

Farmacoepidemiología y costos del tratamiento de la artritis reumatoidea en base a datos de la vida real de la provincia argentina de Neuquén: Estudio descriptivo (años 2012-2023)

 Santiago Hasdeu¹, Eliana Carraco¹, Daiana Campo¹, Guadalupe Montero¹, Ernesto Ruiz¹.

1. Comité Provincial de Medicamentos Ministerio de Salud de la Provincia de Neuquén, Neuquén, Argentina.

Enviado: 26 de octubre de 2023

Aceptado: 8 de marzo de 2023

Contacto: hasdeusanti@gmail.com

Resumen

Introducción: La artritis reumatoidea afecta la calidad de vida, provoca pérdida de productividad laboral y elevados costos socio-sanitarios, al punto de considerarla una enfermedad catastrófica. Para su tratamiento, entre las drogas modificadoras de enfermedad, se dispone desde el año 2000 de las biológicas. Algunas preocupaciones sobre su uso se relacionan con la variabilidad en la prescripción, el monitoreo de efectos adversos y los costos. La evidencia de la vida real (Real World Evidence) es definida como aquella derivada del análisis de los datos de la vida real. El objetivo de este estudio fue indagar sobre el peso farmacoepidemiológico y costos de los fármacos biológicos para el tratamiento de la artritis reumatoidea en un sistema de salud pública. **Metodología:** Estudio descriptivo basado en datos de la vida real de 1034 pacientes con artritis reumatoidea que retiran medicación en el sector público de salud de la Provincia de Neuquén en un período de 11 años. **Resultados:** La prevalencia de artritis reumatoidea se pudo estimar en 0,43%, y los pacientes en tratamiento con drogas biológicas en un 4,25%. En 11 años se incrementó el uso de estos fármacos en un 1000%, siendo el principal motivo de su prescripción la falta de respuesta o eventos adversos con fármacos no biológicos. La droga biológica más utilizada fue Etanercept, con un costo anual 113 veces más elevado que el Metotrexate. **Conclusiones:** Este estudio permitió identificar efectos adversos que no fueron rutinariamente reportados mediante farmacovigilancia, describir patrones habituales de prescripción y el monitoreo de costos de intervenciones una vez incorporadas al sistema de salud.

Palabras clave: Artritis Reumatoide; Drogas Antirreumáticas Modificadoras de la Enfermedad; Costos de la Atención en Salud; Economía Farmacéutica; Utilización de Medicamentos

Pharmacoepidemiology and Treatment Costs of Rheumatoid Arthritis Based on Real-World Data from the Argentine Province of Neuquen: Descriptive Study (2012-2023)

Abstract

Introduction: Rheumatoid arthritis affects life quality, causes loss of work productivity, and generates high social health costs, to the point of being considered as a catastrophic disease. To treat this condition, biological disease-modifying drugs have been available since 2000. Concerns about their use include variability in prescription, monitoring of adverse effects, and cost. Real World Evidence (RWE) is defined as evidence derived from the analysis of real-world data. The objective of this study was to investigate the pharmacoepidemiological burden and costs of biological drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in a public health system. **Methods:** This descriptive study is based on real-world data from 1034 patients with rheumatoid arthritis who get medicines in the public health sector of the Province of Neuquén over an 11-year period. **Results:** The prevalence of rheumatoid arthritis was estimated at 0.43%, with 4.25% of patients receiving biological drugs. Over 11 years, the use of these drugs increased by 1000%; the main reason for their prescription is lack of response and/or adverse events with non-biological drugs. The most commonly used biological drug was Etanercept, with an annual cost 113 times higher than Methotrexate. **Conclusions:** This study allowed the identification of adverse effects not habitually reported through pharmacovigilance, the description of common prescription patterns, and the monitoring of intervention costs once incorporated into the health system.

Keywords: Arthritis Rheumatoid; Antirheumatic Agents; Health Care Costs; Economics, Pharmaceutical; Drug Utilization

Introducción

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad crónica de origen autoinmune, caracterizada por inflamación poliarticular y simétrica que puede asociarse a síntomas sistémicos. Afecta la calidad de vida, provoca pérdida de productividad laboral y elevados costos socio-sanitarios (1). Su prevalencia en Argentina se ha estimado en 0,94% (2). Los medicamentos recomendados para su tratamiento incluyen antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides (GC) y drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (DMAR). Las DMAR clásicas como el metotrexato, se empezaron a estudiar en diseños controlados desde 1951 (3). Desde el año 1998 comenzaron a comercializarse drogas modificadoras biológicas de la AR (bDMAR)(4). Entre los bDMAR se encuentran los inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral Alfa (iNTFa) Etanercept y Adalimumab, el inmunomodulador Abatacept, los inhibidores del CD-20 como Rituximab, el inhibidor de la IL-6 Tocilizumab y el inhibidor de JAK Tofacitinib. Informes de distintos sistemas de salud, objetivan un incremento progresivo en la utilización de los nuevos bDMAR para la AR(5) (6). Algunas preocupaciones sobre el uso de estas drogas, se relacionan con la variabilidad en la prescripción, el monitoreo de efectos adversos y los mayores costos que representan, dado que se considera a la AR como una enfermedad potencialmente catastrófica (7). Algunos autores han estimado que el tratamiento farmacológico anual de un paciente con AR en Argentina cuesta US\$ 33.936 (1). Se ha publicado acerca de las limitaciones de las estimaciones de costos nacionales promedio en Argentina, que pueden no ser repre-

sentativas, dada la fragmentación y coexistencia de múltiples subsectores de salud (8).

