



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Coste de eltrombopag y rituximab por paciente respondedor al tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria en España

Cost-per-responder analysis for eltrombopag and rituximab in the treatment of primary immune thrombocytopenia in Spain

José Ramón González-Porras¹, Francisco Javier Parrondo García²,
Eduardo Anguita³

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca, España. ²ParrondoHEALTH, Coslada, Madrid, España. ³Servicio de Hematología, IML, IdISSC; Hospital Clínico San Carlos. Facultad de Medicina, Departamento de Medicina, Universidad Complutense (UCM), Madrid, España.

Autor para correspondencia

Eduardo Anguita Mandly
Servicio de Hematología, IML, IdISSC.
Hospital Clínico San Carlos.
Departamento de Medicina, UCM
C/ Profesor Martín Lagos s/n
28040 Madrid, España.

Correo electrónico:
eduardo.anguita@salud.madrid.org

Recibido el 6 de junio de 2020;
aceptado el 26 de agosto de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11525

Cómo citar este trabajo

González-Porras JR, Parrondo García FJ, Anguita E. Coste de eltrombopag y rituximab por paciente respondedor al tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria en España. Farm Hosp. 2020;44(6):279-87.

Resumen

Objetivo: La esplenectomía, los agonistas del receptor de trombopoyetina y el rituximab son los tratamientos de segunda línea para la trombocitopenia inmune primaria. Los dos últimos se están convirtiendo en los más utilizados para evitar los efectos adversos de la esplenectomía. Sin embargo, la elección entre ambos no está clara. El coste puede ser de interés para priorizar el tratamiento. Nuestro objetivo es determinar el coste por paciente respondedor después de 6 meses de tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria crónica con rituximab frente al agonista del receptor de trombopoyetina eltrombopag en el Sistema Nacional de Salud español.

Método: Se desarrolló un modelo de árbol de decisión de 26 semanas para evaluar el coste de la respuesta al tratamiento con eltrombopag y rituximab en pacientes adultos con trombocitopenia inmune primaria crónica refractaria a esteroides. Debido al corto periodo de evaluación, no se aplicó tasa de descuento.

Resultados: El coste medio por paciente tras 6 meses de tratamiento fue ligeramente superior para eltrombopag (13.089,40 €) que para rituxi-

Abstract

Objective: Splenectomy, thrombopoietin receptor agonists and rituximab are the second-line treatments for steroid-resistant adult primary immune thrombocytopenia. The last two are becoming the most widely used treatments to avoid splenectomy adverse effects and inconveniences. However, the choice between rituximab and thrombopoietin receptor agonists is unclear. Therefore, the treatment cost may be of particular interest to prioritize the therapy option. Our aim is to determine the cost per responding-patient after 6 months of use of rituximab compared to thrombopoietin receptor agonists eltrombopag in the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia in the Spanish National Health Service.

Method: A 26-week decision tree model was developed to assess the cost of treatment response of adult patients with chronic-refractory primary immune thrombocytopenia to eltrombopag and rituximab from the perspective of the Spanish National Health System. Effectiveness was obtained from the literature, and cost was obtained from the official rates. Costs were expressed in € (2018). Due to the short period of assessment, no discount rate was applied.

PALABRAS CLAVE

Farmacoeconomía; Fármacos hematológicos; Enfermedades hematológicas; Análisis de costes; Trombocitopenia inmune primaria; Agonistas del receptor de trombopoyetina; Eltrombopag; Rituximab.

KEYWORDS

Pharmacoeconomics; Hematologic agents; Hematologic diseases; Cost analysis; Immune thrombocytopenia; Thrombopoietin receptor agonists; Eltrombopag; Rituximab.



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.

mab (11.852,60 €). Sin embargo, la mayor tasa de respuesta de eltrombopag disminuye los costes de hemorragia, lo que se traduce en un coste por paciente respondedor un 29% mayor con rituximab (18.964,15 €) que con eltrombopag (14.732,65 €). Este resultado concuerda con los de los 15 análisis de sensibilidad realizados, donde eltrombopag siempre representa un menor coste por paciente respondedor, excepto cuando el tratamiento con eltrombopag se realiza en su dosis máxima (75 mg). Sólo en este caso, el coste por respondedor a eltrombopag es 48 € más caro que el del rituximab. En coherencia con lo anterior, la mayor diferencia a favor de eltrombopag se da en el escenario que utiliza la dosis mínima de éste —25 mg— (eltrombopag 7.622,14 € frente a 18.964,15 € de rituximab). Así, el coste por paciente respondedor es menor en eltrombopag aunque no se realice un segundo ciclo de retratamiento con rituximab (14.732,65 € frente a 15.298,61 €).

Conclusiones: El coste del tratamiento con rituximab, incluidos los costes de monitorización y sangrado, es más alto que el de eltrombopag, lo cual favorece a este último por encima de rituximab.

Introducción

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida que se caracteriza por un recuento plaquetario inferior a 100×10^9 plaquetas/litro causado por la destrucción y producción inadecuada de plaquetas^{1,2}. El diagnóstico se realiza por exclusión de otras enfermedades asociadas con la trombocitopenia. La incidencia anual de PTI es de 3-4/100.000 en adultos, y superior a esa cifra en pacientes ancianos³. La enfermedad se considera de diagnóstico reciente cuando su evolución es inferior a los 3 meses a partir del diagnóstico; persistente si los síntomas se mantienen de 3 a 12 meses; y crónica cuando se prolonga más allá de los 12 meses¹. A pesar de que un tercio de los pacientes afectados son asintomáticos, y de que los casos con un recuento plaquetario superior a 50×10^9 plaquetas/litro no requieren tratamiento, es una enfermedad muy duradera que puede ser mortal debido al sangrado provocado por la trombocitopenia. Además, la PTI tiene un impacto negativo sobre la calidad de vida y supone un importante lastre económico para los sistemas sanitarios^{1,2}.

