TABLA 3**

COSTES DEL MODELO (€ DE 2015)

Ítem	Coste (€)	Referencia
<b>COSTE DE LOS MEDICAMENTOS</b>		
Cimzia® (Certolizumab pegol, 200 mg) (PVL, deducción del 7,5%)	876,90	25
Inflixtra® (Infliximab, 100 mg) (PVL, deducción del 7,5%)	406,77	25
Enbrel® (Etanercept, 25 mg) (PVL, deducción del 7,5%)	390,97	25
Humira® (Adalimumab, 40 mg) (PVL, deducción del 7,5%)	951,17	25
Simponi® (Golimumab, 50 mg) (PVL, deducción del 7,5%)	1.033,23	25
Coste del tratamiento con Cimzia® hasta la semana 12	4.384,50	Calculado
Coste del tratamiento en las semanas 13-52		
Certolizumab pegol	8.330,25	5
Infliximab®	4.067,69	26
Etanercept®	7.819,40	27
Adalimumab®	9.511,68	28
Golimumab®	10.332,25	29
Coste promedio de los tratamientos de rescate	7.932,75	Calculado
<b>COSTE DE LAS REACCIONES ADVERSAS GRAVES</b>		
GRD 89 (neumonía simple y pleuritis, edad > 17 años con CC)		
Medio	3.492,24	30
LI IC95%	2.743,39	Calculado
LS IC95%	4.115,09	Calculado
DE	349,92	Calculado
Distribución	Lognormal	Calculado
Alfa	96,04	Calculado
Beta	35,71	Calculado
GRD 90 (neumonía simple y pleuritis, edad > 17 años sin CC)		
Medio	2.422,15	30
LI IC95%	1.937,72	Calculado
LS IC95%	2.906,58	Calculado
DE	247,16	Calculado
Distribución	Lognormal	Calculado
Alfa	96,04	Calculado
Beta	25,22	Calculado
Promedio de los GRD 89 y 90		
Medio	2.925,69	Calculado
LI IC95%	2.340,56	Calculado
LS IC95%	3.510,83	Calculado
DE	298,54	Calculado
Distribución	Lognormal	Calculado
Alfa	96,04	Calculado
Beta	30,46	Calculado

**Abreviaturas:** CC: complicaciones; DE: desviación estándar; GRD: grupo relacionado por el diagnóstico; IC95%: intervalo de confianza del 95%; LI: límite inferior; LS: límite superior; PVL: precio de venta del laboratorio.





**TABLA 4**

RESULTADO DETERMINÍSTICO: CASO BASE  
Coste por paciente con y sin ARCC, en un  
horizonte temporal de 52 semanas

Estrategia	Coste anual por paciente	Diferencia
<b>Cohorte 1</b>		
Con ARCC	11.837 €	-866 €
Sin ARCC	12.703 €	
<b>Cohorte 2</b>		
Con ARCC	10.264 €	-2.219 €
Sin ARCC	12.483 €	

ARCC: acuerdo de riesgo compartido clínico.

**Cohorte 2:** En esta cohorte de pacientes, el ARCC generaría un mayor ahorro (2.219 euros) en comparación con la cohorte 1.

Según el análisis de sensibilidad univariante, las variables más determinantes del resultado fueron las mismas que en la cohorte 1, generándose ahorros igualmente con la estrategia ARCC (Figura 2-B).

### Análisis de costes probabilístico

**Cohorte 1:** Como se indica en la Tabla 5, el ahorro por paciente incluido en el programa de ARCC ascendería a 871 euros (IC95% 546; 1.272 euros). El ahorro se produjo en los 1.000 análisis realizados, por lo que la probabilidad de que el ARCC genere ahorros para el SNS sería del 100%.

**Cohorte 2:** Al igual que en la cohorte 1, en la cohorte 2 la probabilidad de ahorro en los pacientes con ARCC fue del 100%, con un ahorro medio de 2.213 euros (IC95% 1.910; 2.549 euros) por paciente (Tabla 5).