Se define a los datos de la vida real (Real World Data), como aquellos datos de observación o administrativos que proporcionan información sobre la atención médica habitual y el estado de salud de la población objetivo (9). La evidencia de la vida real (Real World Evidence) es definida como la evidencia derivada del análisis de los datos de la vida real.

Se propone indagar en los costos del tratamiento farmacológico de la AR, la tendencia en el uso de bDMAR y las combinaciones indicadas, basados en datos de la vida real de pacientes atendidos por salud pública de la Provincia del Neuquén, Argentina. Esta Provincia cuenta con un Formulario Farmacoterapéutico (FTP) que incluye fármacos, que son cubiertos por el subsector público de salud (10). Las drogas no incluidas en el FTP deben ser evaluadas por el Comité Provincial de Medicamentos, que las evalúa utilizando las herramientas de la Evaluación de Tecnologías Sanitarias (11).

El objetivo principal de este estudio fue indagar sobre del peso farmacoepidemiológico y los costos de los bDMAR en el tratamiento de la AR en la Provincia del Neuquén y su tendencia en los últimos 11 años.

Metodología

Estudio descriptivo, retrospectivo de auditoría y farmacoepidemiológico, basado en registros administrativos de la Dirección General de Abastecimiento Farma-

céutico del Ministerio de Salud de la Provincia del Neuquén, desde enero de 2012 hasta abril de 2023.

Se reunió información sobre los tratamientos para AR a partir de distintas fuentes electrónicas administrativas del Subsector público de Salud de Neuquén. Las variables a considerar fueron tomadas a partir de una revisión de la literatura, sobre estudios de auditoría farmacéutica y farmacoepidemiología, guías de práctica de manejo farmacológico y estudios de costo de enfermedad de la AR (1) (5-7) (14-15) (18-23).

Se incluyó información en base a todos los retiros de fármacos para la AR en efectores públicos de Neuquén, los pedidos de excepción de medicamentos para AR enviados al Comité Provincial de Medicamentos y los registros administrativos del Programa Nacional INCLUIR SALUD. Los registros de los Servicios de farmacias de efectores públicos, la Dirección General de Abastecimiento e Incluir Salud permiten conocer las fechas de entrega, los medicamentos, vía de administración y dosis, en los casos de cambio de medicamento se consigna la presencia de eventos adversos o falta de eficacia. Se consultaron las notificaciones de eventos adversos y falta de eficacia a través de Farmacovigilancia del nodo de ANMAT en Neuquén. Se analizaron los patrones de prescripción en base a la dispensación registrada, de modo de identificar las líneas terapéuticas indicadas al inicio, y a lo largo del seguimiento de 11 años. Para explorar la existencia de variabilidad en la práctica clínica se analizaron las prescripciones del año 2022-2023 de todos los pacientes con AR en tratamiento que retiraron fármacos del Hospital Zapala y del Hospital Chos

Malal. Estos son dos hospitales cabecera de zona sanitaria que fueron elegidos por conveniencia, por contar con registros actualizados y completos de farmacia. Se excluyeron los pacientes y fármacos prescritos para otras colagenopatías, como artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, etc.

A partir de los registros de la Dirección General de Abastecimiento se tomaron las fechas y los precios de adquisición de cada uno de los fármacos, así como la modalidad de adquisición (licitación o compra directa). Todos los valores fueron convertidos a dólar estadounidense a valor del cambio oficial del Banco Nación en esa fecha. Utilizando las dosis diarias definidas (DDD) establecidas por la OMS, se estimó el costo del tratamiento mensual y anual promedio para los pacientes con AR en el subsector público de Salud de Neuquén. Se realizaron estimaciones comparativas entre los costos de tratamiento de pacientes recibiendo DMAR y bDMAR. Se analizó la tendencia del número de pacientes y del gasto en fármacos para AR a lo largo de los últimos 11 años.