Las guías clínicas clásicas recomendaban la administración de corticoides como tratamiento de primera línea para la PTI en adultos, seguida de una esplenectomía como tratamiento de segunda línea. Asimismo, aconsejaban el uso del anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 o un agonista del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO) en casos de fracaso o contraindicación de los tratamientos considerados como de primera línea^{2,4}.

La esplenectomía consigue una tasa de respuesta del 60% al cabo de 5 años⁵. No obstante, este tratamiento produce importantes eventos adversos derivados principalmente del procedimiento quirúrgico, estando asimismo asociado a riesgo de infección, trombosis y cáncer⁶. En cambio, el rituximab y los AR-TPO causan escasa toxicidad y evitan la realización de una esplenectomía. La primera de estas opciones suele dar lugar a una respuesta duradera tras un breve tratamiento, con alrededor de un 60% de respuesta inicial y un tercio de los pacientes en remisión al cabo de un año⁷. La segunda requiere tratamiento a largo plazo, pero ofrece tasas de respuesta muy elevadas (75-95%) y menos efectos secundarios que el rituximab, con la posibilidad de interrumpir el tratamiento si se han alcanzado los objetivos terapéuticos^{7,12}. Estos beneficios han hecho que unos tratamientos anteriormente considerados de tercera línea gocen actualmente de un uso muy extendido¹³. De hecho, aunque los corticoides siguen constituyendo el tratamiento de primera línea para pacientes con PTI, según las últimas recomendaciones, puesto que no existen en la actualidad estudios aleatorizados que comparen directamente la esplenectomía, el rituximab y los AR-TPO, las tres opciones terapéuticas pueden utilizarse como tratamientos de segunda línea⁷.

Los AR-TPO, tanto eltrombopag como romiplostim, estimulan la producción de plaquetas, incrementando el recuento plaquetario^{9,14}. A diferencia del romiplostim, que se administra por vía subcutánea, el eltrombopag es de administración oral y no requiere la asistencia de personal de enfermería¹⁵.

El objetivo de este trabajo es ofrecer datos sobre el coste por paciente respondedor del uso del AR-TPO de administración oral eltrombopag y de

Results: The average cost per patient after 6 months of treatment was slightly higher for eltrombopag (€13,089.40) than for rituximab (€11,852.60). However, the greater response rate of eltrombopag decreases the bleeding costs, resulting in a 29% higher cost per responding-patient with rituximab (€18,964.15) than for eltrombopag (€14,732.65). This result is consistent with the results of the 15 sensitivity analyses carried out where eltrombopag always represents a lower cost per responding patient, except in the sensitivity analysis in which treatment with eltrombopag is performed at its maximum dose (75mg). Only in this case, the cost per responder of eltrombopag is €48 more expensive than that of rituximab. Likewise, the greatest difference in favor of eltrombopag occurs in the scenario that uses the minimum dose of this drug —25mg— (eltrombopag €7,622.14 compared to €18,964.15 for rituximab). Thus, the cost per responding patient is lower in eltrombopag even if a second cycle of retreatment with rituximab is not performed (€14,732.65 versus €15,298.61).

Conclusions: The treatment cost of rituximab, including monitoring and bleeding costs, is higher than eltrombopag, favoring the latter over rituximab treatment.

rituximab en el tratamiento de PTI crónica para que los profesionales del sistema público de salud español puedan tomar sus decisiones clínicas en función de las implicaciones económicas de cada uno de estos tratamientos.

Métodos

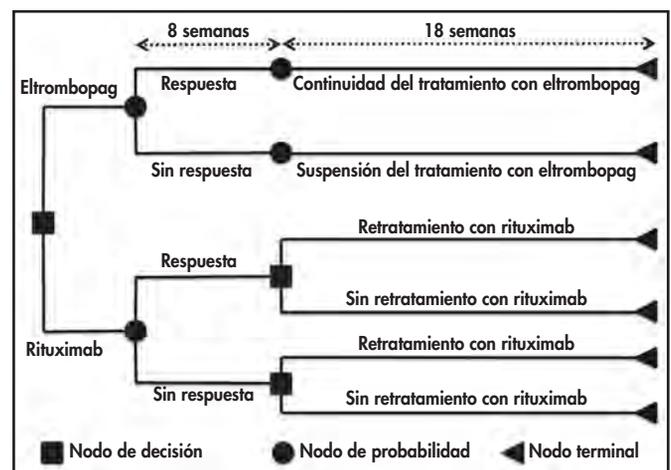
Modelo

Hemos desarrollado un modelo de coste-consecuencia para comparar el coste directo del uso de eltrombopag y rituximab para el tratamiento de la PTI en el sistema sanitario público español. Tal y como se hiciera en un estudio similar en el que se comparó romiplostim con rituximab¹⁶, sólo se consideraron los costes directos hospitalarios producidos por el tratamiento con eltrombopag y rituximab. Los sangrados de grado 1 (petequiales), habitualmente tratados por los mismos pacientes o en los centros de atención primaria, no fueron considerados en el análisis.