### Impacto presupuestario en la cohorte 1

Considerando el ahorro por paciente de la estrategia con ARCC obtenido en el análisis probabilístico (871 euros; IC95% 546; 1.272 euros) en la muestra de 81 pacientes analizada en este estudio el ahorro estimado ascendería a 70.551 euros, pudiendo oscilar entre un mínimo de 44.226 euros y un máximo de 103.032 euros. Por cada 100 pacientes incluidos en el ARCC el ahorro ascendería a 87.100 euros (54.600 - 127.200 euros).

### Coste por unidad de efectividad en la cohorte 1

#### Coste por respuesta DAS28 óptima/satisfactoria:

La probabilidad de obtener una respuesta DAS28 óptima/satisfactoria con certolizumab pegol en la semana 12 oscila entre el 80% de los pacientes de la cohorte 1 o el 81% (en el estudio REALISTIC)<sup>36</sup> y el 87% (en el estudio RAPID 1)<sup>20</sup>. El coste por paciente, obtenido en los análisis previos sería de 11.831 euros con ARCC y de 12.702 euros sin ARCC. En consecuencia, el coste de obtener una respuesta DAS28 óptima/satisfactoria sería menor con ARCC que sin acuerdo. En concreto, se estima que para una respuesta del 80% el coste por respuesta sería de unos 1.089 euros menor (entre 683 euros y 1.590 euros menos) en los pacientes incluidos en el programa de ARCC, en comparación con los pacientes no incluidos en el acuerdo.

**Coste por AVAC:** Para los costes por paciente indicados en el apartado anterior y los AVAC anteriormente descritos, el coste por AVAC sería menor con ARCC que sin acuerdo. En concreto, se estima que el coste por AVAC sería 1.098 euros menor (entre 688 y 1.604 euros menos) en los pacientes incluidos en el programa de ARCC.

