



## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

### Minimización de costes del mantenimiento con rituximab a intervalos fijos o individualizados en vasculitis por anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos

Cost-minimization analysis of individually tailored or fixed-scheduled rituximab maintenance therapy for antineutrophil-cytoplasm antibody associated vasculitides

Ana Belén Guisado-Gil<sup>1</sup>, Marina Muñoz-Burgos<sup>1</sup>, Ana Ortega-Eslava<sup>2</sup>, Francisco Javier García-Hernández<sup>3</sup>, Bernardo Santos-Ramos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. España. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona (Navarra). España. <sup>3</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. España.

## Autor para correspondencia

Ana Belén Guisado Gil  
Avda. Manuel Siurot s/n.  
41013 Sevilla, España.

Correo electrónico:  
anaguigil@gmail.com

Recibido el 3 de junio de 2019;  
aceptado el 5 de diciembre de 2019.  
DOI: 10.7399/fh.11287

## Cómo citar este trabajo

Guisado-Gil AB, Muñoz-Burgos M, Ortega-Eslava A, García-Hernández FJ, Santos-Ramos B. Minimización de costes del mantenimiento con rituximab a intervalos fijos o individualizados en vasculitis por anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos. *Farm Hosp.* 2020;44(2):46-50.

## Resumen

**Objetivo:** Los pacientes incluidos en el ensayo MAINRITSAN2 recibieron una pauta individualizada o un esquema fijo de rituximab como tratamiento de mantenimiento para la vasculitis asociada con anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos. El objetivo de este estudio es comparar los costes reales de ambos esquemas de tratamiento.

**Método:** Se llevó a cabo un análisis de minimización de costes sobre un periodo de 18 meses, estimando los costes directos —adquisición del fármaco, preparación, administración y costes de monitorización— desde la perspectiva del sistema de salud. Se realizaron varios análisis de sensibilidad con diferentes supuestos para los costes unitarios, añadiendo escenarios que incluían el rango intercuartílico de los resultados en el grupo de la pauta individualizada, diferente número de visitas de control para el grupo que seguía el esquema fijo y distinto número de eventos adversos registrados. Se realizó un análisis de coste-efectividad como parte del análisis de sensibilidad usando la diferencia absoluta en la tasa de recaída y su intervalo de confianza.

**Resultados:** El esquema de tratamiento con la pauta individualizada demostró una reducción del coste en comparación con el esquema de dosis fijas (6.049 *versus* 7.850 euros). El ahorro se debió principalmente a un menor coste en la adquisición del fármaco (2.861 *versus* 4.768 euros)

## PALABRAS CLAVE

Rituximab; Anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos; Vasculitis por ANCA; Farmacoeconomía.

## KEYWORDS

Rituximab; Antibodies, Antineutrophil Cytoplasmic; ANCA associated vasculitides; Pharmacoeconomy.

## Abstract

**Objective:** Patients included in MAINRITSAN2 trial received either an individually tailored or a fixed-schedule therapy with rituximab as maintenance treatment of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitides. The aim of this study was to compare the real-world costs of both arms.

**Method:** We performed a cost-minimization analysis over an 18-month time period, estimating direct costs —drug acquisition, preparation, administration and monitoring costs— from the health system perspective. We conducted a number of additional sensitivity analyses with different assumptions for unit costs, with further scenarios including the interquartile range of the tailored-infusion group results, different number of monitoring visits for fixed-schedule regimen and different number of reported severe adverse events. A cost-effectiveness analysis was conducted as a sensitivity analysis using the absolute difference in the relapse rate and its confidence interval.

**Results:** The individually tailored maintenance therapy with rituximab was shown to be a cost-saving treatment compared to the fixed-schedule therapy (6,049 euros vs. 7,850 euros). Savings resulted primarily from



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

y a menos costes de preparación y administración (892 *versus* 1.486 euros), debido al menor número de infusiones por paciente en el brazo del esquema individualizado. Este esquema individualizado presentó mayores costes de monitorización (2.296 *versus* 1.596 euros). Este resultado se replicó en todos los supuestos considerados en el análisis de sensibilidad desde el enfoque de minimización de costes.

**Conclusiones:** Desde la perspectiva del sistema de salud, la pauta individualizada parece ser la opción preferible en términos de costes directos. No obstante, son necesarios más estudios que evalúen todos los efectos y costes asociados al tratamiento de mantenimiento con rituximab de la vasculitis por anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo para respaldar el manejo clínico y la asistencia sanitaria.