En línea con el estudio realizado anteriormente que había evaluado el coste por respuesta de romiplostim y rituximab, se estableció un horizonte de 26 semanas (medio año)¹⁶. Como puede observarse en la figura 1, se consideraron dos periodos. El primero comprendió 8 semanas durante las cuales se trató a todos los pacientes evaluando la respuesta de cada uno. El segundo fue un periodo de 18 semanas, durante las que: a) sólo se siguió tratando a pacientes con respuesta a eltrombopag; y b) los pacientes que recibían rituximab fueron tratados según los criterios descritos previamente¹⁷. Este protocolo se diseñó de conformidad con el estudio antes mencionado, llevado a cabo en España¹⁶, con la finalidad de facilitar la toma de decisiones.

Puesto que el horizonte temporal era inferior a un año se decidió no aplicar descuento alguno en relación con costes o efectos.

Figura 1. Estructura del modelo. Proceso de toma de decisiones.



De este modo, para calcular el coste final por paciente respondedor a ambas alternativas terapéuticas, el modelo toma en cuenta los costes a lo largo de las 26 semanas derivados del tratamiento (los fármacos en sí, más su administración), los costes de seguimiento y los costes producidos por los sangrados.

Población estudiada

Considerando que eltrombopag está indicado en pacientes de más de un año de edad con PTI crónica resistente a otros tratamientos¹⁵ y que, aunque rituximab no cuenta con indicación aprobada para esta enfermedad, se suele restringir a los adultos por las reservas que suscita el efecto de rituximab en el sistema inmune infantil^{17,18}, decidimos limitar nuestro análisis a pacientes adultos con PTI crónica resistente al tratamiento.

Para determinar la eficacia de estos tratamientos, llevamos a cabo una revisión de los artículos sobre PTI crónica publicados en inglés y español entre 2000 y 2017. Dicha revisión nos permitió identificar un artículo referido a un grupo de pacientes españoles tratados con eltrombopag¹⁹. Al no encontrar ningún artículo de características similares para rituximab (realizado en pacientes españoles con PTI resistente a tratamiento), decidimos utilizar los datos de la revisión sistemática de Arnold DM *et al.*²⁰.

Para estimar la dosis de rituximab requerida fue necesario calcular la superficie corporal de los pacientes, para lo que utilizamos la fórmula de Dubois y Dubois²¹. Altura y peso fueron determinados en base a microdatos procedentes de los resultados para España de la Encuesta Europea de Salud de 2014 (las características fundamentales de la población incluida en el análisis se muestran en la tabla suplementaria 1)²².

Estimación de la respuesta

Puesto que no fue posible encontrar ningún estudio o ensayo clínico de fase III español que investigara la respuesta a rituximab, los datos en relación con los efectos de este fármaco fueron extraídos de la revisión sistemática mencionada²⁰. Además, utilizamos un modelo retrospectivo francés para evaluar la necesidad de retratamiento y su efectividad¹⁷.

La tabla suplementaria 2 muestra las tasas de respuesta obtenidas según tratamiento, así como las fuentes de los datos y los criterios utilizados para evaluar dicha respuesta. El número de retratamientos y su tasa de respuesta se muestran en la tabla suplementaria 3.

Como se muestran en la tabla suplementaria 2, los criterios para evaluar la respuesta no fueron los mismos en todos los casos. Mientras que en el estudio de eltrombopag se utilizan dos categorías de respuesta: *respuesta completa* (definida como un recuento plaquetario $\geq 100 \times 10^9/l$) y *alguna respuesta* (recuento plaquetario ≥ 30 y < 100), el estudio de rituximab utiliza una única categoría de respuesta según la cual se considera respondedor a todo paciente con un recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/l$. A pesar de lo anterior, pudo determinarse que la eficacia de eltrombopag es superior a la de rituximab, puesto que su tasa de respuesta completa es del 77,3% frente a un 62,5% para rituximab.

Estimación del riesgo de sangrado

Puesto que los sangrados petequiales no requieren atención hospitalaria (se tratan en atención primaria), el modelo sólo considera sangrados de grado 2, 3 y 4 según la Escala de Sangrado de la Organización Mundial de la Salud (OMS)²³ (véase la tabla suplementaria 4).

Se determinó la existencia de una relación entre un recuento plaquetario bajo y un mayor riesgo de sangrado. De esta forma, los pacientes sin respuesta al tratamiento tendrán un recuento más bajo y un mayor riesgo de sangrado que los pacientes respondedores. Para simular el riesgo de sangrado se utilizaron los datos del ensayo RAISE¹², presuponiendo que los pacientes no respondedores se comportan de la misma forma que los del brazo placebo en relación con el riesgo de sangrado, mientras que los pacientes respondedores presentan una reducción del riesgo similar a la observada en el brazo de tratamiento del ensayo.

Esta presuposición parece ser válida considerando la eficacia demostrada por eltrombopag y la duración del ensayo RAISE, que fue equivalente a la del modelo (6 meses). Las intensidades de sangrado utilizadas en el modelo vienen reflejadas en la tabla suplementaria 5. Los sangrados de grado 4 son potencialmente letales, con una tasa de mortalidad del 40%.

Un 80% de los pacientes que sobreviven a dichos sangrados requieren rehabilitación²⁴.

Recursos y costes

Para la estimación de costes, calculamos la media de los precios oficiales establecidos por las distintas comunidades autónomas españolas (tabla suplementaria 6). Los precios han sido actualizados a euros de 2018 (€2018).

Como ambas alternativas de tratamiento eran con fármacos utilizados en el entorno hospitalario, se utilizaron los precios mayoristas, excluyendo de este modo los costes adicionales relacionados con los canales de distribución y la venta en farmacia.

La tabla suplementaria 7 muestra los precios mayoristas (PM) de los distintos fármacos, tal y como aparecen en la base de datos farmacológica en línea del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (BotPlusWeb Portalfarma), consultada el 1 de junio de 2018 (<https://botplusweb.portalfarma.com>).