Aspectos bioéticos

Este estudio adhirió a normas éticas internacionales (Helsinki), legislación provincial y nacional y ley de protección de datos personales vigentes. Por tratarse de un estudio de auditoría interna de la Dirección de Abastecimiento y el Comité Provincial de Biotecnologías, sin acceder a la historia clínica de los pacientes, no requirió de consentimiento informado. Se solicitó a los poseedores de las bases de datos administrativas la información

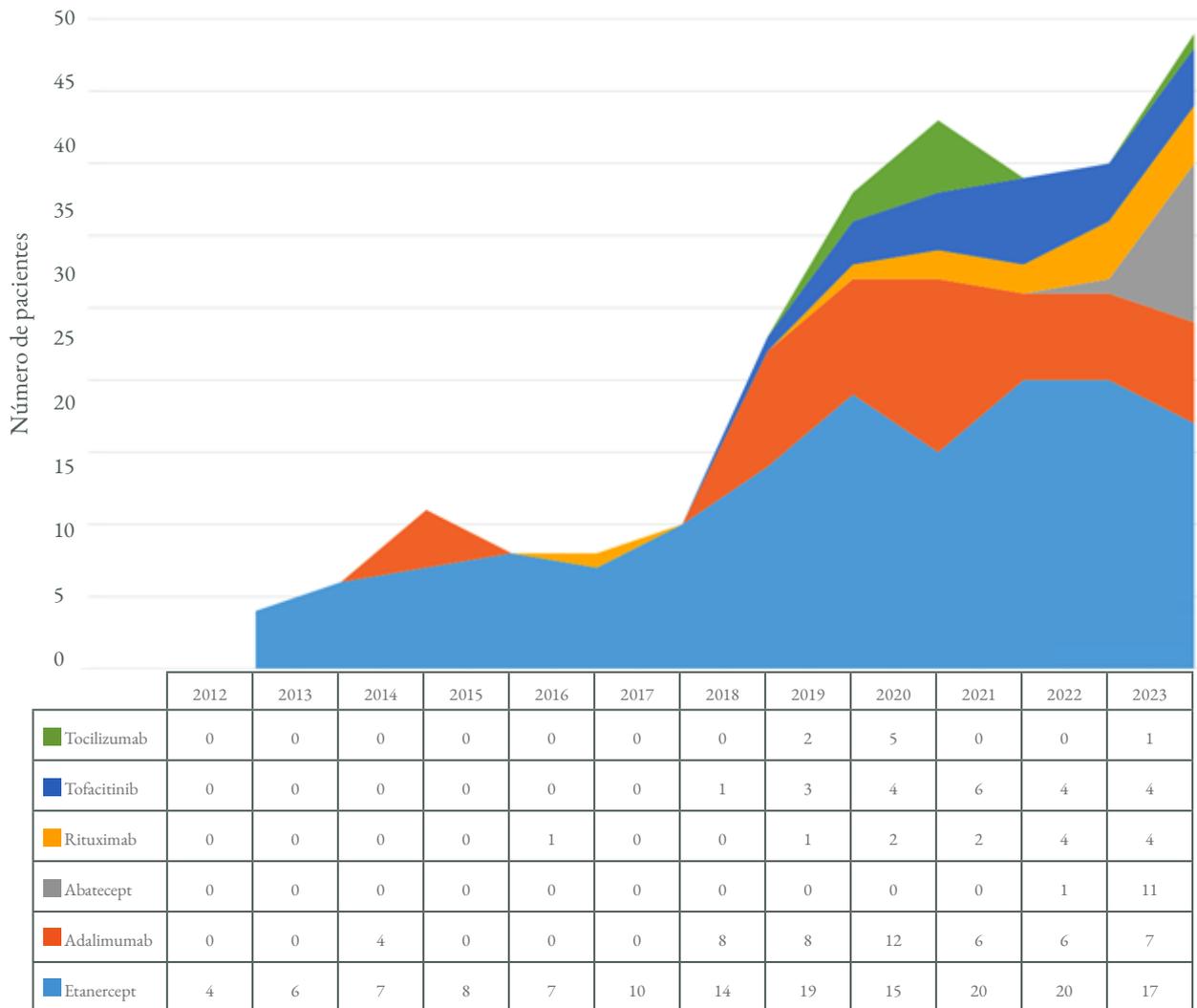
anonimizada, sin contar los autores del estudio con nombre, apellido ni número de documento de los pacientes.

Resultados

En 2023, 1034 pacientes retiraron algún tipo de fármaco para tratamiento de la AR en el subsector público de la

Provincia del Neuquén. En base a las proyecciones censales y de cobertura de salud, esto equivale a una prevalencia estimada de 0,43%. Se identificaron 44 pacientes en tratamiento con bDMAR, lo que equivale a un 4,25% del total de los pacientes con AR en seguimiento. El denominador poblacional puede ser inexacto por dos motivos: por la posibilidad de que pacientes con cobertura exclusiva de salud pública

Figura 1: *Pacientes con uso de drogas biológicas modificadoras de la enfermedad para la Artritis Reumatoidea. Subsector público de Salud de Neuquén. Periodo 2012-2023.*



Fuente: *Elaboración propia en base a los registros de la Dirección Provincial de Abastecimiento del Ministerio de Salud de la provincia de Neuquén*

paguen con gastos de bolsillo su atención y sus medicamentos en el subsector privado, así como por la posibilidad de que existan pacientes con cobertura de salud privada o de obra social que se atiendan en hospitales públicos.