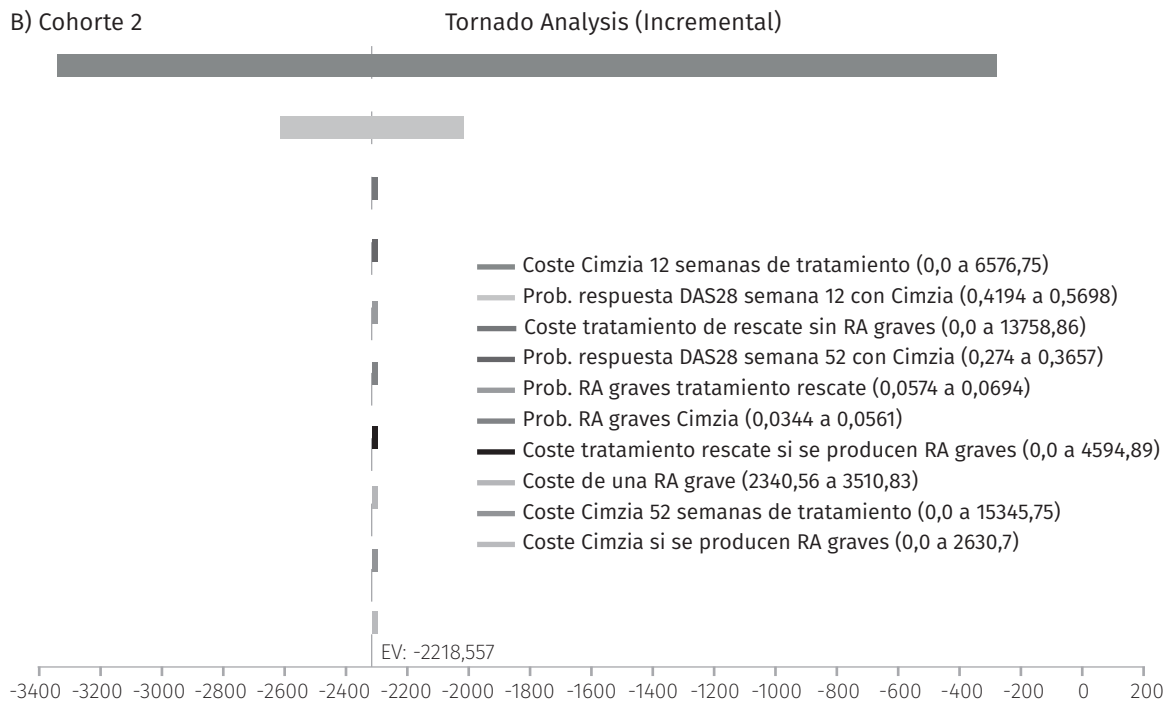
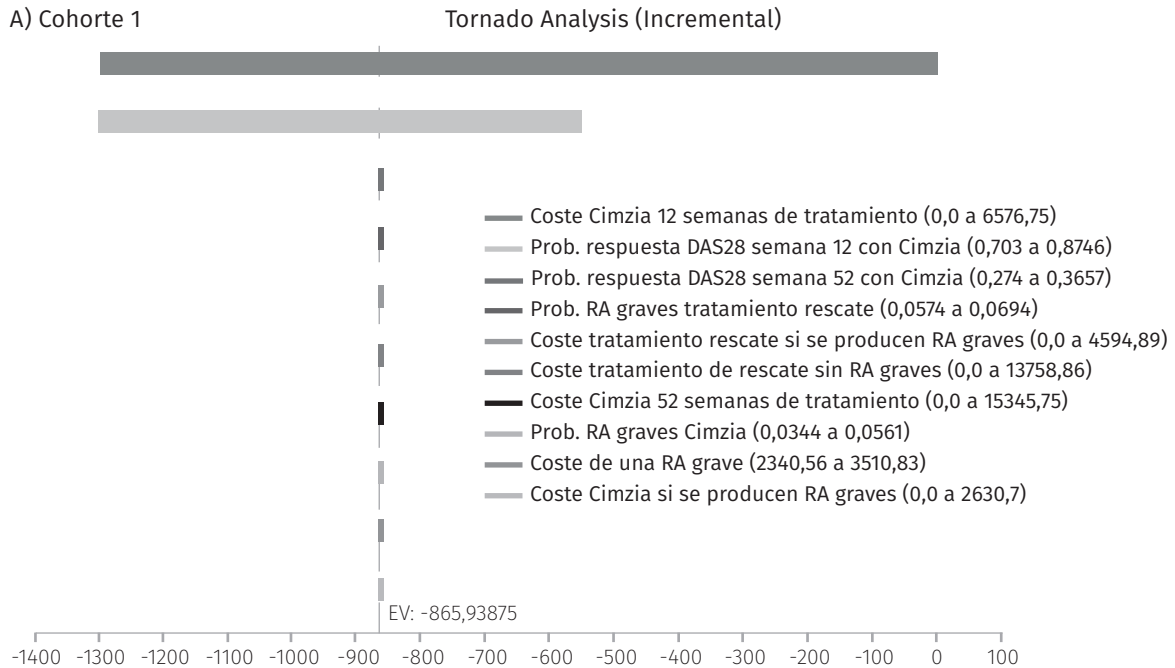
### DISCUSIÓN

La principal conclusión de este estudio es la constatación de que el ARCC de certolizumab pegol con hospitales de siete comunidades autónomas estaría generando considerables ahorros al SNS español. Esto corrobora la utilidad y conveniencia de los acuerdos de pago por resultados asociados al resultado clínico, ya que reducen las incertidumbres aparejadas a la comercialización de los nuevos fármacos.

En la valoración de los resultados del estudio debemos tener en cuenta tanto las posibles limitaciones como las consistencias del mismo. Respecto a las primeras, debe recordarse que se trata de un modelo teórico que es, por definición, una simulación simplificada de la realidad. No obstante, los datos de efectividad en la semana 12 se obtuvieron de dos cohortes de pacientes reales. Por otra parte, el análisis económico contó con una simulación de Monte Carlo<sup>31</sup>. Este es un método computarizado de análisis, desarrollado en la década de

**FIGURA 2**

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DETERMINÍSTICO UNIVARIANTE. DIAGRAMA DE TORNADO





1940, que utiliza técnicas de muestreo estadístico para obtener una aproximación probabilística a la solución de una ecuación o modelo matemático<sup>37</sup>. En el campo de la salud, es un método numérico que permite representar la evolución sanitaria de cada individuo de una muestra de pacientes hipotéticos mediante el muestreo teórico de variables aleatorias cuyo comportamiento se describe mediante unas determinadas distribuciones de muestreo<sup>38</sup>. Por tanto, la simulación de Monte Carlo, permite simular el efecto de los cambios simultáneos y al azar efectuados en diferentes parámetros, intentando imitar de ese modo la evolución clínica real de los pacientes.

