



Original article

[Artículo traducido] Análisis costes-efectividad del tocilizumab biosimilar subcutáneo en pacientes con artritis reumatoide en España



Fernando Pérez-Ruiz^a, Carlos Crespo-Diz^b, Joan Antoni Schoenenberger-Arnauiz^{c,d}, Mónica Cerezales^e, Carlos Crespo^f, Marcelo Alejandro Guigini^g, José Ignacio Peinado-Fabregat^g y Mónica Climente-Martí^{h,*}

^a Chief of Rheumatology Division, Osakidetza, OSI-EEC, Cruces University Hospital, Barakaldo, Bizkaia, Spain

^b Chief of Hospital Pharmacy Department, Área Sanitaria Pontevedra e O Salnés / Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, Spain

^c Chief of Pharmacy Department, Regió Sanitària de Lleida, Lleida, Spain

^d Universitat de Lleida, Lleida, Spain

^e Axentiva Solutions S.L., Oviedo, Spain

^f Axentiva Solutions S.L., Barcelona, Spain

^g Fresenius Kabi España, S.A.U, Barcelona, Spain

^h Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, Spain

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de julio de 2024

Aceptado el 12 de noviembre de 2024

On-line el 19 de marzo de 2025

Palabras clave:

Tocilizumab

Biosimilar

Coste-efectividad

ICER

Artritis reumatoide

R E S U M E N

Introducción: La artritis reumatoide (AR) es la enfermedad reumática inflamatoria crónica más común, y su manejo y morbilidad suponen una gran carga para los sistemas de salud. El desarrollo y uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad han contribuido a mejoras para los pacientes, sin embargo, los altos costes han impedido su uso generalizado. La aparición de los biosimilares está cambiando este paradigma al ofrecer el mismo perfil de beneficio-riesgo a un menor coste. El objetivo es analizar el coste-efectividad de tocilizumab biosimilar (bsTCZ) subcutáneo en pacientes con AR moderada-severa en España desde la perspectiva del sistema de salud.

Métodos: Se desarrolló un modelo de Markov con un horizonte temporal de toda la vida incluyendo cinco estados de salud: remisión de la enfermedad; actividad baja, moderada o alta; y muerte. Mediante una búsqueda PICO-S-T se identificó la eficacia de los tratamientos en metanálisis y metanálisis en red, y se complementó con evidencia de ensayos clínicos publicados. Los costes farmacológicos se obtuvieron de la base de datos BotPlus, y los de recursos de las tarifas regionales. Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos para validar la robustez de los resultados. Se calculó la ratio coste-efectividad incremental (RCEI) para el coste/porcentaje de remisión y el coste/años de vida ganados ajustados por calidad (AVAC).

Resultados: El coste durante toda la vida de bsTCZ fue 183.741€ (más bajo) frente a los comparativos que oscilaban entre 184.317€ para infliximab y 201.972€ (más alto) para certolizumab. Los AVAC fueron 13,74 para upadacitinib y 13,73 para sarilumab y tocilizumab, con valores entre 13,53 y 13,72 para los comparadores. El RCEI en €/remisión y €/AVAC mostraron que bsTCZ fue dominante o la alternativa más coste-efectiva en la mayoría de las comparaciones. Los análisis de sensibilidad mostraron que el coste a largo plazo de bsTCZ y la transición de baja a moderada fueron los factores más influyentes. Además, bsTCZ fue dominante o coste-efectivo en todas las comparaciones.

Conclusiones: bsTCZ demostró ser una alternativa coste-efectiva y que genera ahorros en el tratamiento de pacientes con AR en España en comparación con las alternativas terapéuticas disponibles.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.11.004>.

* Autor para correspondencia. Servicio de Farmacia Doctor Peset, Avenida Gaspar Aguilar, 90 46017 Valencia, Spain.

Correo electrónico: climente_mon@gva.es (M. Climente-Martí).

<https://doi.org/10.1016/j.farma.2025.02.006>

1130-6343/© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cost-effectiveness analysis of subcutaneous biosimilar tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in Spain

A B S T R A C T

Keywords:
Tocilizumab
Biosimilar
Cost-effectiveness
ICER
Rheumatoid arthritis

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is the most common chronic inflammatory rheumatic disease, its management and morbidity impose a great burden to healthcare systems. Development and rollout of biological disease modifying anti-rheumatic drugs has contributed to improvements for patients, however, high costs have prevented them to be widely used. This is being addressed with biosimilars, with equal benefit–risk profile and reduced costs. The objective is to analyze the cost-effectiveness of subcutaneous biosimilar tocilizumab (bsTCZ) for patients with moderate–severe RA in Spain from a healthcare system perspective.

Methods: A Markov model was developed with a lifetime horizon including 5 health states: remission of the disease; low, moderate, or high activity; and death. A PICO-S-T search retrieved efficacy of treatments in meta-analysis and network meta-analysis, and was further complemented with published clinical trials. Pharmacological costs were obtained from the BotPlus database, and medical resources costs from regional tariffs. Deterministic and probabilistic sensitivity analysis were performed to validate the robustness of results. Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for cost/percentage of remission and cost/quality-adjusted life year (QALY) gain were calculated.

Results: Lifetime cost of bsTCZ was 183 741€ (lowest) versus comparative costs ranging from 184 317€ for infliximab to 201 972€ (highest) for certolizumab. QALYs were 13.74 for upadacitinib and 13.73 for sarilumab and tocilizumab with values between 13.53 and 13.72 for the comparators. ICERs as €/remission and €/QALY showed that bsTCZ was either dominant in most of the comparisons or the most cost-effective alternative. The sensitivity analysis showed that bsTCZ long term cost, and transition from low to moderate disease activity health status were the most influential factors. Moreover, bsTCZ was either dominant or cost-effective in all the comparisons.