Existieron pacientes con cobertura privada y de obra social que retiraron medicamentos DMAR, pero no bDMAR en las farmacias de Salud Pública. En el período 2012-2023 el uso de bDMARS para AR se incrementó en un 1000% pasando de cuatro a 44 pacientes en tratamiento. La evolución temporal del número de pacientes con uso de bDMAR en Salud Pública de Neuquén en los últimos 11 años se muestra en el siguiente gráfico, donde la altura de la curva representa el total de pacientes, y en colores puede apreciarse el número de pacientes en tratamiento con cada uno de los distintos bDMARS.

Como se observa en la figura 1, los bDMAR más utilizados son los iNTFa, principalmente el Etanercept. Si bien a lo largo del período el segundo bDMAR más utilizado fue el Adalimumab, en el último año fue superado por las prescripciones de Abatacept.

A partir de los registros de farmacia se realizaron análisis de subgrupos por hospitales y zonas sanitarias, encontrando que el porcentaje de pacientes con AR que retiran bDMARS en relación al total de pacientes que retiran fármacos para la AR oscila entre un 1,37% en Zapala a un 4,5% en Chos Malal y un 4,25% a nivel provincial.

Descripción de los pacientes en tratamiento con bDMARS

De los 44 pacientes con bDMARS, 40 fueron de género femenino y 4 masculino (relación 10:1). La edad media fue de 53,5 años (rango 23-72), en mujeres fue de 53,9 años (rango 23-72), mientras que en hombres fue de 49,5 años (rango 33-63). En cuanto a la georreferenciación basada en el lugar de retiro de los medicamentos, encontramos que 24 pertenecen a la ciudad de Neuquén, 8 a Centenario, 3 a Cutral-Có, 2 a Senillosa, y uno a cada una de las siguientes localidades: San Martín de los Andes, Villa La Angostura, Chos Malal y Bajada del Agrio.

Los pacientes que retiraban su medicación en Hospital Chos Malal, en Hospital Zapala y aquellos pacientes bajo tratamiento con bDMARS, mostraban la prescripción de fármacos que puede observarse en la Tabla 1 (página siguiente).

Tal como se observa, el fármaco más utilizado para los pacientes con AR en el subsector público de Salud de Neuquén es el metotrexate. Los pacientes de base hospitalaria, lo utilizan en un 71,2%(H. Chos Malal) y 86,4% (H. Zapala), y aquellos en tratamiento con bDMARS usan MTX combinado en un 63,6% de los casos. El segundo DMAR más utilizado es hidroxicloroquina (31,8% en Chos Malal y 35,6% en Zapala) seguido de la leflunomida, que es utilizada por un 11% de los pacientes de Zapala y un 13,6% de los pacientes de Chos Malal. Entre los pacientes en tratamiento con bDMARS, ninguno utiliza hidroxicloroquina ni leflunomida.

Tabla 1: Fármacos para la AR utilizados por pacientes en tratamiento en Hospital Chos Malal, Hospital Zapala y por el subgrupo de pacientes en tratamiento con bDMARS* en 2023

Medicamentos	Hospital Zapala N (%)	Hospital Chos Malal N (%)	Pacientes en tratamiento con bDMARS* N (%)
Metotrexate	52 (71,2)	19 (86,4)	28 (63,6)
Metotrexate oral	48 (65,8)	15 (68,2)	14 (31,8)
Metotrexate subcutáneo	4 (5,5)	4 (18,2)	14 (31,8)
Hidroxicloroquina	26 (35,6)	7 (31,8)	0 (0)
Sulfazalasa	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)
Leflunomida	8 (11)	3 (13,6)	0 (0)
bDMARS*	1 (1,4)	1 (4,5)	-
Combinaciones			
Metotrexate + Hidroxicloroquina	9 (12,4)	8 (36,4)	0 (0)
Metotrexate + bDMARS*	0 (0)	1 (4,5)	28 (63,6)
Total de pacientes	73 (100)	22 (100)	44 (100)

*bDMARS: Drogas biológicas modificadoras de la Artritis Reumatoidea

Fuente: Elaboración propia en base a los registros de Farmacia de Hospital Chos Malal, Farmacia de Hospital Zapala y Dirección de Abastecimiento del Ministerio de Salud de la Provincia de Neuquén.

Historia farmacoterapéutica de los pacientes tratados con bDMARS

Entre los pacientes con bDMARS, se identificaron 17 pacientes (39%) en tratamiento con etanercept; Todos estuvieron en tratamiento previo con DMARS. En cuanto al motivo del cambio o adición de bDMARS de estos pacientes, la mayoría presentaron falta de respuesta, 3 presentaron hepatotoxicidad y 1 presentó intolerancia digestiva. Entre los pacientes con bDMARS, 11 pacientes (25%) están en tratamiento con abatacept de los cuales