Para calcular el coste farmacológico, consideramos el coste por mg de cada fármaco y lo multiplicamos por las dosis descritas en los ensayos. Cada tratamiento con rituximab consta de cuatro ciclos de 375 mg por metro cuadrado de superficie corporal²⁰, lo que supone una dosis diaria de 25 mg para el 17,13% de los pacientes, de 50 mg para el 40,89% y de 75 mg para el 41,98%¹². En el caso de rituximab, debe añadirse un coste extra relativo a la administración del fármaco, ya que ésta debe ser realizada en el hospital. Hemos asumido una carga económica equivalente al coste diario de estancia hospitalaria.

La tabla suplementaria 7 también incluye costes no farmacológicos. La respuesta a eltrombopag se comprueba semanalmente durante las primeras 8 semanas y una vez al mes desde entonces. Las comprobaciones de la respuesta a rituximab se realizan semanalmente durante las primeras 4 semanas y de forma mensual a partir de este momento. Según el cálculo realizado, el coste de tratar un sangrado de grado 2 equivale al 60% del coste de una consulta con un especialista, más el 30% del coste de una visita a urgencias. Para los sangrados de grado 3, planteamos un coste equivalente al del grupo relacionado por el diagnóstico (GRD) 174 de la OMS (hemorragia gastrointestinal); y para los sangrados de grado 4 un coste equivalente al 20% del coste del GRD 810 de la OMS (hemorragia intracraneal susceptible de tratamiento médico), más 80% del coste del GRD 833 (hemorragia intracraneal tributaria de tratamiento quirúrgico) añadiendo, en su caso, el coste de la rehabilitación. La duración de la rehabilitación tras hemorragias de grado 4 se estimó en 6 meses, con una visita mensual al especialista en fisioterapia, cinco sesiones de fisioterapia y de logopedia por semana y tres sesiones semanales de terapia ocupacional²⁵.

Análisis de sensibilidad

Para analizar el efecto de las distintas variables sobre los resultados del modelo llevamos a cabo 15 análisis de sensibilidad, que se describen en la tabla suplementaria 8.

Resultados

El coste medio por paciente tras 6 meses de tratamiento fue de 13.089,40 € para eltrombopag y de 11.852,60 € para rituximab. El desglose de costes muestra que la mayor tasa de respuesta del primer agente dio lugar a una mayor reducción de los costes por sangrado (811,27 € para rituximab y 499,97 € para eltrombopag). Debido a la menor eficacia de rituximab, el coste medio del tratamiento por paciente fue 29% superior con el anticuerpo monoclonal (14.732,65 € frente a 18.964,15 €).

Las tablas 1, 2 y 3 muestran el escenario de referencia y los análisis de sensibilidad. Los análisis de sensibilidad muestran que el coste de eltrombopag es más bajo en todos los casos, salvo en el caso de la administración de una dosis diaria de 75 mg de eltrombopag. En este caso, el coste del tratamiento con eltrombopag fue 5.039,58 € superior al del tratamiento con rituximab. Sin embargo, si se toma en consideración la respuesta obtenida, la diferencia se reduce a sólo 48 € sobre el coste de rituximab.

Tabla 1. Escenario de referencia y análisis de sensibilidad. Coste global del tratamiento con eltrombopag y rituximab

		Coste por paciente (€)	
		Eltrombopag	Rituximab
ESCENARIO REFERENCIA		13.089,40	11.852,60
AS 1	Superficie corporal	13.089,40	11.454,77
AS 2	Eltrombopag, dosis de 25 mg/día	6.771,98	11.852,60
AS 3	Eltrombopag, dosis de 50 mg/día	11.832,08	11.852,60
AS 4	Eltrombopag, dosis de 75 mg/día	16.892,18	11.852,60
AS 5	Sin retratamiento con rituximab	13.089,40	9.561,63
AS 6	Retratamiento con rituximab sólo para pacientes respondedores	13.089,40	10.784,96
AS 7	Retratamiento con rituximab sólo para pacientes no respondedores	13.089,40	10.629,27
AS 8	Reducción en la eficacia de eltrombopag (pacientes con RC)	12.240,82	11.852,60
AS 9	Eficacia de rituximab (umbral inferior del IC)	13.089,40	12.057,65
AS 10	Eficacia de rituximab (umbral superior del IC)	13.089,40	11.645,47
AS 11	Administración de rituximab = coste consulta especialista	13.089,40	10.769,87
AS 12	Monitorización de la reducción en eficacia de rituximab	13.089,40	11.537,50
AS 13	Reducción costes sangrado (-10%)	13.039,40	11.771,47
AS 14	Aumento costes sangrado (+10%)	13.139,39	11.933,72
AS 15	Precio de Truxima® (rituximab)	13.089,40	10.572,16

AS: análisis de sensibilidad; IC: intervalo de confianza; RC: respuesta completa.