Conclusions: bsTCZ demonstrated to be a cost-effective and cost-saving alternative for the treatment of patients with RA in Spain when compared to all the available therapeutic alternatives.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria inmunomediada (IMID por sus siglas en inglés), cuyas manifestaciones clínicas suponen una carga humanística^{1,2} y un gran impacto económico para los sistemas sanitarios a nivel mundial, debido al elevado consumo de recursos que se genera en el adecuado manejo de los pacientes afectados, tanto derivados de la propia enfermedad como de la morbilidad asociada³. En España, esta carga es mucho más elevada que en Europa y otras partes del mundo, y además tiene una mayor afectación en mujeres⁴. La AR representa el 5% de la carga total de las enfermedades reumáticas en España (4,4% de la carga total en Europa Occidental y 4% a nivel mundial)⁴. La prevalencia de la AR y la multimorbilidad están aumentando exponencialmente, así como las tasas de hospitalización (oscilan entre 31,6/100.000 habitantes en 2002 y 56,3/100.000 habitantes en 2017)⁵ motivadas en parte por una reducción de la mortalidad por AR. Esta reducción fue del 43,8% en los países con rentas más altas, debido a una mejor gestión de los pacientes mediante el control de la enfermedad y los tratamientos basados en objetivos terapéuticos².

La AR es la enfermedad reumática inflamatoria crónica más frecuente y se ha descrito que su prevalencia estimada en España es del 0,82% (IC 95% 0,59–1,15) afectando predominantemente a mujeres⁶. En el estudio llevado a cabo por Silva-Fernández et al., también estiman que hay entre 220.000 y 430.000 pacientes con AR mayores de 20 años en España. La mayoría de los pacientes tenían entre 40 y 59 años, una edad en la que estos se encuentran en activo laboralmente^{1,6}, lo que, unido a su efecto debilitante en los pacientes que padecen la enfermedad, conlleva una elevada carga humanística y económica³.

El enfoque terapéutico para estos pacientes cambió radicalmente hace 20 años con el desarrollo de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEb), que han supuesto una gran mejora de las condiciones de vida de los pacientes al permitir un mejor control de la enfermedad, un menor consumo de corticoides⁷, y una mejor calidad de vida global⁸. Los FAMEb tienen un impacto

significativo sobre el efecto de la enfermedad y su progresión⁹. Sin embargo, los costes asociados a estas terapias han supuesto una limitación para su uso generalizado, un obstáculo que se ha solventado con la aparición de los biosimilares, que mantienen el perfil beneficio-riesgo a un menor coste^{9,10}.

En la actualidad, existen numerosas alternativas terapéuticas de FAMEb, fármacos sintéticos dirigidos y biosimilares para el tratamiento de la AR, como abatacept, adalimumab, baricitinib, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, sarilumab, tocilizumab, tofacitinib y upadacitinib^{11,12}. Entre ellos, el tocilizumab (TCZ) ha sido aprobado para la AR en la UE desde 2009 para el tratamiento de pacientes *naïve* a metotrexato, así como para aquellos pacientes con AR moderada a grave que no responden o tienen intolerancia a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) o a los fármacos antifactor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- α)¹³. En los últimos años, se ha señalado la enorme importancia de seguir de cerca la actividad de la enfermedad tras el diagnóstico, para alcanzar la guía «*Treat to Target*», que propone que el objetivo terapéutico en la AR debe ser un estado de remisión, o alternativamente una baja actividad de la enfermedad¹⁴. En España, el índice más utilizado para la evaluación de la actividad de la enfermedad es el Índice de actividad de la enfermedad 28 (DAS28), que examina 28 articulaciones y utiliza la velocidad de sedimentación de eritrocitos (VSG) o la proteína C reactiva (PCR), y clasifica los resultados en 4 categorías^{15–17}.

Para tomar decisiones bien informadas tanto para el paciente como para el sistema sanitario en función del perfil de eficacia-seguridad, así como de los costes asociados a cada tratamiento, es obligatorio generar evidencia que permita un adecuado proceso de toma de decisiones. El último biosimilar aprobado y actualmente disponible en el mercado en España para el tratamiento de la AR es el MSB-11456, un biosimilar de tocilizumab (bsTCZ), que ha impulsado una búsqueda renovada y la generación de evidencia actualizada al integrarse en la dinámica del mercado actual. Así, el objetivo de este estudio es desarrollar un análisis de costo-efectividad del bsTCZ subcutáneo (SC) para el tratamiento de

la AR comparándolo con las alternativas más habituales en España desde la perspectiva del sistema de salud.

Métodos

Para contrastar el bSTCZ administrado de forma subcutánea con sus comparadores (abatacept SC, adalimumab biosimilar SC, baricitinib oral -O-, certolizumab SC, etanercept SC, filgotinib O, golimumab SC, infliximab biosimilar intravenoso -IV-, rituximab IV, sarilumab SC, tocilizumab biológico SC -refTCZ-, tofacitinib O y upadacitinib O), se construyó un modelo de costo-efectividad desde la perspectiva del sistema de salud español. Los estudios que incluyeron pacientes tratados con cualquiera de los comparadores fueron incluidos en el modelo.