4 recibieron previamente leflunomida y el motivo del cambio fue compromiso pulmonar en 3 casos y 1 caso de leucopenia. Un total de 6 pacientes estuvieron en tratamiento previo con etanercept, tofacitinib o adalimumab y el motivo del cambio fue la falta de respuesta. Solo 1 paciente recibió como tratamiento previo meprednisona y el motivo del cambio fue desarrollo de enfermedad de Cushing. Este fue el único paciente identificado que inició directamente tratamiento con bDMARS sin utilizar previamente otros DMARS. Con adalimumab hay actualmente, 7 pacientes (16%) en tratamiento, 5 de ellos recibieron previamente DMARS y el motivo del

cambio fue en 4 casos la falta de respuesta y en 1 caso leucopenia por leflunomida. Se encontró 1 paciente que no respondió al tratamiento previo con etanercept. Entre los pacientes con bDMARS se encontraron 4 pacientes (9%) en tratamiento con tofacitinib, 1 paciente con tratamiento previo de DMARS con falta de respuesta, 1 paciente con tratamiento previo de etanercept y 1 en tratamiento previo con adalimumab, en ambos casos el motivo del cambio fue la falta de respuesta. Por último, se identificó un paciente con tratamientos previos con etanercept y luego adalimumab, sin respuesta a ellos.

Encontramos 4 pacientes (9%) con prescripción de rituximab. Uno de ellos tuvo tratamiento previo con leflunomida e hidroxiclороquina y el motivo del cambio fue falta de respuesta, compromiso pulmonar y diagnóstico de lupus asociado a la AR. Solo un paciente se encuentra en tratamiento actual con tocilizumab. Recibió previamente metotrexato con intolerancia al mismo y farmacodermia atribuida a la combinación de rituximab y sulfasalazina.

Marcas y vías de administración

Cumpliendo con la ley nacional (12) y provincial (13) de prescripción por genéricos, el subsector público de salud de Neuquén compra en las licitaciones anuales la marca comercial más económica, realizando si es necesario el intercambio entre marcas de DMARS y bDMARS. A lo largo del período se realizaron 11 licitaciones anuales ocurriendo en varias de ellas cambios de marca de bDMAR. No se han reportado problemas de falta de eficacia al realizar cambios entre marcas comerciales. El metotrexate se utiliza predominantemente por vía oral (68,2% en Chos

Malal y 65,8% en Zapala), mientras que en los pacientes con bDMARS este porcentaje es del 50%.

Eventos adversos por DMARS:

En total, estos 44 pacientes con bDMARS sumaron 24 eventos adversos (EA), encontrándose una importante subnotificación oportuna mediante planilla de farmacovigilancia. Dadas las políticas de medicamentos vigentes en Neuquén, ésta es una muestra de pacientes seleccionada que comenzaron a recibir bDMARS por EA con otras DMARS o por falta de eficacia de las mismas. En esta cohorte de 44 pacientes se identificaron 13 eventos adversos por metotrexate (7 casos de intolerancia digestiva, 2 de hepatotoxicidad, 4 de compromiso pulmonar). Siete EA por leflunomida (4 casos de compromiso pulmonar, 1 de hepatotoxicidad, 1 de leucopenia y 1 de intolerancia digestiva). Se notificó un caso de insuficiencia renal y un caso de farmacodermia por sulfasalazina.

Eventos adversos por bDMARS

Desde el inicio de los bDMARS, en los 44 pacientes se registró un caso de farmacodermia y dos casos de reacciones cutáneas menores en pacientes tratados con rituximab.

Falta de eficacia

Se objetivó falta de eficacia que requirió modificación del esquema terapéutico en 7 pacientes con etanercept, en 4 pacientes con tofacitinib, y en 3 pacientes con adalimumab. En ninguno de los casos se reportó relación de la falta de eficacia por cambios de marca de bDMAR.

Costos de tratamiento farmacológico

Los costos de los medicamentos para la AR presentaron una importante diferencia entre DMAR y bDMAR. En la siguiente tabla se ilustran los costos de adquisición por licitación anual centralizada del subsector público de Neuquén de los distintos fármacos para la AR. Se expresa su costo mensual y anual en base a las dosis diarias definidas (DDD) por la

OMS, y convertidos a dólar para facilitar las comparaciones (Tabla 2).

El costo mensual para cubrir los bDMARS de los 44 pacientes es de us\$ 41.091 (promedio us\$ 933,8 por paciente), que equivale a un gasto anual de us\$ 234.548 (promedio us\$ 5330,63 por paciente). La diferencia en costos anuales de tratamiento farmacológico entre bDMAR y DMAR es de hasta 113 veces (comparación entre el costo de etanercept y el de metotrexate oral).

Tabla 2. Costos del tratamiento farmacológico de la Artritis Reumatoidea por paciente en base a las compras por licitación de la Subsecretaría de Salud de la Provincia de Neuquén. Precios de marzo 2023 expresado en dólares en base a la dosis diaria definida:

Medicamento	Costo mensual (US\$)	Costo anual (US\$)
Etanercept	496	5.952
Abatacept	457	5.484
Tofacitinib	330	3.960
Adalimumab	306	3.672
Tocilizumab	465	5.580
Leflunomide	9,17	110
Metotrexate ampollas	16,65	199,85
Metotrexate comprimidos	4,38	52,56
Hidroxicloroquina	17,61	211,36

Fuente: Elaboración propia a partir de la información de licitación anual provista por la Dirección Provincial de Abastecimiento de Neuquén en marzo 2023.