## Introducción

El ensayo MAINRITSAN sobre el uso de rituximab como tratamiento de mantenimiento de las vasculitis asociadas (AAV, por sus siglas en inglés) a anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA, por sus siglas en inglés) demostró una mayor eficacia de rituximab con respecto a azatioprina<sup>1</sup>. Asimismo, una publicación reciente concluyó que el tratamiento de mantenimiento con rituximab como sustitutivo de azatioprina sería rentable, puesto que evitaría recaídas en pacientes con AAV<sup>2</sup>.

MAINRITSAN2 consistió en un ensayo aleatorizado abierto multicéntrico de fase III realizado en Francia, en el que se evaluó la diferencia entre el tratamiento de mantenimiento de rituximab de esquema fijo con respecto al esquema individualizado<sup>3</sup>. El ensayo contó con 162 pacientes (81 por grupo) de diagnóstico reciente o recaída de, bien granulomatosis de Wegener (GPA), o bien poliangiitis microscópica (PAM) en total remisión tras la terapia de inducción. Los parámetros biológicos controlados para reinfundir rituximab en los tratamientos individualizados fueron los ANCA y los linfocitos B CD19+. Los autores del estudio concluyeron que los índices de recaída de AAV no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos durante un periodo de 28 meses (18 meses de tratamiento más 10 meses de seguimiento). En el mes 28, 21 pacientes habían sufrido 22 recaídas: 14/81 (17,3%) en 13 receptores de infusión individualizada y 8/81 (9,9%) en 8 pacientes de esquema fijo ( $p = 0,22$ ). Además, los pacientes de tratamiento a intervalos individualizados recibieron menos infusiones de rituximab (248 frente a 381 infusiones), con medianas (rango intercuartílico, RIQ) de 3 administraciones (2-4) frente a 5 (5-5), respectivamente. Actualmente se está desarrollando una extensión de MAINRITSAN2 (MAINRITSAN3) para evaluar el tratamiento de mantenimiento a largo plazo con rituximab<sup>4</sup>.

En cuanto a los costes económicos, es importante que en el tratamiento a intervalos individualizados se necesitaran menos infusiones de rituximab. Aunque los análisis de minimización de costes no se pueden llevar a cabo sin que se demuestren equivalentes dos tratamientos alternativos, en la práctica clínica este tipo de evaluación económica se suele aplicar cuando no se ha demostrado una diferencia significativa clínica entre dos opciones alternativas. En base a ello, este estudio realiza un análisis de minimización de costes como enfoque básico para examinar los gastos reales de un

lower drug acquisition costs (2,861 vs. 4,768 euros) and lower preparation and administration costs (892 vs. 1,486 euros), due to the lower number of infusions per patient in the tailored-infusion regimen. The tailored-infusion regimen presented higher monitoring costs (2,296 vs. 1,596 euros). This result was replicated in all assumptions considered in the sensitivity analysis of cost-minimization approach.

**Conclusions:** From the perspective of the health system, the tailored-therapy regimen seems to be the preferable option in terms of direct costs. Further studies assessing all the effects and costs associated to vasculitides maintenance treatment with rituximab are needed to support clinical management and healthcare planning.

tratamiento de pauta individualizada frente al esquema fijo con rituximab para el mantenimiento de la remisión de las AAV, y de este modo facilitar la toma de decisiones en la práctica clínica. Además, un análisis de costo-efectividad se ha considerado en el análisis de sensibilidad.

## Métodos

### Estructura de modelo y supuestos clave

Durante el estudio MAINRITSAN2, los pacientes de infusión a intervalos individualizados recibieron 500 mg de rituximab en la aleatorización, y de nuevo otros 500 mg cuando se registraban cambios en el recuento de linfocitos B CD19+ y/o en los ANCA en las pruebas trimestrales. Los pacientes con tratamiento de esquema fijo recibieron infusiones de 500 mg de rituximab en los días 0 y 14 tras la aleatorización, y en los meses 6, 12 y 18 tras la primera infusión. Se hallaron 81 pacientes que acumularon 248 frente a 381 infusiones, con medianas (RIQ) de 3 (2-4) frente a 5 (5-5) administraciones por paciente, respectivamente<sup>3</sup>.