Revisión bibliográfica

Siguiendo las directrices Cochrane, se realizó una revisión sistemática de la literatura en: MEDLINE; *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *National Health Service Economic Evaluation Database* y *Health Technology Assessment*. La búsqueda se diseñó y realizó siguiendo una estructura PICO-S-T (tabla suplementaria 1) para obtener datos de eficacia.

- P (Paciente): Artritis reumatoide.
- I (Intervención): Tocilizumab.
- C (Comparador): Etanercept, infliximab, certolizumab, golimumab, adalimumab, tofacitinib, upadacitinib, baricitinib, abatacept, sarilumab, rituximab, filgotinib.
- O (Resultado): Índice de actividad de la enfermedad (DAS28); coste por respondedor; coste por respuesta; número necesario para tratar, NNT; respondedor.
- S (Tipo de estudio): Meta-análisis (MA), meta-análisis en red (NMA).
- T (Plazo de tiempo): Desde 2011 hasta agosto de 2023.

Las búsquedas se limitaron a artículos publicados en inglés y español. Los títulos y resúmenes fueron revisados de forma independiente por dos investigadores (tablas suplementarias 2-4), y la calidad de los artículos seleccionados se evaluó utilizando la lista de comprobación de las directrices de la *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) mediante su extensión para meta-análisis en red, como el porcentaje de concordancia¹⁸.

Para aquellos comparadores que no estaban representados en los MA o NMA obtenidos, o los datos recogidos eran insuficientes, se realizaron búsquedas ad hoc para encontrar aquellos ensayos clínicos (EC) que permitieran incluirlos en el modelo. Además, los comparadores (tal y como se definieron en la búsqueda PICO-S-T) incluidos en los brazos de estos EC también se incorporaron al análisis.

De los estudios finalmente incluidos se extrajo la información relativa a los comparadores (como monoterapia o adyuvante al metotrexato), la población de pacientes (*naïve* o con tratamiento previo), el seguimiento, el resultado y el método de metaanálisis utilizado.

Análisis de coste-efectividad

Se construyó un modelo de Markov con ciclos de 3 meses considerando la práctica clínica española en el manejo de pacientes con AR, utilizando 5 estados de salud basados en el DAS28, el parámetro clínico más utilizado en España¹⁹: alta actividad de la enfermedad, actividad moderada de la enfermedad, baja actividad de la enfermedad, remisión de la enfermedad y muerte como estado absorbente (fig. 1); y se simuló un horizonte de vida para comparar el bSTCZ con todas las alternativas terapéuticas disponibles. Inicialmente, los pacientes se encuentran en un estado de moderado a grave, con la posibilidad de transitar a otros estados o mantenerse en el mismo (alto, moderado, bajo, en remisión o muerte) según las proporciones específicas de eficacia de cada tratamiento (tabla 1). Estas estimaciones de eficacia provienen de la literatura consultada y, en casos donde los datos eran insuficientes, se realizaron aproximaciones basadas en el producto más comparable dentro de la misma generación. Los datos del primer año se tomaron como punto de inicio y, cada 52 semanas, se evaluaba el cambio de tratamiento según el estado de salud del paciente, si este había cambiado o se había mantenido igual, y el tratamiento y el estado de salud del paciente (mejorado/empeorado). Los pacientes que cambiaban de tratamiento después de 52 semanas se encontraban en el estado de alta actividad de la enfermedad y pasaban a un grupo hipotético de alternativas terapéuticas con una eficacia estimada basada en los ensayos clínicos correspondientes y la participación en el mercado de cada tratamiento, según los expertos clínicos. Para estas estimaciones, los tratamientos en los que el paciente alcanzó el estado de alta actividad de la enfermedad fueron descartados del grupo. Después de la semana 52, las probabilidades de transición fueron iguales para todos los tratamientos (tabla suplementaria 5)²⁰. Se aplicó un descuento del 3% tanto a los costes como a los efectos. (See [Tabla 2](#).)

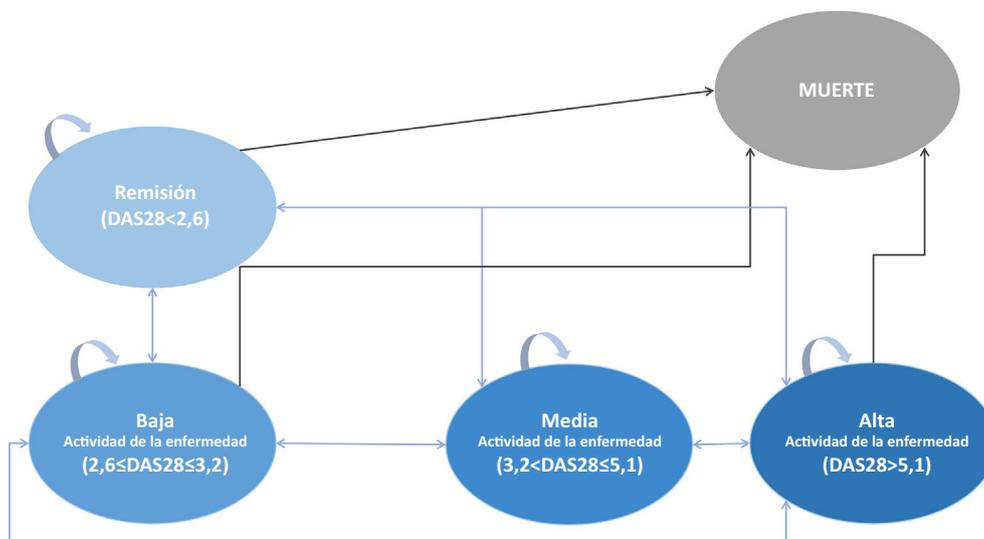


Figura 1. Estructura del modelo. Para cada paciente simulado, los diferentes estados de salud se representan mediante elipses y cada transición entre estados se representa mediante una flecha entre dichos estados.

