

Impacto presupuestario del tratamiento de la colitis ulcerosa con dos especialidades de mesalazina equivalentes terapéuticos. (Estudio COSTECU)

Carlos Rubio-Terrés¹, Antoni Obrador², Joaquín Hinojosa³

1 HERO Consulting. Madrid.

2 Servicio de Gastroenterología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

3 Servicio de Gastroenterología. Hospital de Sagunto. Valencia.

Estudio realizado con una ayuda a la investigación de Faes Farma

Resumen

Objetivo: Determinar si dos especialidades farmacéuticas orales de mesalazina (MES) (Claversal[®], CLA y Pentasa[®], PEN) pueden considerarse terapéuticamente equivalentes en el tratamiento de la colitis ulcerosa (CU) y estimar el impacto sobre el presupuesto que el Sistema Nacional de Salud (SNS) dedica al tratamiento de la CU, en relación con la prescripción de ambas especialidades.

Métodos: Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura médica y un metaanálisis de ensayos clínicos para responder al primer objetivo, y un análisis del impacto presupuestario para el SNS de la sustitución hipotética de PEN por CLA.

Resultados: Según el metaanálisis, no se han demostrado diferencias de eficacia o de tolerancia entre las especialidades CLA y PEN; puede asumirse (a falta de ensayos clínicos que las comparen) que ambas especialidades parecen ser terapéuticamente equivalentes.

En el caso básico (2 g/día de MES), el ahorro anual por paciente que supondría para el SNS el tratamiento con CLA, en lugar de PEN, sería de unos 427 €. Según la dosis diaria considerada, este ahorro podría oscilar aproximadamente entre los 320 (1,5 g/día) y los 854 € anuales (4 g/día) por paciente con CU. El ahorro que esto supondría para el presupuesto del SNS, oscilaría aproximadamente entre 300.000 € anuales (para una sustitución de PEN del 10%) y 3,1 millones de euros al año, en el caso hipotético de una sustitución total de PEN por CLA.

Conclusiones: El gasto del tratamiento de la CU con PEN y CLA en el año 2005 se estima en unos 12 millones de euros. En este contexto, debería tenerse en consideración la posibilidad de obtener ahorros mediante la prescripción de los tratamientos más coste-efectivos.

Introducción

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad caracterizada por una inflamación difusa y crónica

de la mucosa del colon que afecta al recto (95%) y se extiende en sentido proximal y de forma continua. Clínicamente se caracteriza por diarrea con sangre y/o moco en las heces. Evoluciona en forma de "bro-

tes de actividad”, alternando fases de quiescencia con otras de actividad inflamatoria, siendo imprevisible el número, la periodicidad y la gravedad de las mismas. La causa de la CU es desconocida y se ha sugerido que la interacción de factores ambientales e intraluminales en individuos genéticamente predispuestos facilitaría la activación del proceso inflamatorio. Aunque la CU puede manifestarse a cualquier edad, la mayoría de los estudios epidemiológicos establecen picos de incidencia máximos entre los 25 y 35 años, con un segundo pico a los 50-70 años^[1].

Se estima que en España la incidencia y la prevalencia de la CU es de unos 8-9 casos por 100.000 habitantes al año y de unos 70-150 pacientes por 100.000 habitantes, respectivamente^[1,2].

El tratamiento de la CU depende de la situación de la enfermedad. Si está en brote agudo la intención terapéutica es inducir la remisión del brote; tras conseguir la remisión, el objetivo es mantenerla durante el mayor tiempo posible^[1,2]. La sulfasalazina (SSZ) ha sido el principal fármaco empleado en el tratamiento de la CU durante los últimos 50 años^[2]. La mesalazina (MES; ácido 5-aminosalicílico, 5-AAS) es el componente terapéuticamente activo de la SSZ, que se considera actualmente el tratamiento de elección de la CU^[3].

La MES debe penetrar en el interior de la célula epitelial intestinal para ejercer su efecto antiinflamatorio^[4,5]. Sin embargo, cuando la MES libre (sin conjugar) se administra por la vía oral, se absorbe ampliamente en el intestino delgado proximal, siendo acetilada por la mucosa intestinal y por el hígado para dar lugar a su metabolito inactivo (acetil-5-AAS)^[4,6]. Con el objetivo de superar estas desventajas farmacocinéticas de la MES sin conjugar, prevenir los efectos adversos de la SSZ (aunque este asunto es controvertido)^[7] y poder obtener concentraciones adecuadas en las zonas más distales del intestino, se han desarrollado (además de los azoderivados y los conjugados con portadores inertes) principalmente dos formulaciones orales de MES: (i) formas de liberación retardada, en las que MES está recubierta con Eudragit L y S, unas resinas acrílicas dependientes del pH (como la especialidad farmacéutica Claversal[®], CLA); y (ii) formas de liberación prolongada, consistentes en microgránulos de MES

recubiertos con una membrana semipermeable de etilcelulosa (como la especialidad farmacéutica Pentasa[®], PEN)^[4,8,9].