Se llevó a cabo un análisis de minimización de costes (CMA, por sus siglas en inglés) empleando Excel® 2016. El modelo desarrollado adoptó la perspectiva del sistema sanitario y evaluó los costes directos derivados del tratamiento de los pacientes. Los costes totales contaban con la adquisición del medicamento, la preparación del medicamento para administración intravenosa, la administración y el seguimiento.

El horizonte temporal fue de 18 meses, acorde a la fase de tratamiento de MAINRITSAN2. Los costes fueron calculados en euros 2018. No se pudieron aplicar descuentos a pesar de haber medido los costes durante más de un año, debido a que no fue posible determinar las fechas exactas de administración de rituximab para el grupo de infusión a intervalos individualizados en la publicación.

### Adquisición de medicamentos

Los costes de adquisición de medicamentos (Tabla 1) comprenden el coste de rituximab y la premedicación: metilprednisolona intraveno-

**Tabla 1.** Costes unitarios de medicamentos

Tipo de administración	Pauta de infusión individualizada	Pauta de infusión de esquema fijo
	Intravenosa	Intravenosa
Pauta	Día 0 y según evolución ANCA y recuento de linfocitos B CD19+	Días 0, 14 y en los meses 6, 12 y 18
Número de administraciones (mediana)	3	5
Dosis	500 mg	500 mg
Rituximab 500 mg	950,09 €	950,09 €
Metilprednisolona intravenosa 100 mg	2,90 €	2,90 €
Dexclorfeniramina intravenosa 5 mg	0,64 €	0,64 €
Paracetamol oral 1.000 mg	0,04 €	0,04 €
Rituximab + premedicación	953,67 €	953,67 €

ANCA: anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos.

sa (100 mg), dexclorfeniramina intravenosa (5 mg) y paracetamol oral (1.000 mg), como se refleja en el ensayo clínico MAINRITSAN2<sup>3</sup>.

En cuanto al análisis de caso base, se adoptaron los precios de los medicamentos del hospital, incluyendo el 4% de impuestos (IVA) y el descuento del 7,5% de rituximab biosimilar (Truxima® 500 mg<sup>5</sup>, comercializado en Europa desde 2017 e indicado en el tratamiento de GPA y PAM), según se indica en el Real Decreto Ley 8/2010<sup>6</sup>.

## Preparación, administración y seguimiento

La decisión sobre qué recursos utilizar en la preparación, la administración y el seguimiento (Tabla 2) se basó en la opinión de expertos clínicos. Los costes unitarios asociados a estos recursos derivaron de una media obtenida de la base de datos sobre costes sanitarios eSalud<sup>7</sup>.

Los costes de preparación consistieron en materiales fungibles (500 ml de solución salina para dilución, jeringa de 50 ml, punzón con toma de aire, alcohol, gasa, bata, guantes de látex, gorro y mascarilla quirúrgicos y bolsa de plástico para su transporte), así como los costes de la reconstitución y dilución de rituximab en condiciones asépticas por parte del personal de enfermería de farmacia (31,34 euros por preparación). Los costes de equipamiento, como el mantenimiento de aparatos electromédicos (cabina de flujo laminar), se consideraron despreciables.

Para los costes del proceso de administración se tuvo en cuenta la estancia del paciente en hospital de día, donde recibió una atención especializada por parte del personal de enfermería (252,24 euros por estancia) y auxiliar de enfermería durante los primeros 30 minutos (5,94 euros/hora). Los sets de administración intravenosa y las soluciones para las diluciones de la premedicación (50 ml de solución salina) se incluyeron como material fungible.

Durante el ensayo MAINRITSAN2, el seguimiento del tratamiento consistió en la extracción de muestras de sangre y pruebas de ANCA y linfocitos B CD19+. Además, los costes de las consultas de medicina interna y de farmacia previas a la administración de rituximab, junto con otros análisis complementarios, se incluyeron conforme a la práctica clínica habitual. Las consultas de medicina interna, la extracción de muestras de sangre y los análisis de sangre fueron trimestrales para el grupo de infusión a intervalos individualizados y antes de la infusión en el esquema fijo, excepto en las primeras dos administraciones (días 0 y 14), que se programaron en la primera visita. Otros análisis complementarios fueron: hemograma completo, análisis de la función renal y hepática, proteína C reactiva, tasa de sedimentación globular, niveles de inmunoglobulinas séricas y examen de orina. Los costes de los estudios de rutina complementarios previos al comienzo del tratamiento se excluyeron del modelo.