Tabla 1
Probabilidades de transición estimadas de un paciente para los distintos tratamientos y estados de salud

Tratamiento	Actividad moderada-alta de la enfermedad %			Baja actividad de la enfermedad %			Remisión de la enfermedad %		
	12 semanas	24 semanas	52 semanas	12 semanas	24 semanas	52 semanas	12 semanas	24 semanas	52 semanas
Abatacept	78,54	72,79	45,45	13,21	15,91	14,3	8,25	11,30	40,20
Adalimumab	67,88	60,69	52,00	14,16	13,30	9,00	17,96	26,01	39,00
Baricitinib	56,08	51,85	44,00	19,92	16,72	16,00	24,00	31,43	40,00
Certolizumab	55,45	50,75	35,94	17,45	15,85	10,56	27,10	33,40	53,50
Etanercept	80,94	76,22	69,18	14,02	16,88	12,12	5,04	6,90	18,70
Filgotinib	59,46	48,06	48,09	18,24	5,56	5,71	22,30	46,38	46,20
Golimumab	79,93	74,67	74,14	13,06	15,73	10,48	7,01	9,60	15,38
Infliximab	77,74	71,67	60,90	13,06	15,73	10,30	9,20	12,60	28,80
Rituximab	79,88	74,71	75,88	13,67	16,47	12,94	6,44	8,82	11,18
Sarilumab	53,07	48,37	33,57	19,14	17,39	11,58	27,78	34,24	54,85
Tocilizumab referencia	54,06	48,82	32,27	16,78	15,24	10,15	29,17	35,94	57,58
TCZ biosimilar	54,06	48,82	32,27	16,78	15,24	10,15	29,17	35,94	57,58
Tofacitinib	72,99	69,09	62,03	11,41	12,32	8,21	15,60	18,58	29,76
Upadacitinib	53,09	44,04	32,90	14,00	13,06	12,50	32,91	42,89	54,60

La población para el modelo se obtuvo de Leil et al. 2021²¹ y se definió como la formada por pacientes que padecían AR con actividad de la enfermedad de moderada a alta (media DAS28 5,7 [EE 0,52], 80,6% mujeres, edad media 52,7 [EE 1,0]) y duración media de la enfermedad 7,45 años (EE 2,72). La evaluación de la calidad de vida para este caso de base varía en función de la progresión de la enfermedad utilizando los valores 0,839, 0,8, 0,679 y 0,492 para los estados de remisión, baja, moderada y alta actividad de la enfermedad, respectivamente, adaptados de Chiou et al., (2004)²². Estas utilidades se emplearon para estimar años de vida ajustados por calidad (AVAC) para los resultados en salud. De acuerdo con una investigación reciente, la mortalidad se consideró igual a la de la población general durante los 10 primeros años de la enfermedad²³ y, a partir de entonces, se aplicó un incremento sobre la mortalidad (tasa de mortalidad estandarizada 1,49 [IC 95% 1,30–1,71])²⁴. Se calcularon los índices de relación costo-efectividad incremental (ICER), esto es, el costo por porcentaje de remisión (€/remisión) y el costo por AVAC (€/AVAC).

Manejo del paciente y uso de recursos

Los datos sobre el manejo de los pacientes en España se contabilizaron en términos de uso de recursos y costes en función del tratamiento conforme a la opinión de los expertos (tabla 2). Como manejo común para todos los fármacos, se consideró la visita al especialista en reumatología cada 3 meses para aquellos pacientes en el estado de salud de alta actividad de la enfermedad, cada 6 meses para aquellos en el estado de salud de actividad moderada de la enfermedad, y una vez al año para el estado de salud de baja actividad de la enfermedad y remisión. Las pruebas anuales incluían una

radiografía de tórax, 3 análisis de sangre (incluidas pruebas de función hepática y renal, VSG, proteína C reactiva y hemograma). Además, en la primera visita también se consideró una prueba cutánea de tuberculina de Mantoux (tabla suplementaria 6). Cuando fue necesario, los costes se actualizaron a EUR2023.

Costes farmacológicos

Para estimar el costo farmacológico de los tratamientos, se utilizó la base de datos "BOT PLUS" del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España a precio de venta del laboratorio en 2023. A partir de este precio, se aplicó el descuento reflejado en el Real Decreto-Ley 08/2010²⁵ y se estimó el precio del tratamiento anual utilizando la dosis adecuada o la combinación necesaria de tratamientos (como en el caso de los anti-TNF- α , FAMEb y la adición de MTX en una distribución de 57% SC–47% PO con sus respectivos precios) para cada comparador. En cuanto al precio del bTCZ, se asume que, basándose en las tendencias de precios de los biosimilares en España, se lanzará a un precio que refleje un descuento del 30% en comparación con el refTCZ.

Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad univariado para cada variable, modificando su valor en el modelo según su rango de probabilidad, con el fin de evaluar la influencia de cada una de ellas en los resultados finales y detectar la forma en que se aseguraba la credibilidad de los resultados. El análisis de sensibilidad univariado se representó en un diagrama de tornado basado en el Beneficio Monetario Neto (Net

Tabla 2
Uso de recursos en función del tratamiento

Tratamiento (% pacientes)	Metotrexato de base, % pacientes	Vía de administración ^a	Otros fármacos asociados al tratamiento
Abatacept (6,9%)	0	SC	No
Adalimumab (44,3%)	100 [43 oral, 57 SC]	SC	No
Baricitinib (11,8%)	0	Oral	Vacuna del Herpes-Zoster (primer año)
Certolizumab (0,5%)	100 [43 oral, 57 SC]	SC	No
Etanercept (15,8%)	100 [43 oral, 57 SC]	SC	No
Filgotinib (0,5%)	0	Oral	Vacuna del Herpes-Zoster (primer año)
Golimumab (0,5%)	100 [43 oral, 57 SC]	SC	No
Infliximab (0,0%)	100 [43 oral, 57 SC]	Perfusión en hospital de día (4 h)	No
Rituximab (1,0%)	0	Perfusión en hospital de día (8 h)	Paracetamol, difenhidramina, metilprednisolona
Sarilumab (3,0%)	0	SC	
Tocilizumab referencia (9,9%)	0	SC	
Tofacitinib (2,0%)	0	Oral	Vacuna del Herpes-Zoster (primer año)
Upadacitinib (3,9%)	0	Oral	Vacuna del Herpes-Zoster (primer año)

SC: subcutáneo.

^a Se consideró que el 10% de los pacientes con tratamiento SC requerían una visita de enfermería para la administración, mientras que el 90% restante se lo autoadministraba.

Monetary Benefit). Además, se realizó un análisis de escenarios en el que se modificó la probabilidad de cambio de tratamiento en pacientes con alta actividad de la enfermedad (0–100%) o actividad moderada de la enfermedad (0–100%), se añadió un rango de descuento a los comparadores (0–10%) y se utilizaron diferentes distribuciones de probabilidad (normal, gamma, log-normal y Poisson) para asignar inicialmente a los pacientes según la gravedad de la enfermedad. La robustez se evaluó mediante un análisis de sensibilidad probabilístico con una simulación de Monte Carlo de segundo orden. Se utilizaron distribuciones Dirichlet/Beta para las probabilidades, distribución Gamma para las utilidades y distribuciones log-normales para los costes y las razones de riesgo.

Resultados

Revisión bibliográfica

La búsqueda PICO-S-T dio como resultado 31 estudios, que fueron revisados por pares para su inclusión. Se excluyeron 18 por el título o el resumen y 13 de ellos se revisaron en texto completo. Las razones de la exclusión incluyeron falta de comparadores, otros resultados, diferente tipo de estudio o texto completo no disponible. No se encontraron NMA que incluyeran upadacitinib, baricitinib, sarilumab y filgotinib, por lo que se realizaron búsquedas ad hoc de ensayos clínicos apropiados para incluir estos comparadores en el modelo.

Finalmente, en cuanto a la eficacia, se incluyeron metaanálisis y una serie de ensayos clínicos para los diferentes tratamientos: abatacept, Guyot et al. (2011)²⁶; adalimumab, Burmester et al. (2016); baricitinib, Dougados et al. (2016) and Genovese et al. (2016); certolizumab, Guyot et al. (2011); etanercept, Guyot et al. (2011); filgotinib, Westhovens et al. (2020) y Genovese et al. (2019); golimumab, Guyot et al. (2011); infliximab, Guyot et al. (2011); rituximab, Guyot et al. (2011); sarilumab, Burmester et al. (2016); refTCZ y bsTCZ, Leil et al. (2021)²⁷; tofacitinib, Kremer et al. (2013) y Vollenhoven et al. (2020); y, upadacitinib, Genovese et al. (2018) y Vollenhoven et al. (2020).

Efectividad

Los umbrales de DAS28 considerados para cada estado de salud fueron los siguientes: DAS28 < 2,6, remisión; 2,6 ≤ DAS28 ≤ 3,2, baja actividad de la enfermedad; 3,2 < DAS28 ≤ 5,1, actividad moderada de la actividad, y DAS28 > 5,1, alta actividad de la enfermedad. Las probabilidades estimadas de transición de un paciente para los distintos tratamientos se reflejan en la [tabla 1](#), con cifras entre el 11% para rituximab y el 57% para tocilizumab (refTCZ o bsTCZ) en el primer año. A largo plazo (52 semanas), los tratamientos con mejores resultados (mayor porcentaje de pacientes en estado de remisión)

fueron tocilizumab, upadacitinib, certolizumab y filgotinib. En cuanto a aquellos en los que los pacientes se encontraban mayoritariamente en el estado de actividad de la enfermedad moderada-alta a las 52 semanas, se encuentran rituximab, golimumab y etanercept. En el estado de baja actividad de la enfermedad, todos los tratamientos mostraron un rendimiento similar.

Caso base

En el horizonte de vida útil, los tratamientos con un mayor porcentaje de pacientes en estado de remisión fueron upadacitinib (12,67%), tocilizumab (12,61%) y sarilumab (12,58%) ([tabla 3](#)). En cuanto a los AVAC, se obtuvieron valores de 13,74 para upadacitinib y de 13,73 para sarilumab y tocilizumab. El bsTCZ mostró el menor costo total por paciente, con una cifra de 183.741€, seguido de infliximab (184.317€), en comparación con certolizumab, que presentó el costo más alto por paciente (201.972€).