Según las directrices de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA), dos medicamentos son terapéuticamente equivalentes si ambos contienen el mismo principio activo y se ha demostrado clínicamente que tienen la misma eficacia y la misma seguridad^[10]. La primera cuestión que se propuso en el estudio fue si CLA y PEN pueden considerarse terapéuticamente equivalentes.

Se ha estimado que el coste anual de un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal asciende a 7.382 €, de los que un 14,5% se debería al uso de fármacos^[11]. CLA y PEN fueron los agentes antiinflamatorios intestinales más prescritos en 2005 en España, conforme a los datos de IMS Health^[12]. Por otra parte, el precio de venta al público (PVP, IVA incluido) de CLA (28,01 €, 100 comprimidos de 500 mg) es *a priori* inferior al de PEN (58,74 €, 50 sobres de 1.000 mg; 114,51 €, 100 sobres de 1.000 mg)^[13]. En consecuencia, la segunda cuestión que se planteó fue si la prescripción de CLA en lugar de PEN podría generar ahorros al Sistema Nacional de Salud (SNS).

Para responder a las cuestiones formuladas, se hizo un estudio con dos objetivos: (i) determinar si CLA y PEN pueden o no considerarse como terapéuticamente equivalentes; y (ii) estimar el impacto sobre el presupuesto que el SNS dedica al tratamiento de la CU, en relación con la prescripción de PEN y/o CLA.

Métodos

Las principales premisas del estudio (objetivos, criterios de valoración de la eficacia, de la toxicidad y de selección de los estudios del metaanálisis, así como las asunciones del análisis del impacto presupuestario) se resumen en la Tabla I^[1,2,8,9,11,14-17].

Revisión sistemática de la literatura médica

En primer lugar, se revisaron tres metaanálisis publicados^[14-16] sobre el tratamiento de la CU

(inducción y mantenimiento de la remisión) con MES. En segundo lugar, se llevó a cabo una revisión sistemática de ensayos clínicos de CLA y PEN en CU, con el fin de identificar posibles ensayos no incluidos en los citados metaanálisis por haber sido realizados o publicados en fechas posteriores a los mismos. Finalmente, se efectuó un metaanálisis de los ensayos clínicos seleccionados, que comparó los resultados de eficacia y seguridad de ambas especialidades farmacéuticas.

Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, con una duración mínima de 6 meses^[15,16] que incluyeran pacientes de cualquier edad, con CU leve a moderada activa (en brote) o en remisión (mantenimiento), según la definen Truelove y Witts^[17]. Los ensayos debían comparar el tratamiento oral de CLA o PEN con placebo o con SSZ^[15,16]. Las medidas de efectividad fueron las siguientes: (i) inducción o mantenimiento de la remisión clínica; (ii) inducción o mantenimiento de la remisión endoscópica; y (iii) aparición de cualquier efecto secundario adverso^[15,16] (Tabla I).

La búsqueda bibliográfica se hizo en Pubmed, sin ningún límite preestablecido, abarcando los últimos 5 años hasta marzo de 2006. Se utilizaron los términos MeSH "ulcerative colitis" y "aminosalicylic acid", al igual que en los metaanálisis de la Cochrane^[15,16].

La estimación combinada de los efectos se hizo mediante el modelo de efectos aleatorios (MEA), que considera la variabilidad o varianza interestudios. Un metaanálisis basado en un MEA es más conservador que uno efectuado con un modelo de efectos fijos (MEF), ya que da lugar a un resultado con un intervalo de confianza más amplio y hay menos probabilidades de que la diferencia encontrada sea estadísticamente significativa^[18].

Para cada variable de eficacia, se calculó la *odds ratio* (OR) combinada, su intervalo de confianza del 95% (IC del 95%) y el valor de la significación estadística (p) mediante el método de DerSimonian-Laird^[19-22].

Finalmente, se evaluó la homogeneidad de los resultados de los estudios combinados, ya que si éstos son heterogéneos, la fiabilidad del metaanálisis es cuestionable. Por este motivo, si el valor de la χ^2 de

homogeneidad es estadísticamente significativo ($p \leq 0,05$) se considera que existe heterogeneidad, con lo que debemos preguntarnos si los estudios son combinables. Si, por el contrario, el valor de la χ^2 no es estadísticamente significativo ($p > 0,05$) se entiende que los estudios son probablemente homogéneos^[19].