## Análisis de sensibilidad

Para explorar la solidez de los resultados, se realizaron varios análisis de sensibilidad unidireccionales (S) para dilucidar el impacto por la utilización de distintos supuestos de costes unitarios. Para la realización de los análisis S2 y S3 se consultaron distintas bases de datos europeas sobre precios de medicamentos<sup>8,10</sup>.

- S1: precio de rituximab MabThera® 500 mg en nuestro hospital con IVA incluido (4%) y 15% de descuento según se indica en el Real Decreto Ley 8/2010<sup>6</sup>.
- S2: el precio más elevado de rituximab en Europa sin IVA incluido.
- S3: el precio más reducido de rituximab en Europa sin IVA incluido.
- S4: considerando los costes unitarios máximos para la preparación, administración y seguimiento<sup>7</sup>.
- S5: considerando los costes unitarios mínimos para la preparación, administración y seguimiento<sup>7</sup>.

El análisis también tuvo en cuenta dos supuestos (S6 y S7), en los que se encuentran el rango intercuartílico de ciclos en el grupo de infusión a intervalos individualizados<sup>3</sup>, dos seguimientos de consultas en los días 0 y 14 (en lugar de una antes de las infusiones) para la pauta de esquema fijo (S8) y los costes de efectos adversos graves (S9).

- S6: cuatro administraciones por paciente en el grupo de infusión a intervalos individualizados.
- S7: dos administraciones por paciente en el grupo de infusión a intervalos individualizados.
- S8: cinco consultas de medicina interna, cinco extracciones de sangre y cinco análisis de sangre para el seguimiento del tratamiento a intervalos fijos.
- S9: 26 de los receptores de infusión individualizada frente a los 31 de los 81 pacientes en el grupo de esquema fijo mostraron al menos un efecto adverso grave (SAE, por sus siglas en inglés), sin diferencias significativas entre los grupos, y 37 frente a 53 SAE por grupo<sup>3</sup>. Por cada efecto adverso, se contabilizó un coste unitario de 294 euros<sup>11</sup>.

Finalmente, un análisis coste-efectividad se aplicó como parte del análisis de sensibilidad empleando la diferencia absoluta en el índice de recaídas entre ambos grupos (7,4%) y el intervalo de confianza del 95% (95% IC -3,1%; 17,9%), aunque esta diferencia no resultó ser estadísticamente significativa.

- S10: 3,1% menos de recaídas con el tratamiento de infusión a intervalos individualizados.
- S11: 7,4% más de recaídas con el tratamiento de infusión a intervalos individualizados.
- S12: 17,9% más de recaídas con el tratamiento de infusión a intervalos individualizados.

**Tabla 2.** Preparación, administración y costes de seguimiento

	Coste unitario	Número de procesos	
		Pauta de infusión individualizada	Pauta de esquema fijo
<b>Preparación:</b>			
– Personal de enfermería de farmacia	31,34 €	3	5
– Material fungible	2,66 €	3	5
<b>Administración:</b>			
– Asistencia hospitalaria	255,21 €	3	5
– Material fungible	8,06 €	3	5
<b>Seguimiento:</b>			
– Consulta medicina interna	86,46 €	7	4
– Consulta farmacéutica	86,46 €	3	5
– Extracción de sangre por enfermería	19,00 €	7	4
– Examen ANCA	52,11 €	7	4
– Examen linfocitos B CD19+	28,74 €	7	4
– Otros análisis complementarios	104,57 €	7	4

ANCA: anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos.

**Tabla 3.** Resultados del caso base del análisis de minimización de costes

	Pauta de infusión individualizada	Pauta de esquema fijo	Diferencia de costes
Costes de adquisición	2.861 €	4.768 €	-1.907 €
Costes de preparación	102 €	170 €	-68 €
Costes de administración	790 €	1.316 €	-526 €
Costes de seguimiento	2.296 €	1.596 €	700 €
Costes totales	6.049 €	7.850 €	-1.801 €

## Resultados

En el caso base, el coste total por paciente con el tratamiento individualizado con rituximab para el mantenimiento de la remisión de las AAV resultó ser de 6.049 euros, frente a los 7.850 euros con el tratamiento de esquema fijo. Esto significa que se ahorran 1.801 euros (23%) por paciente en los costes directos del sistema sanitario (Tabla 3).