El ICER tanto para el porcentaje de pacientes en estado de remisión como para los AVAC mostró que bsTCZ fue dominante o costo-efectivo en comparación con todos los tratamientos evaluados. Además del caso base, se simuló análisis de escenarios adicionales. En el primero, el 100% de los pacientes con actividad moderada o alta de la enfermedad cambiaron de tratamiento; en el segundo, se aplicó un descuento del 10% sobre el precio de venta del laboratorio a todos los comparadores y del 0% a bsTCZ; y, por último, se evaluó una distribución diferente de los pacientes por gravedad de la enfermedad al inicio, basada en distintas distribuciones de probabilidad. Los resultados en todos estos escenarios se mantuvieron, mostrando que bsTCZ fue dominante o costo-efectivo en todas las comparaciones.

Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad determinístico univariado mostró que los factores con mayor influencia en la variabilidad de los resultados fueron: la probabilidad de transición de remisión a un estado de baja actividad de la enfermedad, el coste a largo plazo de bsTCZ y la probabilidad de transición de un estado de baja a moderada actividad de la enfermedad (figs. suplementarias 1–13). Aunque estos factores influyeron en la variabilidad del análisis univariado, bsTCZ se mantuvo como la opción de tratamiento más costo-efectiva en todos los escenarios.

El análisis de sensibilidad probabilístico ($n = 1000$ simulaciones) mostró que bsTCZ fue dominante o costo-efectivo en todas las comparaciones ([fig. 2](#)). Cuando se analizó la probabilidad de ser costo-efectivo, bsTCZ tuvo un 100% de probabilidad de serlo en comparación con los demás tratamientos para ambos umbrales de 30.000€ y 22.000€, los más utilizados en España ([fig. 3](#))²⁸.

Tabla 3

Los costes y la efectividad de cada tratamiento se evaluaron en un horizonte temporal de toda la vida

Comparador, para toda la vida	Coste €	Diferencia vs bsTCZ	Remisión (%)	Diferencia vs bsTCZ %	ICER (€/remisión)	AVACs	Diferencia vs bsTCZ	ICER (€/AVAC)
Tocilizumab biosimilar	183.741		12,61		–	13,73		–
Abatacept	197.503	13.762	12,05	– 0,56	Dominado	13,64	– 0,09	Dominado
Adalimumab	200.492	16.751	12,14	– 0,47	Dominado	13,65	– 0,08	Dominado
Baricitinib	191.061	7.320	12,26	– 0,35	Dominado	13,68	– 0,05	Dominado
Certolizumab	201.972	18.231	12,55	– 0,06	Dominado	13,72	– 0,008	Dominado
Etanercept	192.305	8.564	11,65	– 0,96	Dominado	13,57	– 0,16	Dominado
Filgotinib	196.347	12.606	12,44	– 0,16	Dominado	13,68	– 0,05	Dominado
Golimumab	201.661	17.920	11,49	– 1,11	Dominado	13,54	– 0,19	Dominado
Infliximab	184.317	576	11,80	– 0,81	Dominado	13,59	– 0,14	Dominado
Rituximab	199.708	15.967	11,42	– 1,19	Dominado	13,53	– 0,20	Dominado
Sarilumab	198.061	14.320	12,58	– 0,02	Dominado	13,73	0,00	7.476.497
Tocilizumab referencia	198.472	14.731	12,61	0,00	Dominado	13,73	0,00	Dominado
Tofacitinib	191.930	8.189	11,89	– 0,72	Dominado	13,60	– 0,13	Dominado
Upadacitinib	196.191	12.450	12,67	0,06	21.172.769	13,74	0,01	1.388.275

bsTCZ: tocilizumab biosimilar; ICER: razón de costo-efectividad incremental; AVAC: año de vida ajustado por calidad; TCZ Biosimilar: tocilizumab biosimilar.

Nota: Un tratamiento se considera dominado cuando el tocilizumab biosimilar es menos costoso y más efectivo que la alternativa.

biosimilares en AR^{29,30} o de b5TCZ en el tratamiento de otras patologías han mostrado que los biosimilares son una alternativa coste-efectiva y que ahorran costes^{31,32}, por lo que deben posicionarse de inmediato en el esquema de tratamiento para aprovechar sus beneficios. La introducción de los biosimilares permite ahorrar costes y, en el caso de España, se ha informado de que una mayor adopción de biosimilares permitiría tratar a más pacientes, redirigiendo esos ahorros³², y mejorando la asignación de recursos sanitarios y la atención al paciente.

En conclusión, este estudio demuestra, a través del modelo propuesto, que el b5TCZ es dominante o, al menos, coste-efectivo frente a todas las alternativas terapéuticas para el tratamiento de la AR desde la perspectiva del sistema de salud español.

Responsabilidades éticas

Todos los autores aceptan las responsabilidades definidas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE). El estudio se realizó utilizando datos administrativos y públicos. No se utilizó información de pacientes.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado por Kabi Spain S.A.U.

Conflicto de intereses

Fernando Pérez Ruíz ha recibido honorarios por asesoramiento de protalix, horizon, arthrosis y LG Pharma; honorarios como ponente de Menarini y Bioepis; y becas de investigación de la Asociación de Reumatólogos de Cruces. Carlos Crespo Diz ha recibido honorarios de: Abbvie, Amgen, Bristol Myers Squibb, Fresenius Kabi, Janssen-Cilag, Kern Pharma, Merck Sharp Done, Pfizer, Roche, UCB Pharma. Joan Antoni Schoenenberger-Arnaiz ha recibido honorarios de Fresenius Kabi y IQVIA. Mónica Cerezales y Carlos Crespo son empleados de Axentiva, una consultora que trabaja para varias empresas farmacéuticas y de productos sanitarios. Marcelo Alejandro Guigini y José Ignacio Peinado-Fabregat F son empleados de Fresenius Kabi Spain. Mónica Climente-Martí ha percibido honorarios de Abbvie, Fresenius Kabi, Janssen-Cilag, Kern Pharma, Leo-Pharma, Pfizer y Roche.