Tabla 2. Escenario de referencia y análisis de sensibilidad. Detalle de los costes del tratamiento con eltrombopag y rituximab

	Coste de tratamiento (€)		Coste de monitorización (€)		Coste por sangrados (€)	
	Eltrombopag	Rituximab	Eltrombopag	Rituximab	Eltrombopag	Rituximab
ESCENARIO REFERENCIA	11.377,51	10.120,27	1.211,91	921,05	499,97	811,27
AS 1	11.377,51	9.722,45	1.211,91	921,05	499,97	811,27
AS 2	10.120,20	10.120,27	1.211,91	921,05	499,97	811,27
AS 3	5.060,10	10.120,27	1.211,91	921,05	499,97	811,27
AS 4	15.180,29	10.120,27	1.211,91	921,05	499,97	811,27
AS 5	11.377,51	7.829,31	1.211,91	921,05	499,97	811,27
AS 6	11.377,51	9.052,64	1.211,91	921,05	499,97	811,27
AS 7	11.377,51	8.896,94	1.211,91	921,05	499,97	811,27
AS 8	10.392,60	10.120,27	1.211,91	921,05	636,31	811,27
AS 9	11.377,51	10.208,35	1.211,91	921,05	499,97	928,25
AS 10	11.377,51	10.031,30	1.211,91	921,05	499,97	693,11
AS 11	11.377,51	9.037,54	1.211,91	921,05	499,97	811,27
AS 12	11.377,51	10.120,27	1.211,91	605,96	499,97	811,27
AS 13	11.377,51	10.120,27	1.211,91	921,05	449,98	730,14
AS 14	11.377,51	10.120,27	1.211,91	921,05	549,97	892,40
AS 15	11.377,51	8.839,83	1.211,91	921,05	499,97	811,27

AS: análisis de sensibilidad.

Tabla 3. Escenario de referencia y análisis de sensibilidad. Coste por respuesta del tratamiento con eltrombopag y rituximab

		Coste por respuesta (€)	
		Eltrombopag	Rituximab
ESCENARIO REFERENCIA		14.732,65	18.964,15
AS 1	Superficie corporal	14.732,65	18.327,63
AS 2	Eltrombopag, dosis de 25 mg/día	7.622,14	18.964,15
AS 3	Eltrombopag, dosis de 50 mg/día	13.317,49	18.964,15
AS 4	Eltrombopag, dosis de 75 mg/día	19.012,84	18.964,15
AS 5	Sin retratamiento con rituximab	14.732,65	15.298,61
AS 6	Retratamiento con rituximab sólo en pacientes respondedores	14.732,65	17.255,94
AS 7	Retratamiento con rituximab sólo en pacientes no respondedores	14.732,65	17.006,83
AS 8	Reducción en la eficacia de eltrombopag (pacientes con RC)	13.777,55	18.964,15
AS 9	Eficacia rituximab (umbral inferior del IC)	14.732,65	19.292,24
AS 10	Eficacia rituximab (umbral superior del IC)	14.732,65	18.632,75
AS 11	Administración de rituximab = coste consulta especialista	14.732,65	17.231,79
AS 12	Monitorización de la reducción en eficacia de rituximab	14.732,65	18.460,00
AS 13	Reducción costes sangrado (-10%)	14.676,38	18.834,35
AS 14	Aumento costes sangrado (+10%)	14.788,93	19.093,96
AS 15	Precio de Truxima® (rituximab)	14.732,65	16.915,45

AS: análisis de sensibilidad; IC: intervalo de confianza; RC: respuesta completa.

Discusión

La negativa de los pacientes a someterse a cirugía, añadida a los riesgos asociados a cualquier procedimiento quirúrgico y al riesgo de desarrollar infecciones crónicas, eventos tromboembólicos y neoplasias malignas tras una esplenectomía, han incrementado en uso de ARTPO y rituximab^{26,27}. La última actualización de las guías de la Asociación Hematológica Americana para el tratamiento de la PTI recomienda el uso de rituximab frente a la esplenectomía y coloca a la esplenectomía y a los ARTPO al mismo nivel⁷. La decisión entre rituximab y ARTPO es motivo de debate en pacientes no respondedores a los corticoides o que padecen de PTI persistente⁷. Por ello, el coste y la efectividad de ambos tratamientos debe evaluarse cuidadosamente para garantizar la idoneidad de las decisiones médicas adoptadas. En este estudio, se seleccionó el ARTPO eltrombopag en lugar de romiplostim debido a su administración por vía oral y fuera del entorno hospitalario. A diferencia de eltrombopag, romiplostim es un fármaco de administración subcutánea que requiere la intervención de personal de enfermería.

En este estudio queda demostrado que el coste de seis meses de tratamiento con rituximab o con eltrombopag es similar: 11.852,60 € para el primero frente a 13.089,40 € para el segundo. Ambos tratamientos inducen una respuesta favorable en el paciente y se asocian con escasos efectos secundarios. Sin embargo, se ha observado que la respuesta al tratamiento con eltrombopag es mayor que la de rituximab¹³, lo que hace que el coste de eltrombopag por paciente respondedor sea menor, aunque el coste del tratamiento en sí mismo sea más elevado. El coste medio del tratamiento con eltrombopag por paciente respondedor durante el periodo considerado es de 14.732,65 €, frente a 18.964,15 € para rituximab. Estos resultados están en línea con los de otras evaluaciones económicas llevadas a cabo en España, que han demostrado la favorable relación coste-beneficio de eltrombopag frente a romiplostim, y de romiplostim frente a rituximab^{16,25}. Un reciente metaanálisis, que comparó indirectamente rituximab con los ARTPO eltrombopag y romiplostim en el tratamiento de la PTI persistente sugiere que los ARTPO son superiores al anticuerpo mono-

clonal en lo relativo a la respuesta (recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/l$) y a los sangrados observados que, en el caso de rituximab, fueron significativos y severos²⁸. Por otra parte, aunque el tratamiento con eltrombopag se considera crónico, se han publicado evidencias que sugieren que, en determinados casos, es posible suspender el tratamiento¹⁹.