Análisis del impacto sobre el presupuesto del SNS

El análisis del impacto presupuestario es un instrumento de especial relevancia para la toma de decisiones del SNS.

Las asunciones tomadas para analizar el impacto presupuestario de la prescripción de CLA en lugar de PEN, fueron las indicadas en la Tabla I.

El impacto presupuestario para el SNS (IPSNS) se calculó con la fórmula siguiente^[23]:

$$IPSNS = (CM_p * [N_p - N_c]) + (CM_c * N_c) - (CM_p * N_p)$$

en donde CM_p es el coste medio por paciente tratado con PEN, N_p es el número actual de pacientes en tratamiento con PEN, CM_c y N_c son, respectivamente, el coste medio del tratamiento de un paciente con CLA y el número de pacientes que se trataría con CLA en lugar de PEN en el nuevo escenario hipotético.

Se hicieron los análisis sin horizontes temporales concretos, considerando tasas de sustitución de PEN por CLA que oscilaron entre el 10% y el 100%. Las unidades prescritas de CLA y PEN en el año 2005 se obtuvieron de IMS Health^[12]. CLA está indicado en CU y en enfermedad de Crohn^[8]. En consecuencia, se estimó que el 75% de las prescripciones de CLA irían destinadas a la CU, de acuerdo con fuentes españolas^[1,2] y con datos españoles de IMS Health. Por el contrario, PEN sólo está indicada en CU, de acuerdo con su ficha técnica^[9] por lo que se consideró que el 100% de los tratamientos con PEN se ajustan a su única indicación aprobada.

Existe cierta controversia sobre cuáles son las dosis adecuadas de MES en el tratamiento de la CU^[24,25]. Tampoco está bien establecida cuál debe ser la duración del tratamiento^[26]. La dosis diaria definida (DDD) de MES, fijada por la Organización Mundial de la Salud, es de 1,5 g^[27]. Sin embargo,

Tabla I. Premisas tomadas en la revisión sistemática y el análisis del impacto presupuestario en colitis ulcerosa.

Estudio	Objetivos
Revisión sistemática	Establecer si existen diferencias de eficacia o de toxicidad entre CLA y PEN, en pacientes con CU (inducción de remisión del brote y mantenimiento de la remisión).
Impacto presupuestario	Estimar el impacto presupuestario del tratamiento de la CU con PEN y/o CLA.
Revisión sistemática	Criterios de selección de los estudios
Diseño de los estudios ^[15,16]	Ensayos clínicos aleatorizados, doble-ciego, con una duración mínima de 6 meses.
Tipo de pacientes ^[15-17]	Pacientes de cualquier edad, con CU leve a moderada activa (brote) o en remisión (mantenimiento), según la definen Truelove y Witts.
Tratamientos ^[15,16]	Tratamiento oral con MES (CLA o PEN) en pacientes con CU activa o en remisión, en comparación con placebo o con SSZ.
Medidas del efecto ^[15,16]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inducción o mantenimiento de la remisión clínica. 2. Inducción o mantenimiento de la remisión endoscópica. 3. Aparición de cualquier efecto secundario adverso.
Impacto presupuestario	Premisas tomadas
Unidades prescritas en el año 2005 ^[12]	CLA: 443.800 PEN: 150.200
Estimación % de prescripciones por CU ^[1,2,12]	CLA: 61% PEN: 100%
Dosis diaria (g) ^[1,2,8,9]	Caso básico: 2 Análisis de sensibilidad: 1,5; 3,0; 4,0
PVPiva ^[13]	CLA: 100 comprimidos de 500 mg = 28,01 € PEN: 50 sobres de 1.000 mg = 58,74 € 100 sobres de 1.000 mg = 114,51 €

Abreviaturas: CLA: Claversal; CU: colitis ulcerosa; MES: mesalazina; PEN: Pentasa; PVPiva: precio de venta al público, más el 4% de IVA; SSZ: sulfasalazina.

según el metaanálisis de Sutherland y cols., las diferencias frente a placebo se obtienen con dosis iguales o superiores a 2 g diarios^[14], siendo habituales en la práctica clínica las dosis de 3-4 g diarios de MES^[24]. Por este motivo, en el análisis del impacto presupuestario se consideró la dosis de 2 g/día en el caso básico del estudio y las dosis de 1,5; 3,0 y 4,0 g diarios en los análisis de sensibilidad (Tabla I).