Este ahorro proviene, principalmente, de unos gastos de adquisición de medicamentos más bajos para el tratamiento a intervalos individualizados (2.861 euros frente a 4.768 euros), además de contar con costes de preparación y administración más bajos (892 euros frente a 1.486 euros) por la reducción del número de infusiones por paciente en este tipo de régimen. El tratamiento a intervalos individualizados presentó unos costes de seguimiento más altos (2.296 euros frente a 1.596 euros).

Los resultados del análisis de sensibilidad del S1 al S9 se muestran en la tabla 4.

Teniendo en cuenta la incertidumbre sobre la diferencia en la tasa de recaída, en el supuesto del S10, el tratamiento a intervalos individualizados sería una estrategia dominante. Se asociaría a una tasa más baja de recaídas (un 3% más baja) y a un coste menor (1.801 euros menos por paciente). En los supuestos del S11 y S12, el tratamiento de esquema fijo supondría una alternativa más cara pero más efectiva, teniendo una razón de coste-efectividad incremental (RCEI) de 24.338 euros por recaída evitada en el S11. Esto quiere decir que si se emplean los esquemas fijos en lugar de los individualizados en el tratamiento, costaría 24.338 euros por cada recaída evitada. Asimismo, en el supuesto del S12, el RCEI supondría 10.061 euros por cada recaída evitada.

## Discusión

El tratamiento individualizado conlleva mayores costes de seguimiento en comparación con el tratamiento de esquema fijo, cuyos gastos de adquisición de medicamentos, preparación y administración son mayores debido a que estos pacientes reciben más ciclos de rituximab. Por lo tanto, los costes del tratamiento individualizado son más bajos que el tratamiento de esquema fijo. Este resultado se aplicó a todos los supuestos contempla-

dos en el análisis de sensibilidad en cuanto a la minimización de costes, enfatizando su solidez.

Independientemente de la reducción global del precio de la adquisición de medicamentos por la comercialización del biosimilar, el coste de adquisición de medicamentos seguirá siendo el principal gasto en la atención de estos pacientes. De modo que los tratamientos que consigan la misma efectividad con menos infusiones de medicamentos tendrán un menor coste. Además, la reducción en número de infusiones en el esquema de tratamiento a intervalos individualizados disminuyó la probabilidad teórica de aparición de efectos adversos y efectos adversos graves. Sin embargo, el ensayo clínico no encontró diferencias estadísticamente significativas sobre seguridad entre ambos grupos<sup>3</sup>.

Se encontraron numerosos estudios que valoran rituximab como tratamiento de mantenimiento de las AAV, pero solo unos pocos atendieron a aspectos económicos. Richard A. Watts *et al.* realizaron un estudio para calcular el coste global de las AAV. Afirieron que la introducción de terapias biológicas incrementó los costes de los medicamentos, pero algunos de estos aumentos se podían ver compensados por un mejor control de la enfermedad<sup>12</sup>. Turner-Stokes *et al.* estudiaron el tratamiento de inducción de AAV con una única dosis de rituximab en lugar de varias. Se plantearon la necesidad de repetir la dosis y adoptaron un protocolo de una única dosis para tratar las AAV activas<sup>13</sup>. Pentek *et al.* evaluaron el impacto de los productos biosimilares en enfermedades inflamatorias crónicas inmunomediadas. Sus resultados indicaron que, debido a los bajos precios de los productos biosimilares, se deberían replantear las anteriormente establecidas prácticas de secuencias de tratamiento y criterios de elegibilidad para terapias biológicas. Concluyeron que los productos biosimilares pueden contribuir a un mejor acceso del paciente, así como a un ahorro para el Estado<sup>14</sup>.

El estudio MAINRITSAN2<sup>3</sup> ha demostrado que las dos modalidades de tratamiento se pueden emplear en la práctica clínica con resultados de eficacia similar. El mayor valor del presente estudio es que proporciona más información para la toma de decisiones en la práctica clínica sobre la elección del tratamiento de mantenimiento para las AAV.