Otra cuestión que es preciso considerar es que, a diferencia de eltrombopag que se administra en el domicilio del paciente por vía oral, la vía de administración de rituximab es intravenosa o subcutánea, siendo precisa la monitorización hospitalaria por si se producen efectos adversos. Así, el tratamiento con eltrombopag reduce la carga asistencial de los hospitales de día, permitiendo centrar los recursos en aquellos pacientes que necesitan acudir al centro para recibir tratamientos como quimioterapia.

Una limitación de este estudio es que el modelo utilizado no toma en consideración los eventos adversos causados por los tratamientos, que podrían ser más graves durante las primeras infusiones del anticuerpo monoclonal que en el caso del ARTPO.

Teniendo en cuenta que los datos disponibles para rituximab no hacen referencia a los pacientes sometidos a esplenectomía, en nuestro modelo se ha tomado la media española del 22% de pacientes sometidos a esplenectomía, pero sin realizar desglose alguno de estos pacientes. Los estudios clínicos han demostrado que eltrombopag es más efectivo en pacientes no sometidos a esplenectomía^{12,29,30}, por lo que un incremento del número de pacientes sometidos a esplenectomía podría conllevar una reducción de la tasa de respuesta.

Una última limitación tiene que ver con la posibilidad de usar rituximab en una dosis inferior (100 mg). En ausencia de datos de eficacia en relación con esta dosis más baja, esta opción se ha excluido del presente análisis (cabe destacar que el uso de datos que no resultaran suficientemente contrastados supondría en sí mismo una limitación adicional). Por otro lado, el uso de una dosis estándar de rituximab de 375 mg está en línea con lo expuesto en un artículo similar en el que se evaluó rituximab frente a romiplostim¹⁶, y que podría permitir una comparación entre ambos fármacos.

En definitiva, el coste del tratamiento con rituximab, incluidos los costes de monitorización y del tratamiento de los sangrados, es más elevado que el de eltrombopag. Esto, añadido a las prolongadas tasas de respuesta y a la baja incidencia de efectos no deseados de eltrombopag, avala la recomendación del tratamiento con este ARTPO frente a rituximab. Este tipo de análisis debería realizarse de forma habitual en virtud de su utilidad a la hora de establecer políticas sanitarias y adoptar decisiones terapéuticas.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este trabajo.

Actividades remuneradas no relacionadas con este trabajo: José Ramón González-Porras ha recibido honorarios como consultor de Amgen, Novartis, SOBI, Grifols y CSL Behring, así como honorarios como conferenciante de Novo Nordisk, Shire, SOBI, Roche, Daiichi Sankyo, Pfizer, Rovi, Amgen,

y Novartis. Francisco Javier Parrondo-García ha recibido honorarios como consultor de Takeda Farmacéutica España, Tesaro España, Pierre Fabre España, Servier España, Bristol-Myers Squibb S.L., Lilly S.A., Biogen España S.L., ViiV Healthcare España y Pfizer SLU. Eduardo Anguita ha recibido honorarios como conferenciante, así como dietas para asistir a congresos de Amgen y Novartis.

Presentación en congresos

Este trabajo se presentó como comunicación oral en el LXI Congreso Anual de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y XXXV Congreso de la Sociedad Española de Hemostasia y Trombosis (SETH), en Valencia, celebrado del 24 al 26 de octubre de 2019.

Contribución a la literatura científica

Determinación del coste de respuesta al tratamiento en pacientes con trombocitopenia inmune primaria en el sistema sanitario español.

Los datos obtenidos favorecen el uso de eltrombopag frente a rituximab en pacientes con trombocitopenia inmune primaria en España.

Tabla suplementaria 1. Características fundamentales de la población utilizada en el modelo

Variable	Valor	Referencia
Sexo (% de mujeres)	63	González-López TJ, et al. 2015 ¹⁹
Edad media (años)	60	González-López TJ, et al. 2015 ¹⁹
Peso medio mujeres (kg)	65,75	Encuesta Europea de Salud en España. INE 2014; 2015 Oct 21 ²²
Peso medio hombres (kg)	79,90	Encuesta Europea de Salud en España. INE 2014; 2015 Oct 21 ²²
Altura media mujeres (cm)	161	Encuesta Europea de Salud en España. INE 2014; 2015 Oct 21 ²²
Altura media hombres (cm)	173	Encuesta Europea de Salud en España. INE 2014; 2015 Oct 21 ²²

Tabla suplementaria 2. Tasa de respuesta obtenida según tratamiento

Tratamiento/tipo de respuesta	Tasa de respuesta	Criterio de respuesta (plaquetas x 10 ⁹ /l)	Referencia
Eltrombopag/respuesta completa	77,31%	≥ 100	González-López TJ, et al. 2015 ¹⁹
Eltrombopag/respuesta parcial	11,54%	<100 & ≥ 30	González-López TJ, et al. 2015 ¹⁹
Eltrombopag/sin respuesta	11,15%	< 30	González-López TJ, et al. 2015 ¹⁹
Rituximab/alguna respuesta	62,50%	≥ 50	Arnold DM, et al. 2007 ²⁰
Rituximab/sin respuesta	37,50%	< 50	Arnold DM, et al. 2007 ²⁰

Tabla suplementaria 3. Tasas de retratamiento

Retratamiento/ tipo de respuesta	Brah S, et al. 2012 ¹⁷
<i>Pacientes con respuesta al primer tratamiento: eltrombopag</i>	
Sin retratamiento	75%
Retratamiento/respuesta parcial	21,43%
Sin respuesta	3,57%
<i>Pacientes respondedores al primer tratamiento: rituximab</i>	
Sin retratamiento	63,64%
Alguna respuesta	27,27%
Sin respuesta	9,09%

Tabla suplementaria 4. Tipo de sangrado según la escala de la Organización Mundial de la Salud

Grado	Descripción
0	Ausencia de sangrado
1	Sangrado petequiral
2	Hemorragia moderada
3	Hemorragia grave
4	Hemorragia grave potencialmente mortal

Adaptación de Fogarty et al. 2012²³.