No se dispone de datos fiables sobre las tasas de utilización de las diferentes dosis de MES en CU en España (1,5; 2,0; 3,0 y 4,0 g/día). Los diferentes costes de éstas únicamente se valoraron para establecer las diferencias de los costes por paciente tratado. El número de pacientes se consideró una variable teórica dependiente de las dosis administradas. Por tanto, para el análisis del impacto presupuestario se consideró un coste fijo anual de 6.137.000 euros de PEN en CU (el 100% del total, conforme a los datos españoles disponibles)^[12] con lo que el número de pacientes tratados variaría en los escenarios teóricos conforme a la dosis considerada (tanto para PEN

como para CLA) pero sin influir en los costes netos (ahorros con CLA).

Los costes de adquisición de los tratamientos se obtuvieron de la base de medicamentos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos^[13]. El impacto para el presupuesto del SNS se estimó, de manera aproximada, mediante los precios de venta al público (PVP) más IVA, teniendo en cuenta que tanto CLA como PEN son especialidades farmacéuticas con aportación reducida (cícero) de los pacientes^[13].

Resultados

Revisión sistemática de la literatura médica

En los tres metaanálisis publicados se identificaron en total 6 ensayos clínicos que cumplían los criterios de selección (Tabla II), 4 estudios que comparaban CLA y SSZ^[28-31] y 2 de PEN, uno frente a placebo^[32] y el otro frente a SSZ^[33].

Tabla II. Resultados de eficacia y seguridad obtenidos en los ensayos clínicos de las especialidades con mesalazina, Claversal y Pentasa, en la inducción o el mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa.

Estudio Autor (año)	Diseño	Duración del tratamiento (meses)	N	Tratamiento y dosis diaria (g)	Fracaso para inducir o mantener la remisión clínica	Fracaso para inducir o mantener la remisión endoscópica	Manifestación de cualquier efecto secundario adverso
Inducción de la remisión							
Andreoli (1987) ^[28]	ECA, DC	2 meses	6	Claversal: 1,5	2	ND	ND
			6	SSZ: 3,0	3	ND	ND
Rachmilewitz (1989) ^[29]	ECA, DC	2 meses	110	Claversal: 1,5	78	ND	10
			105	SSZ: 3,0	70	ND	20
Hanauer (1996) ^[32]	ECA, DC	2 meses	97	Pentasa: 1,0-2,0-4,0	69	54	ND
			30	Placebo	26	21	ND
Mantenimiento de la remisión							
Andreoli (1987) ^[28]	ECA, DC	12 meses	7	Claversal: 0,75	3	ND	1
			6	SSZ: 1,5	1	ND	1
Ardizzone (1989) ^[30]	ECA, DC	12 meses	44	Claversal: 1,0	20	ND	ND
			44	SSZ: 2,0	27	ND	ND
Rutgeerts (1989) ^[31]	ECA, DC	12 meses	167	Claversal: 0,75	90	ND	24
			167	SSZ: 1,5-2,0	70	ND	20
Mulder (1988) ^[33]	ECA, DC	12 meses	42	Pentasa: 1,5	19	ND	0
			36	SSZ: 3,0	20	ND	3

Abreviaturas: DC: doble ciego; ECA: ensayo clínico aleatorizado; ND: no hay datos disponibles, son insuficientes o irrelevantes para el objetivo del metaanálisis; SSZ: sulfasalazina.

En la búsqueda bibliográfica se identificaron 257 referencias, entre las cuales había un total de 22 ensayos clínicos. Todos ellos fueron excluidos del metaanálisis, conforme a los criterios indicados en la Tabla I, por los motivos siguientes: 8 estudios porque no incluyeron las especialidades analizadas (CLA o PEN)^[34-41]; 5 estudios porque en los mismos no se administró la MES por la vía oral (exclusivamente)^[42-46]; 6 ensayos porque en los mismos no se comparó CLA o PEN con placebo o SSZ^[47-52]; y finalmente 2 ensayos porque no se refieren a la indicación del estudio^[53] o por no ser aleatorizados^[54].

Inducción de la remisión

Sólo se dispone de dos ensayos clínicos (Tabla II). Uno comparó CLA con SSZ^[29] y otro comparó PEN con placebo^[32]. El estudio de Andreoli y cols. se excluyó del análisis debido al escaso número de pacientes que fueron tratados (6 con CLA y 6 con SSZ)^[28]. En consecuencia, se optó por comparar directamente los grupos de CLA y PEN, en lugar de hacer una comparación indirecta.

Los resultados se representan en la Figura 1. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre CLA y PEN, con una OR de 0,99 (IC del 95% 0,54-1,81).