Discusión

Farmacoepidemiología

Nuestro estudio identificó una prevalencia de AR de 0,43% en el subsector público de salud de Neuquén. Esta prevalencia es similar al 0,5% estimado en España (14) y al 0,32% estimado en

Perú (15), pero inferior al 0,9% de prevalencia estimada en Colombia (16) y en una publicación previa realizada en Argentina (2). Una revisión sistemática de todos los estudios poblacionales de prevalencia de AR la estimó entre 0,51% y 0,56% (17). Nuestra estimación puede subestimar la verdadera prevalencia asumiendo que hay pacientes que pagan sus consultas y medicación

en el sector privado mediante gastos de bolsillo, pacientes que no acceden al sistema de salud o que rechazan el tratamiento farmacológico. Dado el dolor relacionado con la inflamación articular en esta enfermedad se considera poco probable que sean muchos los pacientes que rechacen el tratamiento analgésico-antiinflamatorio.

Patrones de prescripción

Encontramos una prescripción de bDMARS en el 4,25% de los pacientes con AR. Esta es muy inferior a la reportada en otros sistemas de salud (5) (6), pero con una tendencia en aumento, y un incremento del 1000% en una década. Este incremento no se explica por el crecimiento poblacional de Neuquén, que fue de 31,8% entre el censo 2010 y el censo 2022 (25). Un estudio de Argentina reportó que, sobre una muestra de pacientes con AR que según las guías vigentes deberían recibir bDMAR, sólo el 25% lo recibía, otro 36,25% se encontraba tramitándolo, y un 38,75% no había recibido la prescripción de su médico tratante (18). Esto podría relacionarse con diferentes criterios médicos (variabilidad asistencial), y/o problemas de accesibilidad a los fármacos.

Entre los bDMARS, el más prescrito en salud pública de Neuquén es etanercept, seguido de adalimumab. En los últimos años observamos un incremento importante en las prescripciones de abatacept. Realizando un corte en el año 2023, encontramos en nuestra serie el uso de anti-TNF=54,5%, abatacept=25%, anti-CD20=9,1%, anti-IL6=2,3% y anti-JAK=9,1%. Podemos observar en el gráfico 1 como los anti-TNF muestran una meseta en los últimos años, incrementándose el uso de otros biológicos.

Actualmente un poco más de la mitad de los pacientes con bDMAR en Neuquén utilizan anti-TNF y uno de cada cuatro utiliza Abatacept. Un estudio realizado en la Patagonia Argentina sobre pacientes con AR tratados con bDMAR atendidos en el sector privado encontró que los biológicos más utilizados eran anti-TNF=80%, abatacept=11%, anti-CD20=4%, anti-IL6=3% y anti-JAK=1% (19). Las diferencias con nuestra serie pueden deberse a los médicos prescriptores (variabilidad clínica) y al diferente financiador.

El principal motivo de prescripción de bDMARS en este estudio fue el inadecuado control de la AR, seguido de toxicidad con DMARS. En línea con las recomendaciones de las GPC como la Europea (20), el metotrexate fue el DMAR más prescrito, siendo utilizado por un 83,6% de los pacientes con AR en Neuquén. En los pacientes con bDMAR el uso de metotrexate fue más bajo, en torno al 63,6%. Entre los pacientes con metotrexate la mayoría lo utilizaba por vía oral (74% a 92%). Entre aquellos con bDMARS, el 50% utiliza el metotrexate por vía subcutánea. Entre los DMARS luego del metotrexate, siguió en frecuencia la prescripción de hidroxiclороquina (31% a 35% de los pacientes de base hospitalaria sin uso de bDMAR) y la Leflunomida (11% a 13,6%). Fue casi nulo el uso de sulfazalasina para la AR en Neuquén.

El patrón de prescripción observado en Neuquén parece seguir los lineamientos de su Formulario Terapéutico, del LME de OMS y la GPC del NICE, que recomienda iniciar el tratamiento de adultos con AR con DMAR en monoterapia con metotrexate, leflunomida o sulfazalasina, y considerar la hidroxiclороquina como una alternativa para los pacientes con formas leves (10) (21) (22).

Existen guías europeas que proponen un comienzo precoz de bDMARS cuando el primer DMAR fracasa en lograr el control de la enfermedad (20). Si bien la justificación es intentar reducir las probabilidades de sufrir secuelas de formas agresivas de AR, esto puede implicar saltar el uso de otros DMAR, y asociarse a mayores costos en el tratamiento farmacológico. El criterio del Comité de Medicamentos de Neuquén, alineado con las Guías del NICE (22), es autorizar el uso de bDMAR cuando no se objetiva respuesta adecuada con los DMAR en dosis plena, por tiempo adecuado y en combinaciones de fármacos DMAR, o ante eventos adversos que obligan a su suspensión. Encontramos en la muestra y en el período estudiado, un reporte de falla de bDMAR que requiriera rotación a otro bDMAR, en un 16% de los casos. Este porcentaje es levemente inferior a lo reportado en otros estudios de Argentina (19).