El ahorro por paciente ligado al ARCC fue mayor en los pacientes con las características de la cohorte 2 (2.219 euros por paciente) que el observado en los pacientes de la cohorte 1 (866 euros por paciente). Esta diferencia, debida evidentemente a la mayor tasa de devolución en la cohorte 2, podría estar relacionada con posibles diferencias en las características basales de las cohortes (tasa de cumplimiento del tratamiento, tasa de tratamiento de inducción, porcentaje y número de tratamientos biológicos previos, años de evolución de la enfermedad). No obstante, estas variables no estuvieron disponibles para la cohorte 1, motivo por el cual no fue posible investigar las posibles explicaciones mencionadas. Otra diferencia a reseñar entre las cohortes 1 y 2 fue que incluyeron pacientes con AR diagnosticada de acuerdo con diferentes criterios ACR: de los años 2010 y 1987 respectivamente<sup>15,17</sup>.

Todos los costes utilizados en el modelo se tomaron de fuentes españolas<sup>25,30</sup>. La plausibilidad clínica de los supuestos del modelo se validaron con un reumatólogo (EMM) y dos farmacéuticos hospitalarios (MAC, CGC) españoles.

Para evaluar el impacto de las incertidumbres asociadas a cualquier modelo, se hicieron los análisis de sensibilidad determinísticos univariantes, además de los análisis probabilísticos ya descritos. En ambos casos se confirmó la estabilidad del resultado del caso base.

Se han identificado dos estudios del impacto de ARCC con certolizumab pegol, uno realizado en Finlandia<sup>39</sup> y otro en Estados Unidos<sup>40</sup>. El estu-

**TABLA 5**

RESULTADO PROBABILÍSTICO. SIMULACIÓN DE MONTE CARLO.  
Coste anual por paciente

Ítem	Con ARCC	Sin ARCC	Diferencia
<b>Cohorte 1</b>			
Coste medio anual	11.831 €	12.702 €	-871 €
Desviación estándar	227 €	37 €	—
LI del IC95%	11.354 €	12.626 €	-1.272 €
LS del IC95%	12.224 €	12.770 €	-546 €
Probabilidad de ahorro	100%	—	—
<b>Cohorte 2</b>			
Coste medio anual	10.271 €	12.484 €	-2.213 €
Desviación estándar	193 €	32 €	—
LI del IC95%	9.874 €	12.423 €	-2.549 €
LS del IC95%	10.641 €	12.551 €	-1.910 €
Probabilidad de ahorro	100%	—	—

ARCC: acuerdo de riesgo compartido clínico; LI/LS: límite inferior/superior del IC95%.

dio finlandés fue un metaanálisis en red y un modelo de coste-efectividad aplicados a un ARCC. Este estudio concluyó que el coste por paciente y año se reduciría en 1.132 euros gracias a la implantación de un ARCC para certolizumab pegol en AR. En el estudio estadounidense, la aplicación de un programa con ARCC daría lugar a un ahorro anual en la población hipotética del estudio (50 millones de usuarios) de 4,22; 2,26; y 2,26 millones de dólares estadounidenses en los años 1, 2 y 3. No obstante, el estudio de Finlandia sería el más comparable al estudio español debido a la mayor semejanza en los sistemas de salud. En este sentido, ambos estudios indican ahorros similares.

Un aspecto que habrá que tener en cuenta para la realización de futuros estudios de ARCC es el papel cada vez mayor de los fármacos biológicos con biosimilares, ya que en un futuro próximo podrían generar un desplazamiento parcial de los fármacos actualmente comercializados.

