



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Uso racional (eficiente) de biológicos y terapia intermitente en psoriasis

Intermittent Treatment Regimens and the Rational (Efficient) Use of Biologic Agents in Psoriasis

D. Moreno-Ramírez

Unidad de Gestión Clínica de Dermatología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

Recibido el 13 de enero de 2011; aceptado el 9 de febrero de 2011

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el uso racional del medicamento como aquella situación en la que "los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad" (OMS, 1985)¹. Si bien el fin principal de esta línea estratégica de la OMS se centra en garantizar la provisión, distribución y consumo adecuados de medicamentos esenciales para enfermedades prevalentes en áreas en vías de desarrollo, no cabe duda de la actualidad de este planteamiento en la práctica clínica de los países desarrollados. De hecho, ya en nuestro ámbito más directo, la Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos justificó en su exposición de motivos "...el conjunto de actuaciones encaminadas a que los pacientes los reciban (los medicamentos) y utilicen de forma adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis precisas según sus requerimientos individuales, durante el período de tiempo adecuado, con la información para su correcto uso y al menor coste posible"².

Parece por tanto legitimarse la necesidad de los profesionales de ocuparnos o preocuparnos por otras cuestiones

relacionadas con los medicamentos, aparte de su eficacia y seguridad, como puede ser la eficiencia del mismo, entendida como la obtención del máximo beneficio al menor coste posible. Al objeto de ilustrar esta necesidad se exponen a continuación algunas cifras reales que permiten contextualizar lo que la prescripción de medicamentos biológicos representa en términos económicos, más allá de la ganancia significativa en calidad de vida que estos medicamentos han proporcionado al paciente con psoriasis moderada-grave. Actualmente los medicamentos biológicos pueden representar hasta el 90% del coste total en medicamentos de uso hospitalario en hospitales de referencia con unidades específicas de psoriasis. Además, el consumo en medicamentos biológicos de un Servicio de Dermatología puede representar como media un 25-30% del presupuesto total del Servicio, incluyendo todas las líneas de producción (hospitalización, cirugía, consultas externas, hospital de día médico, etc.) y capítulos presupuestarios (personal, prestaciones, fármacos, fungibles, etc.). Además, el gasto actual de un Servicio de Dermatología de un hospital de referencia en medicamentos biológicos puede llegar a ser del 75 al 95% del gasto en personal³. En relación con los costes de personal, el coste anual para el sistema sanitario de un facultativo especialista en Dermatología, que no su retribución salarial, equivale al coste anual

Correo electrónico: dmoreno@e-derma.org

del tratamiento biológico de 4 pacientes en terapia continua.

Estos datos encierran además otra sugerencia que bien merece explicitar; con cuentas de gasto en biológicos de entre uno a tres millones de euros anuales en Servicios de Dermatología de hospitales de referencia, podrían resultar escasamente defendibles en la actualidad aquellas voces según las cuales no compete al facultativo, ni al jefe o responsable del Servicio, el ocuparse ni preocuparse de estas cuestiones de eficiencia. Más aún, el simple conocimiento de las mismas proporcionaría el bagaje suficiente para la definición de estrategias que permitirían una mayor accesibilidad a los tratamientos y una mejor redistribución de los recursos, que teniendo en cuenta la estructura —que no coyuntura— económica actual quedan lejos de ser ilimitados.

Por otro lado, en un escenario de presupuestos prospectivos en las instituciones sanitarias, y en los Servicios y Unidades de Dermatología, el uso eficiente de los medicamentos biológicos debe entenderse en todos los casos como un concepto redistributivo, de eficiencia propiamente dicha, más que restrictivo, o de ahorro en términos absolutos. Los próximos renglones permitirán aclarar esta disyuntiva.

La experiencia de más de 5 años con biológicos para la psoriasis, en condiciones de uso clínico habitual, ha ido definiendo una serie de acciones o hábitos relacionados con la prescripción que pueden mejorar la eficiencia de estos medicamentos. Aunque algunas de estas estrategias están orientadas de forma directa a mejorar la eficacia y seguridad del tratamiento, ambos objetivos son prerrequisitos para la eficiencia del medicamento, por lo que pueden también considerarse como estrategias para un uso eficiente de los biológicos. Entre estas estrategias se pueden destacar las siguientes: indicaciones de acuerdo a las fichas técnicas y consensos de las sociedades científicas; selección adecuada del paciente y del medicamento biológico; abordaje de las comorbilidades, por ejemplo la obesidad, y en esta línea estudios recientes demuestran el efecto negativo del peso sobre la eficacia de estos tratamientos⁴; minimización de acontecimientos adversos, entendiendo el desarrollo de los mismos como generadores de costes indirectos añadidos al tratamiento biológico (hospitalización, baja laboral, medicamentos, etc.); en relación con estas dos últimas estrategias constituye también una estrategia esencial para la eficiencia la adquisición de un compromiso firme del paciente en la mejora de las comorbilidades (obesidad, enolismo, etc.), en el cumplimiento de las recomendaciones de seguimiento (visitas, analíticas de monitorización, información precoz de acontecimientos adversos, etc.), así como en la adecuada conservación y uso del medicamento biológico; la terapia combinada (especialmente con medicamentos tópicos, fototerapia, metotrexato o acitretino) como alternativa previa a la suspensión o *switching* del biológico y para la prolongación de la supervivencia del biológico; finalmente la terapia intermitente, entendida como aquella en la que una vez alcanzada y estabilizada una respuesta terapéutica completa o submáxima (PGA 0-1⁵, > PASI 75)⁶ se procede a suspender temporalmente el biológico (períodos *off*) durante intervalos de tiempo dependientes del momento de aparición de la recaída de la enfermedad.