Mantenimiento de la remisión

Excluido el estudio de Andreoli y cols., por el motivo antes indicado, se dispone de 2 ensayos clíni-

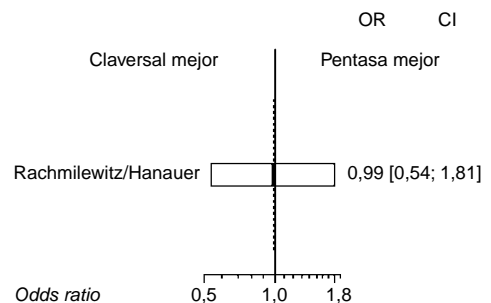


Fig. 1. Comparación de la eficacia de Claversal® (Rachmilewitz, 1989)^[29] y Pentasa® (Hanauer, 1993)^[32] en la inducción de la remisión de la colitis ulcerosa (Odds ratio, modelo de efectos aleatorios, IC del 95%).

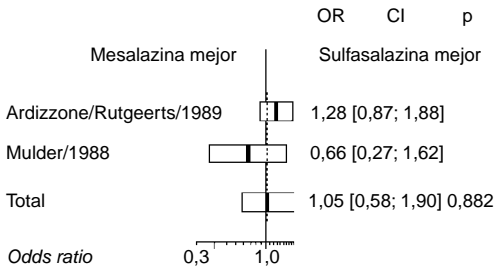


Fig. 2. Comparación de la eficacia de Claversal® (Ardizzone, 1989; Rutgeerts, 1989)^[30,31] y Pentasa® (Mulder, 1988)^[33] en el mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa (Odds ratio, modelo de efectos aleatorios, IC del 95%, p).

cos de CLA, ambos frente a SSZ^[30,31] y de un solo ensayo clínico con PEN, también frente a SSZ^[33] (Tabla II).

Los resultados del metaanálisis se presentan en la Figura 2. La OR para CLA frente a SSZ fue de 1,28 (IC del 95% 0,87-1,88) y la de PEN frente a SSZ fue de 0,66 (IC del 95% 0,27-1,90). Por tanto, ninguno de los dos tratamientos mostró diferencias estadísticamente significativas en comparación con SSZ. La OR combinada tampoco fue significativa para la MES (1,05; IC del 95% 0,58-1,90; p = 0,882) en comparación con SSZ.

La χ^2 de homogeneidad no fue significativa (1,7714; para 1 grado de libertad, p = 0,18) por lo que los estudios fueron en principio comparables.

Efectos adversos

Los datos disponibles impiden extraer conclusiones sobre la tolerancia comparada de CLA y PEN (Tabla II).

De estos resultados pueden extraerse las siguientes conclusiones: (i) no se han demostrado diferencias

de eficacia o de tolerancia entre las especialidades CLA y PEN; (ii) para ello, sería necesario realizar ensayos clínicos comparativos con un tamaño muestral suficiente, actualmente no disponibles; (iii) de acuerdo con los datos actuales, puede asumirse (con la salvedad indicada en el punto ii) que ambas especialidades parecen ser terapéuticamente equivalentes.

Análisis del impacto sobre el presupuesto del SNS

En el caso básico (dosis de 2 g/día de MES) el ahorro anual por paciente que supondría para el SNS el tratamiento con CLA, en lugar de PEN, sería de unos 427 €. Según la dosis diaria considerada, este ahorro podría oscilar aproximadamente entre los 320 (1,5 g/día) y los 854 € anuales (4 g/día) por paciente con CU (Tabla III).

El coste neto, es decir el ahorro que esto supondría para el presupuesto del SNS, oscilaría aproximadamente entre 313.000 € anuales (para una sustitución de PEN del 10%) y 3,1 millones de euros al año, en el caso hipotético de una sustitución total de PEN por CLA (Tabla IV).

Discusión

De acuerdo con los estudios disponibles, CLA y PEN parecen ser terapéuticamente equivalentes en el tratamiento de la CU. Sin embargo, debido al menor coste de adquisición de CLA, en el caso hipotético de que se produjera una sustitución de PEN por CLA, el gasto por medicamentos para la CU del SNS podría reducirse hasta en 1,5 millones de euros en el supues-

Tabla III. Coste anual por paciente, para el SNS, de la prescripción de Claversal en lugar de Pentasa, en pacientes con colitis ulcerosa (costes en euros, €, de 2005).

Ítem	Dosis diaria de MES			
	1,5 g	2 g	3 g	4 g
Coste anual del tratamiento de 1 paciente				
CLA	306,71	408,95	613,42	817,89
PEN	626,94	835,92	1.253,88	1.671,85
Diferencia	- 320,23	- 426,97	- 640,46	- 853,96

Abreviaturas: CLA: Claversal; CU: colitis ulcerosa; MES: mesalazina; PEN: Pentasa; SNS: Sistema Nacional de Salud.