Según el presente modelo, la puesta en marcha de ARCC con certolizumab pegol supone unos ahorros considerables para los hospita-

# REFERENCIAS

1. Puig-Junoy J, Meneu R. Aplicación de los contratos de riesgo compartido a la financiación de nuevos medicamentos. *Gestión Clínica y Sanitaria*. 2005; 7: 88-94.
2. Segú JL. Nuevos medicamentos y nuevas formas de financiación: contratos de riesgo compartido. En : *La evaluación económica en farmacogenómica oncológica y hematológica*, 2009: 115-25. Disponible en URL: [http://contenidos.institutoroche.es/pdf/2009/farmacoroche/Farmacoroche\\_10.pdf](http://contenidos.institutoroche.es/pdf/2009/farmacoroche/Farmacoroche_10.pdf) (consulta: 9 de febrero de 2016).
3. Mease PJ. Certolizumab pegol in the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review of its clinical efficacy and safety. *Rheumatology*. 2011; 50:261-70.
4. González-Álvaro I, Martínez-Fernández C, Dorantes-Calderón B, García-Vicuña R, Hernández-Cruz B, Herrero-Ambrosio A, et al; Spanish Rheumatology Society; Spanish Rheumatology Society. 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: 1200-9.
5. Cimzia 200 mg solución inyectable. Ficha técnica o Resumen de características del producto. Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001037/WC500069763.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf) (consulta: 9 de febrero de 2016).
6. Cimzia (certolizumab pegol). Highlights of prescribing information. Disponible en URL: [http://www.cimzia.com/assets/pdf/Prescribing\\_Information.pdf](http://www.cimzia.com/assets/pdf/Prescribing_Information.pdf) (consulta: 1 de marzo de 2016).
7. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 3226-35.
8. Keystone EC, Curtis JR, Fleischmann RM, Furst DE, Khanna D, Smolen JS, Mease PJ, Schiff MH, Coteur G, Davies O, Combe B. Rapid improvement in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis following certolizumab pegol treatment predicts better longterm outcomes: post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2011; 38: 990-6.
9. van der Heijde D, Keystone EC, Curtis JR, Landewé RB, Schiff MH, Khanna D, et al. Timing and magnitude of initial change in disease activity score 28 predicts the likelihood of achieving low disease activity at 1 year in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol: a post-hoc analysis of the RAPID 1 trial. *J Rheumatol*. 2012; 39: 1326-33.



10. Curtis JR, Luijckens K, Kavanaugh A. Predicting future response to certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients: features at 12 weeks associated with low disease activity at 1 year. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64: 658-67.
11. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 492-509.
12. Protocolo del Acuerdo de riesgo compartido en pacientes con artritis reumatoide de Cimzia (certolizumab pegol). UCB Pharma, 2015.
13. ARCC Catsby. 13 de mayo de 2013. [http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/coneix\\_catsalut/convenis\\_contractes/convenis/1482\\_13.pdf](http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/coneix_catsalut/convenis_contractes/convenis/1482_13.pdf) (consulta: 9 de febrero de 2016).
14. Torrente-Segarra V, Urruticoechea A, Sánchez-Andrade A, Tovar JV, Muñoz A, Martínez-Cristóbal A, et al; (RENACER Study Group). RENACER study: Assessment of 12-month efficacy and safety of 168 certolizumab pegol rheumatoid arthritis-treated patients from a Spanish multicenter national database. *Mod Rheumatol*. 2015; 7: 1-6.
15. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 2569-81.
16. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44-8.
17. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
18. Santos-Ramírez C, Rojas J, Santos-Soler G, González-Ferrández, Martínez-Cristóbal A, Muñoz-Gil S, et al. Estudio de correlación entre DAS28-VSG y DAS28-PCR en la cohorte valenciana de pacientes con artritis reumatoide precoz (CoAR-SVR). *Rev. Sociedad Val. Reuma*. 2011; 4: 23-5.
19. Fransen J, Stucki G, Twisk J, Chamot AM, Gerster JC, Langenegger T, et al; members of the Swiss Clinical Quality Management in Rheumatoid Arthritis (SCQM). Effectiveness of a measurement feedback system on outcome in rheumatoid arthritis: a controlled clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 624-9.
20. Keystone EC, Combe B, Smolen J, Strand V, Goel N, van Vollenhoven R, Mease P, Landewé R, Fleischmann R, Luijckens K, van der Heijde D. Sustained efficacy of certolizumab pegol added to methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: 2-year results from the RAPID 1 trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51: 1628-38.
21. van Gestel AM, Prevoo ML, van't Hof MA et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996;39:34-40.
22. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Konttinen YT, Nordström DC, et al. (2012) Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Existing TNF Blocking Agents in Treatment of Rheumatoid Arthritis. *PLoS ONE* 7(1): e30275. doi:10.1371/journal.pone.0030275.
23. Bykerk VP, Cush J, Winthrop K, Calabrese L, Lortholary O, de Longueville M, van Vollenhoven R, Mariette X. Update on the safety profile of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: an integrated analysis from clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 96-103.
24. Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S, Gatto R, De Rosa M, Marinai C. Biological drugs for the treatment of rheumatoid arthritis by the subcutaneous route: interpreting efficacy data to assess statistical equivalence. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014; 6: 207-16.
25. Bot Plus 2.0. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en URL: <https://botplusweb.portal-farma.com/botplus.aspx> (consulta: 11 de febrero de 2016).
26. Inflectra 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002778/WC500151489.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf) (consulta: 12 de septiembre de 2015).
27. Enbrel 25 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000262/WC500027361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf) (consulta: 12 de septiembre de 2015).
28. Humira 40 mg solución inyectable en jeringa precargada. Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf) (consulta: 12 de septiembre de 2015).