Con respecto a la terapia intermitente, y a pesar de su impacto potencial sobre la eficiencia, existen elementos a favor y en contra de este abordaje. Un argumento en contra de la terapia intermitente alude a la ausencia de toxicidad acumulada de los medicamentos biológicos, en contraposición a sistémicos convencionales (por ejemplo metotrexato, ciclosporina), y que por lo tanto no justificaría la necesidad de suspender el tratamiento biológico a fin de evitar la toxicidad acumulativa a largo plazo. Sin embargo, los medicamentos biológicos, al igual que los sistémicos convencionales, sí que se relacionan con una toxicidad esperada no acumulativa, que aunque poco frecuente puede llegar a ser grave, motivo por el cual los pacientes son monitorizados durante el tratamiento. Desde el punto de vista de la toxicidad, los períodos *off* representan intervalos sin exposición al medicamento y, por lo tanto, a sus posibles efectos adversos. La calidad de vida de los pacientes en tratamiento es otro argumento en contra de la suspensión del biológico; no obstante, debe tenerse en cuenta el hecho de que el nivel máximo de calidad de vida de un paciente viene representado por la ausencia de enfermedad sin necesidad de tratamiento. Además, para una enfermedad crónica de curso en brotes existe la posibilidad de que se esté administrando tratamiento a un paciente en una fase nadir en la que no precisaría dicho tratamiento. La posibilidad de rebote después de la suspensión, como argumento en contra de la terapia intermitente, no ha sido observada de forma significativa durante períodos *off* en pacientes previamente tratados con etanercept, adalimumab o ustekinumab. La pérdida de eficacia, o no respuesta completa en retratamiento es otro argumento en contra de la terapia intermitente; en este sentido, el reinicio precoz del tratamiento ante los primeros signos de recaída (por ejemplo PGA 1-2) puede permitir alcanzar la respuesta terapéutica inicial. Finalmente, el argumento más veces empleado en contra de la terapia intermitente la equipara a un abordaje con intención meramente economicista; de nuevo debe en cualquier caso entenderse el beneficio económico de la terapia intermitente como una potente estrategia para la redistribución de recursos, permitiendo el acceso al tratamiento a un mayor número de pacientes en función de una misma dotación presupuestaria.

Existen dos estudios en los que se analizan los resultados de eficacia de la terapia intermitente con etanercept y adalimumab, respectivamente, y de los que se pueden elaborar cálculos que permitan extraer conclusiones sobre la eficiencia de este abordaje. En un reciente estudio de Papp et al se someten pacientes en tratamiento con adalimumab a suspensiones y retratamientos en función del desarrollo de recaída⁵. A partir de los resultados obtenidos en este estudio pueden considerarse candidatos potenciales a terapia intermitente aquellos pacientes con respuesta máxima o submáxima en primer tratamiento, con control estable y con un período libre de tratamiento o de recaída posterior a 20 semanas. Según estos criterios, sobre un total de 862 pacientes que completaron tratamiento con adalimumab en este estudio, hasta un 23% de los mismos serían candidatos adecuados a terapia intermitente. En este estudio además un 12,5% de pacientes (n=107) no presentó recaída después de 40 semanas de suspensión⁵. Y sobre esta base ¿cuál sería el impacto económico de la aplicación de

terapia intermitente hasta en un cuarto de los respondedores? El cálculo simple del coste unitario de los períodos *off* en la serie de Papp et al proporciona un ahorro total de un 1,7 millones de euros, equivalente al coste anual de 119 pacientes en terapia continuada con adalimumab. Esto se traduce en la posibilidad de proporcionar tratamiento a un 14% más sobre los 862 que completaron tratamiento con adalimumab con el mismo coste final. Es precisamente a esta posibilidad de rentabilizar los recursos disponibles a lo que debemos referirnos con respecto a la terapia intermitente como estrategia de uso eficiente de biológicos.