Tabla IV. Resultados del análisis del impacto presupuestario para el SNS de la prescripción de Claversal en lugar de Pentasa, en pacientes con colitis ulcerosa.

Ítem	Sustitución de PEN por CLA	Resultados
Coste anual actual estimado de PEN en CU (€ de 2005)	–	6.137.000 €
Número estimado de pacientes tratados con PEN		
Dosis de PEN = 1,5 g/día	–	9.789 pacientes
Dosis de PEN = 2,0 g/día	–	7.342 pacientes
Dosis de PEN = 3,0 g/día	–	4.894 pacientes
Dosis de PEN = 4,0 g/día	–	3.671 pacientes
Coste anual proyectado con la sustitución de PEN por CLA (€ de 2005)		
	10%	5.823.531 €
	25%	5.353.328 €
	50%	4.569.656 €
	100%	3.002.312 €
Coste neto (impacto sobre el presupuesto del SNS) (€ de 2005)		
	10%	– 313.469
	25%	783.672 €
	50%	– 1.567.344
	100%	– 3.134.688

Abreviaturas: CLA: Claversal; CU: colitis ulcerosa; PEN: Pentasa; SNS: Sistema Nacional de Salud.

to de una sustitución del 50% de las prescripciones de PEN y en hasta más de 3 millones de euros en el caso hipotético de que se produjera una sustitución completa de PEN por CLA.

En la valoración de estos resultados, debe considerarse que son fruto de un modelo teórico de impacto presupuestario que, no obstante, puede ser de utilidad para la toma de decisiones de las Autoridades Sanitarias. Se asumió que ambas especialidades farmacéuticas son terapéuticamente equivalentes, de acuerdo con las conclusiones de un metaanálisis que confirma las de otro metaanálisis anterior^[14]. No obstante, es evidente que esta asunción no estará plenamente validada hasta que se disponga de ensayos clínicos que comparen directamente CLA y PEN, lo que parece muy improbable en estos momentos.

No fue posible determinar con datos reales las tasas de utilización de las diferentes dosis terapéuticas de MES (entre 1,5 y 4 g diarios) en los pacientes con CU. Los diferentes costes de las dosis diarias de MES únicamente se valoraron para establecer las diferencias de los costes por paciente tratado. El número de pacientes se consideró una variable teórica dependiente de las dosis administradas. Por tanto, para el análisis del impacto presupuestario, se consideró un coste fijo anual de 6.137.000 euros de PEN en CU (el 100% del total, conforme a los datos españoles disponibles)^[12] con lo que el número de

pacientes tratados variaría en los escenarios teóricos conforme a la dosis considerada (tanto para PEN como para CLA) pero sin influir en los costes netos (ahorro con CLA).

En un reciente estudio europeo sobre el coste de la enfermedad inflamatoria intestinal, en el que participó España, se estimó que el coste medio por paciente sería de 4.250 € anuales^[55]. En otro estudio español se estimó que el coste anual de un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal, puede ascender hasta los 7.382 €, de los que un 14,5% se debería al uso de fármacos^[11]. Se estima que el gasto por PEN y CLA en colitis ulcerosa en el año 2005 fue aproximadamente de 6 y 6 millones de euros, respectivamente, según datos de IMS^[12]. En este contexto, parece evidente que la posibilidad de obtener ahorros anuales de hasta 3 millones de euros debería tenerse en consideración.

Bibliografía

1. García Paredes J, Peña AS, Mendoza JL. Colitis ulcerosa. Disponible en URL: <http://www.sepd.es> (consulta: diciembre de 2005).
2. García Betanzos R. Enfermedad inflamatoria intestinal. Guías Clínicas 2003; 3 (12). Disponible en URL: <http://www.fisterra.com> (consulta: diciembre de 2005).
3. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL, on behalf of the IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the