Tabla suplementaria 5. Tipo de sangrado según respuesta

Tipo de sangrado	Pacientes respondedores	Pacientes no respondedores
Grado 2	13,19%	22,95%
Grado 3	4,40%	14,75%
Grado 4	0,55%	3,28%

Tabla suplementaria 6. Lista de precios oficiales en las autonomías españolas

Precio/comunidad	Fuente
Andalucía	Boletín Oficial Junta Andalucía núm. 210 27/10/2005
Aragón	Boletín Oficial de Aragón núm. 156 10/08/2012
Asturias	Boletín Oficial Principado de Asturias núm. 77 04/04/2013
Baleares	Boletín Oficial Islas Baleares núm. 89 01/07/2014
Canarias	Boletín Oficial de Canarias núm. 70 14/04/2015
Cantabria	Boletín Oficial de Cantabria núm. 85 05/05/2011
Castilla-La Mancha	Diario Oficial Castilla-La Mancha núm. 226 21/11/2014
Castilla y León	Boletín Oficial de Castilla y León núm. 249 30/12/2013
Cataluña	Diario Oficial Generalidad Cataluña núm. 6387 31/05/2013
Extremadura	Boletín Oficial de Extremadura 19/02/2009
Galicia	Diario Oficial de Galicia núm. 96 21/05/2014
La Rioja	Boletín Oficial de La Rioja núm. 156 19/12/2014
Madrid	Boletín Oficial Comunidad Madrid núm. 215 10/09/2013
Murcia	Boletín Oficial Región de Murcia núm. 129 06/06/2007
Navarra	Boletín de Navarra núm. 45 14/04/2006
País Vasco	http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/libro_tarifas/es_libro/adjuntos/Libro_de_tarifas2017.pdf
Valencia	Decreto Legislativo 1/2005 25/02/2005 Con modificaciones hasta Ley de Tasas Ejercicio 2015

Núm.: número.

Tabla suplementaria 7. Costes incluidos en el modelo

Concepto	Coste (€)
Eltrombopag 25 mg x 28 comprimidos	843,62
Eltrombopag 50 mg x 28 comprimidos	1.687,24
Solución de 100 mg de MabThera® x 2 viales	495,18
Solución de 500 mg de MabThera® x 1 vial	1.234,53
Solución de 100 mg de Truxima® x 2 viales	420,90
Solución de 500 mg de Truxima® x 1 vial	1.049,35
Consulta a un especialista	96,95
Consulta en urgencias	234,80
GRD 174 (sangrado GI)	5.015,89
GRD 810 (hemorragia IC no quirúrgica)	7.305,87
GRD 833 (hemorragia IC quirúrgica)	25.515,31
Consulta de fisioterapia	21,46
Consulta de logopedia	20,65
Consulta de terapia ocupacional	19,58
Consulta en hospital de día	306,36
Rehabilitación (6 meses)	4.004,46
<i>Costes calculados por evento</i>	
Sangrado grado 2	128,61
Sangrado grado 3	5.015,89
Sangrado grado 4	23.795,57

GI: gastrointestinal; GRD: grupo relacionado por el diagnóstico; IC: intracranial.

Tabla suplementaria 8. Lista de los análisis de sensibilidad llevados a cabo

Análisis	Descripción
Escenario de referencia	<ul style="list-style-type: none"> • Superficie corporal según datos de la EES • Dosis de eltrombopag según datos del ensayo RAISE (56,21 mg/día) • Retratamiento con rituximab según estudio retrospectivo • Tanto las respuestas completas, como parciales, a eltrombopag se consideran válidas • Eficacia media de rituximab • Coste de administración de rituximab (=1 consulta en hospital de día) • Monitorización mensual de rituximab tras las primeras 4 semanas de respuesta • Precio de MabThera® (rituximab)
AS 1	<ul style="list-style-type: none"> • Superficie corporal: 1,70 m²
AS 2	<ul style="list-style-type: none"> • Eltrombopag, dosis de 50 mg/día
AS 3	<ul style="list-style-type: none"> • Eltrombopag, dosis de 25 mg/día
AS 4	<ul style="list-style-type: none"> • Eltrombopag, dosis de 75 mg/día
AS 5	<ul style="list-style-type: none"> • Sin retratamiento con rituximab
AS 6	<ul style="list-style-type: none"> • Retratamiento con rituximab sólo para el grupo de respondedores
AS 7	<ul style="list-style-type: none"> • Retratamiento con rituximab sólo para el grupo de no respondedores
AS 8	<ul style="list-style-type: none"> • Se consideraron sólo las respuestas completas a eltrombopag
AS 9	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción de la eficacia de rituximab hasta el umbral inferior del intervalo de confianza
AS 10	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la eficacia de rituximab hasta el umbral superior del intervalo de confianza
AS 11	<ul style="list-style-type: none"> • Coste de administración de rituximab (= consulta con un especialista)
AS 12	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorización de la eficacia de rituximab 2 veces al mes, tras evaluar la respuesta después de las primeras 4 semanas de tratamiento
AS 13	<ul style="list-style-type: none"> • 10% de disminución en los costes de los sangrados
AS 14	<ul style="list-style-type: none"> • 10% de incremento en los costes de los sangrados
AS 15	<ul style="list-style-type: none"> • Precio de Truxima® (rituximab)

AS: análisis de sensibilidad; EES: Encuesta Europea de Salud.