Eventos adversos

Sobre un seguimiento de 11 años de pacientes en tratamiento con bDMAR se reunieron 253 personas-año de tratamiento con bDMAR no se identificaron eventos adversos fatales ni con riesgo de vida. Se identificó un caso de farmacodermia y otras dos reacciones cutáneas por Rituximab.

En un informe del registro de acontecimientos adversos con terapias biológicas llamado BIOBADASER, se ha descrito que el 35,5% se deben a infecciones, y estas son responsables del 33,6% de acontecimientos adversos graves y del 31,6% de las muertes producidas por dichos acontecimientos, especialmente la neumonía (4,6%) y la sepsis (3,7%) (23).

Vías de administración y cambio entre marcas de un mismo bDMAR

Las discusiones sobre biosimilares enfrentan miradas sobre propiedad intelectual, eficiencia y efectividad, necesidad de control de costos y sustentabilidad de los sistemas de salud. En esta muestra 253 personas-año de uso de bDMAR se objetivaron múltiples cambios de marca, sin reportarse falta de eficacia atribuida al cambio.

Costos

La AR es considerada una enfermedad catastrófica, especialmente desde la incorporación de los bDMARS que cuentan con precios elevados, muy superiores a los DMARs clásicos.

El costo mensual para cubrir los bDMARS de los 44 pacientes es de us\$ 41.091 (promedio us\$ 933,8 por paciente), que equivale a un gasto anual de us\$ 234.548 (promedio us\$ 5.330,63 por paciente). Este costo resulta muy inferior al estimado para nuestro país en otro estudio publicado. Secco y colaboradores estimaron el costo anual del tratamiento de la AR en us\$ 33.936,10 por paciente (1). Incluyéndose en ambos estudios el uso de bDMARS, la diferencia entre ambos es de 6,4 veces en el costo del tratamiento farmacológico. Esto puede deberse tanto a diferencias en los costos reales como a la metodología utilizada, la fuente de información consultada y las variaciones en el tiempo del costo de los fármacos. El mecanismo de compra por licitación anual del subsector público de Salud de Neuquén muestra ser eficiente, ya que permite conseguir importantes reducciones de precio de

adquisición. Esta diferencia entre los resultados encontrados en la vida real en nuestro sistema de salud, y las publicaciones pre-existentes resaltan la importancia de los análisis locales, dada la heterogeneidad de costos entre subsectores de salud en Argentina.

Este es uno de los primeros estudios de evidencias de la vida real sobre pacientes con AR atendidos en un subsector público de salud de un país latinoamericano. Es necesario complementar la información recabada con un análisis de la calidad de la atención recibida, el grado de cumplimiento con las metas de tratamiento y la calidad de vida de los pacientes.

El estudio tiene limitaciones vinculadas con las fuentes de información locales. Si bien las prescripciones de bDMARS pudieron recabarse retrospectivamente para todo el período de 11 años, la historia completa de las combinaciones de fármacos DMARs utilizados en todos los pacientes con AR no pudo ser recabada para el mismo período, por lo que se exploraron estos patrones de prescripción en un corte transversal del año 2023 en dos hospitales cabecera.

Los resultados obtenidos permiten su análisis a la luz de otras investigaciones publicadas, para así conocer la tendencia y el panorama actual de los pacientes con AR atendidos en Salud Pública de Neuquén, identificar oportunidades de mejora y generar información que sirva de base para la toma de decisiones y para futuras investigaciones. Para todos los sistemas de salud, pero especialmente para los sistemas de salud pública de la región, que cuentan con recursos aún más limitados, resulta de gran importancia contar con proyecciones que permitan estimar el incremento en las prescripciones de fármacos

de alto costo y el crecimiento del gasto. Esto también permite realizar acciones de auditoría para evaluar que las prescripciones no se alejen de lo recomendado por guías de práctica clínica basadas en evidencia.

Los estudios sobre evidencias del mundo real como este, pueden permitir la identificación de efectos adversos que no son rutinariamente reportados mediante farmacovigilancia, la descripción de los patrones habituales de tratamiento y el monitoreo del volumen y costo de intervenciones una vez incorporadas al sistema de salud (24). Identificar los verdaderos costos locales de tratamiento según la forma de adquisición en los sistemas de salud fragmentados resulta de gran importancia para monitorear los costos de enfermedad y planificar la asignación de recursos.

.....

Agradecimientos

Al personal de la Dirección General de Abastecimiento, al Departamento de Medicamentos y a la Dirección Provincial de Información Sanitaria de la Subsecretaría de Salud de la Provincia de Neuquén. A la Farmacia de Hospital Chos Malal y a la Farmacia de Hospital Zapala.