La mayor limitación de este análisis es que la evaluación económica se basa en los resultados de un único estudio, MAINRITSAN2, con un número

**Tabla 4.** Análisis de sensibilidad del caso base

Supuestos	Régimen de infusión individualizada	Régimen de esquema fijo	Diferencia de costes	
Caso base	6.049 €	7.850 €	1.801 €	-23%
S1 <sup>a</sup>	6.461 €	8.539 €	-2.078 €	-24%
S2 <sup>b</sup>	8.138 €	11.333 €	-3.195 €	-28%
S3 <sup>c</sup>	5.950 €	7.686 €	-1.736 €	-23%
S4	9.490 €	10.971 €	-1.481 €	-14%
S5	4.040 €	5.838 €	-1.798 €	-31%
S6	7.386 €	7.850 €	-465 €	-6%
S7	4.711 €	7.850 €	-3.139 €	-40%
S8	6.049 €	8.141 €	-2.092 €	-26%
S9	6.183 €	8.042 €	-1.859 €	-23%

<sup>a</sup> Precio en nuestro hospital: MabThera® 500 mg, 1.091,32 euros.

<sup>b</sup> Precio más alto en Europa: MabThera® 500 mg, 12.305,15 kr (Dinamarca) equivalente a 1.650,23 euros.

<sup>c</sup> Precio más bajo en Europa: MabThera® 500 mg, 9.703,61 kr (Suecia) equivalente a 920,85 euros.

limitado de pacientes. Por lo tanto, la capacidad estadística para detectar diferencias clínicas significativas entre los grupos en cuanto a tasa de recaída o la incidencia de aparición de efectos adversos graves es acotada. Sin embargo, el presente estudio proporciona la mejor evidencia disponible para la elección de un tratamiento individualizado o fijo de rituximab en la práctica clínica, y cuyo análisis económico añade información sobre costes, también esencial para facilitar la elección. En el supuesto del caso base, se adoptó una eficacia y seguridad similar, por lo que se realizó un análisis de minimización de costes. En cuanto al análisis de sensibilidad, se realizó un análisis coste-efectividad para evaluar la incertidumbre sobre su efectividad. Este último también tenía la limitación de no poder incluir datos de supervivencia y de calidad de vida. Sin embargo, esta información no está disponible en este momento. Tampoco se incluyeron los costes por recaída. En cuanto al análisis coste-efectividad, la estrategia de dosis fijas comienza siendo dominada por la estrategia de individualización y termina siendo más efectiva y costosa. Es complejo discernir si esta estrategia es efectiva, puesto que se desconocen las consecuencias a largo plazo de las recaídas y los efectos adversos. Cuando se conozca esta información, se deberá replantear la mejor estrategia. Por el momento, este análisis económico puede servir de referencia para la elección de la mejor alternativa.

No se pudo aplicar una tasa de descuento debido a la falta de información acerca de cuándo se realizaron los tratamientos sucesivos al grupo de tratamiento de infusión a intervalos individualizados. Sin embargo, este dato no habría sido relevante, puesto que el periodo total del estudio fue de solo 18 meses. Tampoco se pudo obtener información sobre el coste de atención al paciente en el hospital según la duración de la administración del tratamiento. Para ello, se empleó el coste de una visita completa calculando la duración media entre otro tipo de tratamientos y procedimientos médicos. Este hecho no ha influido en los resultados, ya que se trata de una pequeña aportación al coste total. El estudio ha tenido inconvenientes debido a la falta de transparencia en cuanto a precios oficiales occidentales. Pero, sobre todo, por la opacidad de los precios de compra reales de los sistemas sanitarios públicos y las grandes organizaciones o aseguradoras sanitarias. Se aplicaron los precios mostrados en las bases de datos<sup>9,10</sup>, aunque algunos no estuvieran completamente actualizados. A pesar de ello, este CMA se puede aplicar fácilmente para otros supuestos.

Por último, este análisis se hizo desde la perspectiva del sistema sanitario, sin tener en cuenta las preferencias de los pacientes o los costes indirectos o inmateriales (aunque éstos son muy difíciles de calcular). La opción individualizada requiere más visitas al hospital y extracciones de sangre. También genera incertidumbre en los pacientes, puesto que su plan terapéutico no se define desde su comienzo. Por todo ello, es necesario

que en el futuro se establezca la opción de tratamiento que menos gastos suponga para el paciente, así como que ocasione el menor malestar posible y que menos interfiera con su vida diaria.