29. Simponi 50 mg solución inyectable en pluma precargada. Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000992/WC500052368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf) (consulta: 12 de septiembre de 2015).
30. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad. Norma estatal de los GRD (AP-GRD V25) por grupos de hospitales (cluster). Año 2010. Disponible en URL: [http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/NormaGRD2010/NORMA\\_2010\\_AP\\_GRD\\_V25\\_CLUSTER.pdf](http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/NormaGRD2010/NORMA_2010_AP_GRD_V25_CLUSTER.pdf) (consulta: 12 de septiembre de 2015).
31. Rubio-Terrés C, Cobo E, Sacristán JA, Prieto L, del Llano J, Badia X, por el Grupo ECOMED. Análisis de la incertidumbre en las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122: 668-74.
32. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford: Oxford University Press; 2006.
33. Sørensen J, Linde L, Ostergaard M, Hetland ML. Quality-adjusted life expectancies in patients with rheumatoid arthritis--comparison of index scores from EQ-5D, 15D, and SF-6D. *Value Health*. 2012 Mar-Apr;15(2):334-9.
34. Rozenbaum MH, Sanders EA, van Hoek AJ, Jansen AG, van der Ende A, van den Dobbelsteen G, et al. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination among Dutch infants: economic analysis of the seven valent pneumococcal conjugated vaccine and forecast for the 10 valent and 13 valent vaccines. *BMJ* 2010;340:c2509.
35. Rozenbaum MH, van Hoek AJ, Fleming D, Trotter CL, Miller E, Edmunds WJ. Vaccination of risk groups in England using the 13 valent pneumococcal conjugate vaccine: economic analysis. *BMJ*. 2012 Oct 26;345:e6879.
36. Weinblatt ME, Fleischmann R, Huizinga TW, Emery P, Pope J, Massarotti EM, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: results from the REALISTIC phase IIIb study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51: 2204-14.
37. Firestone M, Fenner-Crisp P, Barry T, Bennett D, Chang S, Callahan M, et al. *Guiding Principles for Monte Carlo Analysis*. Risk Assessment Forum. U.S. Environmental Protection Agency. EPA/630/R-97/001. Washington, March 1997.
38. Paxton P, Curran PJ, Bollen KA, Kirby J, Chen F. Monte Carlo Experiments: Design and Implementation. *Struct Equat Mod*. 2001; 8: 287-312.
39. Asseburg C, Soini E, Puolakka K, Purcaru O, Taiha M, Luosujärvi R. FRI0184. Cost-effectiveness and budget impact of certolizumab pegol against the current mix of anti-tnf treatments in an outcomes-based risk-sharing scheme in finland. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: A434. doi:10.1136/annrheumdis-2013-eular1311.
40. Fust K, Parthan A, O'Sullivan AK, Bedenbaugh A. PSY13. Effect of risk-share agreements on budget impact: a case study of certolizumab pegol in the treatment of rheumatoid arthritis. *Value in Health*. 2012; 15: A100.