- management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53 (Suppl V): 1-16.
4. Hinojosa J. Farmacocinética de los preparados de 5-ASA. ¿Se relaciona con su eficacia terapéutica? *Enf Inf Int* al día 2002; 1: 4-8.
 5. Birketvedt GS, Berg KJ, Fausa O, Florholmen J. Glomerular and tubular renal functions after long-term medication of sulphasalazine, olsalazine, and mesalazine in patients with ulcerative colitis. *Infl Bowel Dis* 2000; 6: 275-9.
 6. Haagen NO, Bondesen S. Kinetics of 5-ASA after jejunal instillation in man. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16: 738-40.
 7. Ransford RAJ, Langman MJS. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut* 2002; 51: 536-9.
 8. Ficha Técnica de Claversal® (500 mg, comprimidos; 500 mg, supositorios; espuma rectal). Faes Farma, SA.
 9. Ficha Técnica de Pentasa® (1 g, sobres con granulado). Ferring, SA.
 10. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 26 July 2001.
 11. Bernard Krief. Estudio prospectivo Delphi. Costes sociales y económicos de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn). Madrid: Gabinete de estudios sociológicos Bernard Krief, Enero 2005.
 12. IMS Health. España: Agentes antiinflamatorios intestinales. Diciembre, 2005.
 13. Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en URL: <http://www.portalfarma.com/home.nsf> (consulta: marzo, 2006).
 14. Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. A meta-analysis of 5-Aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1993; 118: 540-9.
 15. Sutherland LR, Beck P, May G, Makiyama K. Tratamiento oral con ácido 5-aminosalicílico para mantener la remisión de la colitis ulcerosa (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005. Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en URL: <http://www.update-software.com> (consulta: febrero de 2006).
 16. Sutherland L, MacDonald JK. Ácido 5-aminosalicílico oral para la inducción de la remisión de la colitis ulcerosa (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005. Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en URL: <http://www.update-software.com> (consulta: febrero de 2006).
 17. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 4947: 1041-8.
 18. Cooper H, Hedges LV (Eds). *The handbook of research synthesis*. New York: Russel Sage Foundation, 1994.
 19. Rubio Terrés C. Introducción al metaanálisis en oncología. En: Rubio Terrés (Ed.) *Farmacoeconomía en Oncología: II. Introducción al metaanálisis*. Casos prácticos de evaluación económica. Madrid: Wyeth Orfi, 1999.
 20. Petitti DB. Meta-analysis, decision analysis and cost-effectiveness analysis. *Methods for quantitative synthesis in medicine*. New York: Oxford University Press, 1994.
 21. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clin Trials* 1986; 7: 177-188.
 22. Bakke O, Carné X, García Alonso F. *Ensayos clínicos con medicamentos. Fundamentos básicos, metodología y práctica*. Barcelona: Ediciones Doyma SA, 1994.
 23. Brosa M, Gisbert R, Rodríguez JM, Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoeconomics - Spanish Research Articles* 2005; 2: 65-78.
 24. Riley SA. What dose of 5-aminosalicylic acid (mesalazine) in ulcerative colitis? *Gut* 1998; 42: 761-3.
 25. Nos P. Tratamiento en el brote agudo. ¿Cuándo y a qué dosis son útiles los salicilatos? *Enf Inf Int* al día 2002; 1: 9-12.
 26. Vera I, Abreu L, Chantar C. Cuáles son los límites del tratamiento médico en la enfermedad inflamatoria intestinal? Disponible en URL: <http://www.geteccu.org/home/index.asp> (consulta: febrero de 2006).
 27. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/- Index 2006. Disponible en URL: <http://www.whocc.no/atc/-indexdatabase/index.php?query=A07EC02> (consulta: marzo de 2006).
 28. Andreoli A, Cosentino R, Trotti R, Berri F, Pranterà C. 5-aminosalicylic-acid (5-ASA) vs salazopyrin (SASP) in the oral treatment of active ulcerative colitis (UC) and in remission (Abstract). *Clinical Controversies in Inflammatory Bowel Disease* 1987: 170.
 29. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *Br Med J* 1989; 298: 82-6.
 30. Ardizzone S, Petrioli M, Molteni P, Desideri S, Bianchi Porro G. Coated oral 5-aminosalicylic acid (Claversal) is equivalent to sulfAASlazine for remission maintenance in ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21: 287-9.
 31. Rutgeerts P. Comparative efficacy of coated oral 5-aminosalicylic acid (Claversal) and sulphAASlazine for maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1989; 3: 183-91.
 32. Hanauer S, Schwartz J, Robinson M, Roufail W, Arora S, Cello J, et al and the Pentasa Study Group. Mesalamine capsules for the treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1188-97.
 33. Mulder CJ, Tytgat GN, Weterman IT, Dekker W, Blok P, Schrijver M, et al. Double-blind comparison of slow-release 5-aminosalicylate and sulfAASlazine in remission maintenance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988; 95: 1449-53.
 34. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, Katz S, Safdi M, Woogen S, et al. Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2478-85.
 35. Ingram JR, Thomas GA, Rhodes J, Green JT, Hawkes ND, Swift JL, et al. A randomized trial of nicotine enemas for active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1107-14.
 36. Forbes A, Al-Damluji A, Ashworth S, Bramble M, Herbert K, Ho J, et al. Multicentre randomized-controlled clinical trial of Ipolcol, a new enteric coated form of mesalazine, in comparison with Asacol in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1099-104.
 37. Mantzaris GJ, Sfakianakis M, Archavlis E, Petraki K, Christidou A, Karagiannidis A, et al. A prospective randomized observer-blind 2-year trial of azathioprine monotherapy versus azathioprine and olsalazine for the maintenance of remission of steroid-dependent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1122-8.
 38. Sinha A, Nighthingale J, West KP, Berlanga-Acosta J, Playford RJ. Epidermal growth factor enemas with oral mesalamine for mild-to-moderate left-sided ulcerative colitis or proctitis. *N Engl J Med* 2003; 349: 350-7.