Bibliografía

- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386-93. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503
- Sanz MA, Vicente García V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I, et al. [Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of primary immune thrombocytopenia]. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(6):261.e1-17. DOI: 10.1016/j.medcli.2011.11.011
- Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*. 2009;145(2):235-44. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x
- Rodeghiero F, Ruggeri M. ITP and international guidelines: what do we know, what do we need? *Presse Med*. 2014;43 (4 Pt 2):e61-7. DOI: 10.1016/j.lpm.2014.02.004
- Kahn MJ, McCrae KR. Splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: recent controversies and long-term outcomes. *Curr Hematol Rep*. 2004;3(5):317-23.
- Rubin LG, Schaffner W. Clinical practice. Care of the asplenic patient. *N Engl J Med*. 2014;371(4):349-56. DOI: 10.1056/NEJMcp1314291
- Neunert CE, Cooper N. Evidence-based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018(1):568-75. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.568
- González-Porras JR, Bastida JM. Eltrombopag in immune thrombocytopenia: efficacy review and update on drug safety. *Ther Adv Drug Saf*. 2018;9(6):263-85. DOI: 10.1177/2042098618769587
- Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2237-47. DOI: 10.1056/NEJMoa073275
- Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, Donyush E, Pongtanakul B, Komvilaisak P, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10004):1649-58. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01107-2
- Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS, Despotovic J, Bennett C, Raj A, et al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016;388(10039):45-54. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00279-8
- Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011;377(9763):393-402. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2
- Bylsma LC, Fryzek JP, Cetin K, Callaghan F, Bezold C, Mehta B, et al. Systematic literature review of treatments used for adult immune thrombocytopenia in the second-line setting. *Am J Hematol*. 2019;94(1):118-32. DOI: 10.1002/ajh.25301
- Bussel JB, Kuter DJ, George JN, McMillan R, Aledort LM, Conklin GT, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med*. 2006;355(16):1672-81. DOI: 10.1056/NEJMoa054626
- European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics: Revolade (eltrombopag). [Internet]. 2017 [consultado 15/01/2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revolade-epar-product-information_en.pdf
- López MF, Mingot ME, Valcárcel D, Vicente García V, Perrin A, Campos Tapias I. Cost-per-responder analysis comparing romiplostim to rituximab in the treatment of adult primary immune thrombocytopenia in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(9):389-96. DOI: 10.1016/j.medcli.2013.11.035
- Brah S, Chiche I, Fanciullino R, Bornet C, Mancini J, Schleinitz N, et al. Efficacy of rituximab in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective survey. *Ann Hematol*. 2012;91(2):279-85. DOI: 10.1007/s00277-011-1283-3
- European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics: Mabthera (rituximab) [Internet]. 2018 [consultado 15/01/2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_en.pdf

- ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_en.pdf
19. González-López TJ, Pascual C, Álvarez-Román MT, Fernández-Fuentes F, Sánchez-González B, Caparrós I, *et al.* Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2015;90(3):E40-3. DOI: 10.1002/ajh.23900
 20. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, *et al.* Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 2007;146(1):25-33. DOI: 10.7326/0003-4819-146-1-200701020-00006
 21. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* 1989 Sep-Oct;5(5):303-11; discussion 312-3. PMID: 2520314.
 22. Instituto Nacional de Estadística. European Survey of Health in Spain 2014 [Internet]. 2015 [consultado: 01/04/2018]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/en/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176784&menu=resultados&idp=1254735573175#i1254736194728
 23. Fogarty PF, Tarantino MD, Brainsky A, Signorovitch J, Grotzinger KM. Selective validation of the WHO Bleeding Scale in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(1):79-87. DOI: 10.1185/03007995.2011.644849
 24. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med.* 2000;160(11):1630-8. DOI: 10.1001/archinte.160.11.1630
 25. Parrondo J, Grande C, Ibáñez J, Palau J, Páramo JA, Villa G. Economic evaluation of Thrombopoietin Receptor Agonists in the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia. *Farm Hosp.* 2013;37(3):182-91. DOI: 10.7399/FH.2013.37.3.526
 26. Kristinsson SY, Gridley G, Hoover RN, Check D, Landgren O. Long-term risks after splenectomy among 8,149 cancer-free American veterans: a cohort study with up to 27 years follow-up. *Haematologica.* 2014;99(2):392-8. DOI: 10.3324/haematol.2013.092460
 27. Anguita E, Candel FJ, González-Del Castillo J, Martín-Sánchez FJ. Splenectomy in ITP: we keep removing a healthy functional organ. *Ann Hematol.* 2016;95(11):1911-2. DOI: 10.1007/s00277-016-2778-8
 28. Arai Y, Matsui H, Jo T, Kondo T, Takaori-Kondo A. Comparison of treatments for persistent/chronic immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Platelets.* 2019;30(8):946-56. DOI: 10.1080/09537104.2018.1543864
 29. Mazza P, Minoia C, Melpignano A, Polimeno G, Cascavilla N, Di Renzo N, *et al.* The use of thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): a "real life" retrospective multicenter experience of the Rete Ematologica Pugliese (REP). *Ann Hematol.* 2016;95(2):239-44. DOI: 10.1007/s00277-015-2556-z
 30. González-López TJ, Álvarez-Román MT, Pascual C, Sánchez-González B, Fernández-Fuentes F, Jarque I, *et al.* Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice. *Eur J Haematol.* 2016;97(3):297-302. DOI: 10.1111/ejh.12725