Otro estudio sobre tratamiento de la psoriasis con etanercept en condiciones de práctica habitual impuso un período de suspensión en aquellos pacientes con criterios de respuesta clínica (respuesta en la semana 24 \geq PASI 75), siendo aplicada esta fase de suspensión al 78% de los 85 pacientes inicialmente tratados con etanercept⁶. A continuación, los tratamientos fueron reiniciados en función del desarrollo de recaída clínica o una pérdida de respuesta con PASI \geq 10, con una media de intervalo libre de tratamiento de 174 y 117 días para aquellos que aplicaron otro tratamiento (tópico habitualmente) durante el período *off* y para los que se mantuvieron sin tratamiento, respectivamente⁶. Aplicando el mismo modelo que en el estudio anterior, los períodos libres de tratamiento liberaron presupuesto suficiente para tratar a un 15% adicional de pacientes en terapia continua, según las hipótesis más desfavorables.

Según lo visto, el impacto real cuantificable en términos de pacientes adicionales que podrían tratarse, gracias a la terapia intermitente, puede cuantificarse mediante modelos de simulación consistentes en la incorporación de períodos *off* variables (12, 16, 20 y 24 semanas), libres de coste, al coste unitario anual de un tratamiento biológico. Según estos modelos, para períodos *off* superiores a 20 semanas, intervalo realista según los estudios mencionados sobre etanercept y adalimumab, el número necesario a tratar, el conocido NNT, de pacientes en terapia intermitente para permitir un tratamiento adicional en terapia continua anual libre de coste oscila entre 3 y 4 pacientes para ambas moléculas.

Quedan, sin embargo, por aclarar las pautas más adecuadas de terapia intermitente, tanto para la definición del momento de inicio del período *off* como para la reinstauración del tratamiento. En cualquier caso, sea mediante pautas intermitentes sistematizadas o a demanda autogestionadas por el propio paciente, la decisión de llevar a cabo tratamiento intermitente depende no sólo de factores clínicos (respuesta completa, respuesta estable, etc.), sino también organizativos (accesibilidad al servicio de Dermatología), así como de las preferencias y compromiso del

paciente (para la búsqueda precoz de atención en caso de recaída, capacidad para identificar la pérdida de respuesta, etc.).

Y como evidencia a favor de que los vientos actuales soplan ineludiblemente en la dirección de la eficiencia, la industria también navega en este sentido. La publicación de estudios esponsorizados sobre coste-eficacia, así como estudios de uso en condiciones de práctica habitual, con resultados específicos sobre terapia intermitente, combinada, etc. forman parte de un viraje estratégico, que si bien inicialmente orientado a no bloquear posibles nichos de mercado, proporcionan ya información de interés sobre formas de uso eficiente de sus productos^{7,8}.

En definitiva, y desde el punto de vista de cada una de las partes interesadas, paciente, dermatólogo, instituciones sanitarias e industria parecen converger en la necesidad de incorporar la eficiencia, como concepto redistributivo en lugar de restrictivo, en nuestras decisiones clínicas. Todo ello, por supuesto, sin menoscabo de la calidad asistencial debida ni de los principios éticos de beneficencia y equidad que rigen nuestras actuaciones. La terapia intermitente con medicamentos biológicos en pacientes con psoriasis moderada-grave puede ser un buen ejemplo de ello.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. The Rational Use of Drugs. Report of the Conference of Experts. Ginebra: OMS; 1985.
2. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE n° 178, de 27 de julio de 2006.
3. Inforcoan. Sistema de Contabilidad Analítica de Hospitales y Distritos. Servicio Andaluz de Salud. Sevilla: Consejería de Salud, Junta de Andalucía; 2009.
4. Clark L, Lebwohl M. The effect of weight on the efficacy of biologic therapy in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:443–6.
5. Papp K, Crowley J, Ortonne JP, Leu J, Okun M, Gupta SR, et al. Adalimumab for moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety of retreatment and disease recurrence following withdrawal from therapy. *Br J Dermatol*. 2011;164:434–41.
6. Arcese A, Aste N, Bettacchini, Camplone, Cantoresi F, Caproni M, et al. Treating psoriasis with etanercept in italian clinical practice. Prescribing practices and duration of remission following discontinuation. *Clin Drug Invest*. 2010;30:507–16.
7. Blasco AJ, Lázaro P, Ferrándiz C, García-Díez A, Liso J. Efficiency of biologic agents in the treatment of moderate to severe psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:792–803.
8. Lloyd A, Reeves P, Conway P, Reynolds A, Baxter G. Economic evaluation of etanercept in the management of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009;160:380–6.