Presentaciones en congresos

Organización 1: the European Alliance of Associations for Rheumatology.

Lugar de celebración: Messe Wien Congress Center, Vienna, Austria.
Fecha: 12–15 de junio de 2024.

Organización 2: Sociedad Española de Reumatología.

Lugar de celebración: Palacio de Congresos Expomeloneras, Gran Canaria, España.

Fecha: 7–10 de mayo de 2024.

Declaración de transparencia

El autor de correspondencia, en nombre del resto de los firmantes, declara que los datos e información contenidos en el estudio son precisos, transparentes e íntegros; que no se ha omitido ninguna información relevante; y que todas las discrepancias entre los autores han sido adecuadamente resueltas y descritas.

Responsabilidad y cesión de derechos

Los coautores aceptan las responsabilidades definidas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponible en <http://www.icmje.org/>).

En caso de publicación, los autores ceden en exclusiva a la revista y, por extensión, a la SEFH, sus derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública de su trabajo por cualquier medio o formato sonoro, audiovisual o electrónico. A tal efecto, se adjuntará una carta de cesión de dichos derechos al artículo cuando se envíe a través del sistema de gestión de manuscritos en línea.

Aportación a la literatura científica

El estudio compara la coste-eficacia del tocilizumab biosimilar frente a otras alternativas terapéuticas para el tratamiento de la artritis reumatoide moderada a grave en España.

El análisis proporciona una visión sobre la coste-efectividad de las diferentes alternativas de tratamiento, brindando así a clínicos, farmacéuticos hospitalarios y responsables de la toma de decisiones, una evidencia para elegir la opción más apropiada para el manejo de estos pacientes, desde una perspectiva tanto clínica como económica.

Declaración de disponibilidad de los datos

Todos los datos incluidos en este análisis se obtuvieron de fuentes públicas y están disponibles para el acceso a ellos.

ABA: abatacept; ADA: adalimumab; BARI; baricitinib; CERT: certolizumab; ETA; etanercept; FILGO: filgotinib; GOLI: golimumab; INF: infliximab; RITU: rituximab; SARI: sarilumab; b5TCZ: tocilizumab biosimilar; TOCI: tocilizumab; TOFA: tofacitinib; UPA: upadacitinib.

Apéndice A. Material suplementario

Los datos suplementarios de este artículo pueden consultarse online en <https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.11.004>.

Bibliografía

1. Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abdollahi M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10258):1204–22. doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30925-9).
2. Black RJ, Cross M, Haile LM, Culbreth GT, Steinmetz JD, Hagins H, et al. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol* [Internet]. 2023;5(10):e594–610. doi: [10.1016/s2665-9913\(23\)00211-4](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(23)00211-4).
3. Andrade P, Sacristan JA, Rentero ML, Hammen V, Dilla T. The burden of rheumatoid arthritis in Spain. *Health Econ Outcome Res*. 2017;3(1):1–6. doi: [10.4172/2471-268x.1000126](https://doi.org/10.4172/2471-268x.1000126).
4. GUIPCAR Working Group. Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Rheumatoid Arthritis [Internet]. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2019. <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/09/Guia-de-Practica-Clinica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>.
5. Gil-Conesa M, Del-Moral-Luque JA, Gil-Prieto R, Gil-De-Miguel Á, Mazzuccheli-Esteban R, Rodríguez-Caravaca G. Hospitalization burden and comorbidities of patients with rheumatoid arthritis in Spain during the period 2002–2017. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):1–8. doi: [10.1186/s12913-020-05243-0/figures/2](https://doi.org/10.1186/s12913-020-05243-0/figures/2).
6. Silva-Fernández L, Macía-Villa C, Seoane-Mato D, Cortés-Verdú R, Romero-Pérez A, Quevedo-Vila V, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Spain. *Sci Rep*. 2020;10(1). doi: [10.1038/s41598-020-76511-6](https://doi.org/10.1038/s41598-020-76511-6).
7. McInnes IB, Gravelle EM. Immune-mediated inflammatory disease therapeutics: past, present and future. *Nat Rev Immunol*. 2021;21:680–6. doi: [10.1038/s41577-021-00603-1](https://doi.org/10.1038/s41577-021-00603-1).
8. Spierings J, Sloeserwij A, Vianen ME, de Boer JH, Sigurdsson V, van de Wijgert JHHM, et al. Health-related quality of life in patients with immune mediated inflammatory diseases: a cross-sectional, multidisciplinary study. *Clin Immunol*. 2020;214, 108392. doi: [10.1016/j.clim.2020.108392](https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108392).
9. Baumgart DC, Misery L, Naeyaert S, Taylor PC. Biological therapies in immune-mediated inflammatory diseases: can biosimilars reduce access inequities? *Front Pharmacol*. 2019;10:279. doi: [10.3389/fphar.2019.00279](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00279).
10. de Oliveira Ascef B, Almeida MO, de Medeiros-Ribeiro AC, de Andrade DCO, de Oliveira Junior HA, de Soárez PC. Therapeutic equivalence of biosimilar and reference biologic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023;6(5), e2315872. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2023.15872](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.15872).