Este análisis económico basado en los datos disponibles muestra la alternativa menos costosa entre un tratamiento de mantenimiento individualizado y uno fijo con rituximab para el tratamiento de mantenimiento de las AAV. Desde el punto de vista del sistema sanitario, el tratamiento individualizado es la opción preferible en cuanto a costes directos. Se requieren más estudios que evalúen todos los efectos y costes asociados al tratamiento de mantenimiento de las AAV con rituximab para apoyar la toma de decisiones en gestión clínica y planificación sanitaria.

## Financiación

Sin financiación

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

## Presentación en Congresos

Congreso Europeo Farmacia Hospitalaria, European Association of Hospital Pharmacists. Barcelona: 27 de marzo de 2019.

## Aportación a la literatura científica

Con este análisis de minimización de costes se realiza una comparación entre los gastos asociados al tratamiento con rituximab a intervalos fijos o individualizados en el mantenimiento de la vasculitis asociada a anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos. Se han publicado cantidad de estudios que evalúan el tratamiento de mantenimiento con rituximab en este tipo de vasculitis, pero solo unos pocos tuvieron en cuenta el punto de vista económico. Por tanto, este estudio proporciona información adicional para la toma de decisiones en la práctica clínica sobre la elección del tratamiento de mantenimiento en las vasculitis por anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos.

Según el análisis realizado, rituximab en régimen individualizado constituiría la opción terapéutica más económica, en comparación con rituximab a intervalos fijos. El coste de adquisición del medicamento representa el coste principal en la atención general de estos pacientes. Por lo tanto, los regímenes capaces de alcanzar la misma efectividad con menos infusiones resultarán más económicos.

## Bibliografía

- Guillemin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al.; French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371:1771-80. DOI:10.1056/NEJMoa1404231
- Montante A, Le Bras A, Pagnoux C, Perrodeau E, Ravaud P, Terrier B, et al.; French Vasculitis Study Group. Cost-effectiveness of rituximab versus azathioprine for maintenance treatment in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37[Supl 117]: S137-43.
- Charles P, Terrier B, Perrodeau E, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al.; French Vasculitis Study Group. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN 2). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1143-9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212878
- Guillemin L. Comparison Between a Long Term and a Conventional Maintenance Treatment with Rituximab (MAINRITSAN 3). *ClinicalTrials.gov*. NIH US National Institute of Health [página web]. Bethesda, MD: US National Institutes of Health [consultado 07/09/2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02433522?term=rituximab&cond=ANCA+Associated+Vasculitis&rank=1>
- European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics: Truxima; [internet] 2017 [consultado 13/07/2018]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/004112/WC500222694.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/004112/WC500222694.pdf)
- Real Decreto-Ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 126 (24 de mayo de 2010).
- Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios y ratios coste-efectividad españoles: eSalud [página web]. Barcelona: Oblikue Consulting, S.L.; 2007 [consultado 31/08/2018]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>
- Common European Drug Database [página web] National Health Insurance Fund Administration of Hungary [consultado 06/09/2018]. Disponible en: <http://miha.oep.hu/cedd/>
- Danish Medicines Agency. Medicinpriser.DK. [página web] [consultado 06/09/2018]. Disponible en: <http://www.medicinpriser.dk/>
- The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV) [página web] [consultado 07/09/2018]. Disponible en: <http://www.tlv.se/in-english/>
- Costs of Unsafe Care and Cost Effectiveness of Patient Safety Programmes. Health Austria Research and Planning GmbH. Vienna, Austria: Health and Food Safety; 2016 [consultado 07/09/2018]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/systems\\_performance\\_assessment/docs/2016\\_costs\\_psp\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/systems_performance_assessment/docs/2016_costs_psp_en.pdf)
- Watts RA, Robson J, Pearce F. The global burden of anti-neutrophil cytoplasmic antibody vasculitis: High but unquantified. *Rheumatology*. 2017;56:1439-40. DOI: 10.1093/rheumatology/kew438
- Turner-Stokes T, Sandhu E, Pepper RJ, Stologiewicz NE, Ashley C, Dinneen D, et al. Induction treatment of ANCA-associated vasculitis with a single dose of rituximab. *Rheumatology*. 2014;53:1395-403. DOI: 10.1093/rheumatology/ket489
- Pentek M, Zrubka Z, Gulacsi L. The Economic Impact of Biosimilars on Chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Curr Pharm Des*. 2017;23:6770-8. DOI: 10.2174/1381612824666171129193708