Conflictos de interés: No se presentaron

Referencias bibliográficas

- (1) Secco A, Alfie V, Espinola N, Bardach A. Epidemiología, uso de recursos y costos de la artritis reumatoidea en Argentina; Instituto Nacional de Salud; Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública;2020; 37 (3):532-540. DOI: 10.17843/rpmesp.2020.373.4766.
- (2) Scublinsky D, Venarotti H, Citera G, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Argentina: a capture-recapture study in a city of Buenos Aires province. *J Clin Rheumatol*. 2010;16(7):317-321. doi:10.1097/RHU.0b013e3181f3bfdd
- (3) Gubner, R., August, S., & Ginsberg, V. (1951). Therapeutic suppression of tissue reactivity. 2. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *American Journal of Medical Sciences*, 221, 176-182.
- (4) FDA. Ficha Técnica Del Producto Embrel / Etanercept para pacientes con Artritis Reumatoidea. Noviembre 1998. Disponible en https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1998/etanimm110298lb.pdf
- (5) Mease PJ, Stryker S, Liu M, et al. Treatment patterns in rheumatoid arthritis patients newly initiated on biologic and conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug therapy and enrolled in a North American clinical registry. *Arthritis Res Ther*; 2021;23(1):236. doi:10.1186/s13075-021-02599-4
- (6) Sampaio Buffon P, Da Mata B, Valim V et al. Temporal trend of prescription of biological therapies for rheumatoid arthritis. *Rev. Bras. Pesq. Saúde*; 2019; 21(3): 77-84. doi: 10.5151/sbr2019-591.
- (7) Carlo Vinicio Caballero Uribe. Artritis reumatoide como enfermedad de alto costo. *Revista Colombiana De Reumatología*; 2004; 11(3): 225-231
- (8) Lamfre, L., Hutter, F., Álvarez, et al. (2018). Evaluaciones económicas en un sistema de salud fragmentado: oportunidades y desafíos metodológicos para Argentina. *Revista Argentina de Salud Pública*; 2018; 9(37):37-42.
- (9) Berger, M. et. al (2017). A Framework for Regulatory Use of Real-World Evidence. https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/2020-08/rwe_white_paper_2017.09.06.pdf
- (10) Ministerio de Salud de la Provincia de Neuquén. Formulario Terapéutico de Medicamentos. Disponible en <https://www.saludneuquen.gob.ar/formulario-terapeutico-provincial/>
- (11) 28ª Conferencia Sanitaria Panamericana. CSP28/11 - Evaluación e incorporación de tecnologías sanitarias en los sistemas de salud.64ª Sesión del Comité Regional. Washington, D.C., EUA, del 17 de septiembre del 2012. Disponible en <https://www.paho.org/es/documentos/csp2811-evaluacion-e-incorporacion-tecnologias-sanitarias-sistemas-salud>
- (12) Ley Nacional Nº 25.649 Prescripción de medicamentos genéricos. República Argentina. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-25649-77881>
- (13) Ley Provincial Nº 2392. Prescripción por medicamentos genéricos. Provincia de Neuquén. Disponible en <http://200.70.33.130/index.php/normativas-provinciales/leyes-provinciales/1282>
- (14) García de Yébenes M, Loza E. Artritis reumatoide: epidemiología e impacto sociosanitario; *Reumatol Clin Supl*. 2018; 14 (2):3-6.

- (15) Acevedo-Vásquez EM. Algunos aspectos de la artritis reumatoide en Perú. *Rev Soc Peru Med Interna*; 2012;25(1):31-37.
- (16) Díaz-Rojas J, Dávila-Ramírez F, Quintana-López G et al. Prevalencia de artritis reumatoide en Colombia: una aproximación basada en la carga de la enfermedad durante el año 2005. *Rev Colomb Reumatol*; 2016;23(1):11–16
- (17) Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H , Inderjeeth C. The prevalence of rheumatoid arthritis: a systematic review of population-based studies. *The Journal of rheumatology*; 2021; 48(5), 669-676. doi:10.3899/jrheum.200367
- (18) Arturi P, Orazio A, Citera G, Cocco J. Indicación de terapia biológica en pacientes con enfermedades reumáticas de la consulta ambulatoria. *Rev Argent Reumatol*; 2008;19(1):34-8.
- (19) Kirmayr K, Garibotti G. Patrones de Tratamiento con Agentes Biológicos en Pacientes con Artritis Reumatoidea: Asociación con su sobrevida. *Rev Argent Reumatol*; 2017;Supl 1:20
- (20) Smolen J, Landewé R, Bergstra S, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*; 2023;82:3–18. doi:10.1136/ard-2022-223356.
- (21) WHO. Essential Medicines List 2022. Disponible en <https://list.essentialmeds.org/>
- (22) Rheumatoid arthritis in adults: management NICE guideline [NG100]Published: 11 July 2018 Last updated: 12 October 2020. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/ng100>
- (23) De la Vega Roberti M, Gómez M, Benitez M , et al. Características de los tratamientos biológicos en enfermedades reumáticas en Argentina: quinto informe del registro BIOBADASAR. *Rev Arg Reumatol*; 2016;27(1): 14-24.
- (24) Daniel G, Silcox C, Bryan J, et al. Characterizing RWD quality and relevancy for regulatory purposes; 2019 1, 2018. Duke Margolis Center for Health Policy.
- (25) Neuquén Informa (1 de febrero de 2023) Neuquén es la segunda provincia en crecimiento poblacional (internet). Disponible en <https://www.neuqueninforma.gob.ar/neuquen-es-la-segunda-provincia-en-crecimiento-poblacional/>