39. Vernia P, Annese V, Bresci G, d'Albasio G, D'Inca R, Giaccari S, et al. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon and del Retto. Topical butyrate improves efficacy of 5-ASA in refractory distal ulcerative colitis: results of a multicentre trial. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 244-8.
40. Mansfield JC, Gjaffer MH, Cann PA, McKenna D, Thornton PC, Holdsworth CD. A double-blind comparison of balsalazide, 6.75 g, and sulfasalazine, 3 g, as sole therapy in the management of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 69-77.
41. Green JR, Mansfield JC, Gibson JA, Kerr GD, Thornton PC. A double-blind comparison of balsalazide, 6.75 g, and sulfasalazine, 3 g, in patients with newly diagnosed or relapsed active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 61-8.
42. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassul M, Tan TG, Dignass A, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005; 54: 960-5.
43. Mahmood A, Melley L, Fitzgerald AJ, Ghish S, playford RJ. Trial of trefoil factor 3 enemas, in combination with oral 5-aminosalicylic acid, for the treatment of mild-to-moderate left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1357-64.
44. Paoluzi P, D'Albasio G, Pera A, Bianchi Porro G, Paoluzi OA, Pica R, et al. Oral and topical 5-aminosalicylic acid (mesalazine) in inducing and maintaining remission in mild-moderate relapse of ulcerative colitis: one-year randomised multicentre trial. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 787-93.
45. Malchow H, Gertz B, CLAFOAM Study group. A new mesalazine foam enema (Claversal Foam) compared with a standard liquid enema in patients with active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 415-23.
46. Tokui K, Asai Y, Arakawa T, Matsumoto T, Nabeshima T. Comparative absorption of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) after administration of a 5-ASA enema and salazosulfapyridine (SASP) after an SASP suppository in Japanese volunteers. *Biol Pharm Bull* 2002; 25: 264-7.
47. Gionchetti P, D'Arienzo A, Rizzello F, Manguso F, Maieron R, Lecis PE, et al. Topical treatment of distal active ulcerative colitis with beclomethasone dipropionate or mesalamine: a single-blind randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 291-7.
48. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Forti G, Modeo ME, Gigliobianco A. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Med Sci Monit* 2004; 10: 26-31.
49. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukas M, Fixa B, Kascak M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617-23.
50. Pruitt R, Hanson J, Safdi M, Wruble L, Hardi R, Johanson J, et al. Balsalazide is superior to mesalamine in the time to improvement of signs and symptoms of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 3078-86.
51. Kruis W, Schreiber S, Theuer D, Brandes JW, Schutz E, Howaldt S, et al. Low dose balsalazide (1.5 g twice daily) and mesalazine (0.5 g three times daily) maintained remission of ulcerative colitis but high dose balsalazide (3.0 g twice daily) was superior in preventing relapses. *Gut* 2001; 49: 783-9.
52. Levine DS, Riff DS, Pruitt R, Wruble L, Koval G, Sales D, et al. A randomised, double blind, dose-response comparison of balsalazide (6.75 g), balsalazide (2.25 g), and mesalamine (2.4 g) in the treatment of active, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1398-407.
53. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo F, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for the treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 47-53.
54. Frieri G, Pimpo M, Galletti B, Palumbo G, Corrao G, Latella G, et al. Long-term oral plus topical mesalazine in frequently relapsing ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 92-6.
55. Odes SH, Friger M, Vardi H, Wolters F, Russel M, Moum B, et al. Differences in resource consumption in a European inflammatory bowel disease population-based inception cohort with 10 years follow-up. Disponible en URL: <http://www.gastro.org/> (consulta: marzo de 2006).

Correspondencia: Dr. Carlos Rubio Terrés, HERO Consulting. c/ Virgen de Aránzazu, 21. 28034 Madrid. E-mail: carlosrubio@wanadoo.es