11. McInnes IB, Gravalles EM. Immune-mediated inflammatory disease therapeutics: past, present and future. *Nat Rev Immunol*. 2021;21:680–6. doi: [10.1038/s41577-021-00603-1](https://doi.org/10.1038/s41577-021-00603-1).
12. Wajda A, Perricone C, Kashyap A, Iliyasa MY. Editorial: biological drugs and biosimilars in autoimmune diseases. *Front Pharmacol*. 2023;14, 1168972. doi: [10.3389/fphar.2023.1168972](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1168972).
13. European Medicines Agency. Tyenne | European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tyenne>.
14. Andréu JL, Martín MA, Corominas H, Pérez-Venegas JJ, Román-Ivorra JA, Sánchez-Alonso F, et al. Treat-to-target strategy in patients with rheumatoid arthritis: audit of adherence from real world clinical data. *Reumatol Clin* [Internet]. 2021;17(4): 212–4. doi: [10.1016/j.reuma.2019.10.006](https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.10.006).
15. Calvo Catalá J, Campos Fernández C. Actualizaciones en reumatología; 2021.
16. Grupo de trabajo de Medicamentos en Artritis Reumatoide (GTM-AR) CR de F y TC de SR de Murcia. Documento de Consenso sobre el uso de terapias en artritis reumatoide moderada a grave; 2019.
17. SEFH SE de FH. Guía de práctica clínica farmacéutica en Artritis Reumatoide; 2020.
18. Hutton B, Salanti G, Caldwell D, Chaimani A, Schmid C, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med*. 2015;162(11):777–84. doi: [10.7326/m14-2385](https://doi.org/10.7326/m14-2385).
19. Belmonte Serrano MÁ. ¿Es la puntuación DAS28 el método más adecuado para estimar la actividad de la artritis reumatoide? Consideraciones clínicas y escenarios de simulación. *Reumatol Clin*. 2008;4(5):183–90. doi: [10.1016/s1699-258x\(08\)72462-8](https://doi.org/10.1016/s1699-258x(08)72462-8).
20. Crespo C, Brosa M, Galván J, Carbonell J, Maymó J, Marengo JL, et al. Análisis farmacoeconómico de Metoject® en el tratamiento de la artritis reumatoide en España. *Reumatol Clin*. 2010;6(4):203–11. doi: [10.1016/j.reuma.2009.11.001](https://doi.org/10.1016/j.reuma.2009.11.001).
21. Leil TA, Lu Y, Bouillon-Pichault M, Wong R, Nowak M. Model-based meta-analysis compares DAS28 rheumatoid arthritis treatment effects and suggests an expedited trial design for early clinical development. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(2):517–27. doi: [10.1002/cpt.2023](https://doi.org/10.1002/cpt.2023).
22. Chiou CF, Choi J, Reyes CM. Cost-effectiveness analysis of biological treatments for rheumatoid arthritis. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res*. 2004;4(3):307–15. doi: [10.1586/14737167.4.3.307](https://doi.org/10.1586/14737167.4.3.307).
23. Instituto Nacional de Estadística. Tablas de mortalidad por año, comunidades y ciudades autónomas, sexo, edad y funciones. [Internet].
24. Black RJ, Lester S, Tieu J, Sinnathurai P, Barrett C, Buchbinder R, et al. Mortality estimates and excess mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(11). doi: [10.1093/rheumatology/kead106](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead106).
25. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público; 2010. p. 126:45070.
26. Guyot P, Taylor P, Christensen R, Pericleous L, Poncet C, Lebmeier M, et al. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):1–18. doi: [10.1186/ar3537/figures/2](https://doi.org/10.1186/ar3537/figures/2).
27. Leil TA, Lu Y, Bouillon-Pichault M, Wong R, Nowak M. Model-based meta-analysis compares DAS28 rheumatoid arthritis treatment effects and suggests an expedited trial design for early clinical development. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(2):517–27. doi: [10.1002/cpt.2023](https://doi.org/10.1002/cpt.2023).
28. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Health Econ*. 2018;27(4):746–61. doi: [10.1002/hec.3633](https://doi.org/10.1002/hec.3633).
29. Peng K, Chan SCW, Wang Y, Cheng FWT, Yeung WWY, Jiao Y, et al. Cost-effectiveness of biosimilars vs leflunomide in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2024;7(6), e2418800. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2024.18800](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.18800).
30. Martínez-Sesmero JM, Crespo-Diz C, Cerezales M, Crespo C, Guigini MA, Schoenenberger-Arnaiz JA. Cost-effectiveness analysis of adalimumab in patients with immune-mediated inflammatory diseases in Spain. *OFIL ILAPHAR* [Internet]; 2023. First online.
31. Aladul MI, Fitzpatrick RW, Chapman SR. Impact of infliximab and etanercept biosimilars on biological disease-modifying antirheumatic drugs utilisation and NHS budget in the UK. *BioDrugs* [Internet]. 2017;31(6):533–44. doi: [10.1007/s40259-017-0252-3/figures/3](https://doi.org/10.1007/s40259-017-0252-3/figures/3).
32. Clarke K, Ainslie-García M, Ferko N, Shastri K. Modelling the opportunity for cost-savings or patient access with biosimilar adalimumab and tocilizumab: a European perspective. *J Med Econ* [Internet]. 2024;27(1):952–62. doi: [10.1080/13696998.2024.2379212/asset/311673bd-ccb0-4ff0-a452-a3686369f8fc/assets/graphic/ijme_a_2379212_f0002_b.jpg](https://doi.org/10.1080/13696998.2024.2379212/asset/311673bd-ccb0-4ff0-a452-a3686369f8fc/assets/graphic/ijme_a_2379212_f0002_b.jpg).