

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE FARMACIA**



**TESIS DOCTORAL**

**Tratamiento con rituximab en pacientes con artritis reumatoide en la práctica clínica: estudio RITAR**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Iciar Cañamares Orbis**

Directores

**Isidoro González-Álvaro  
Esther Ramírez Herráiz  
Juana Benedí González**

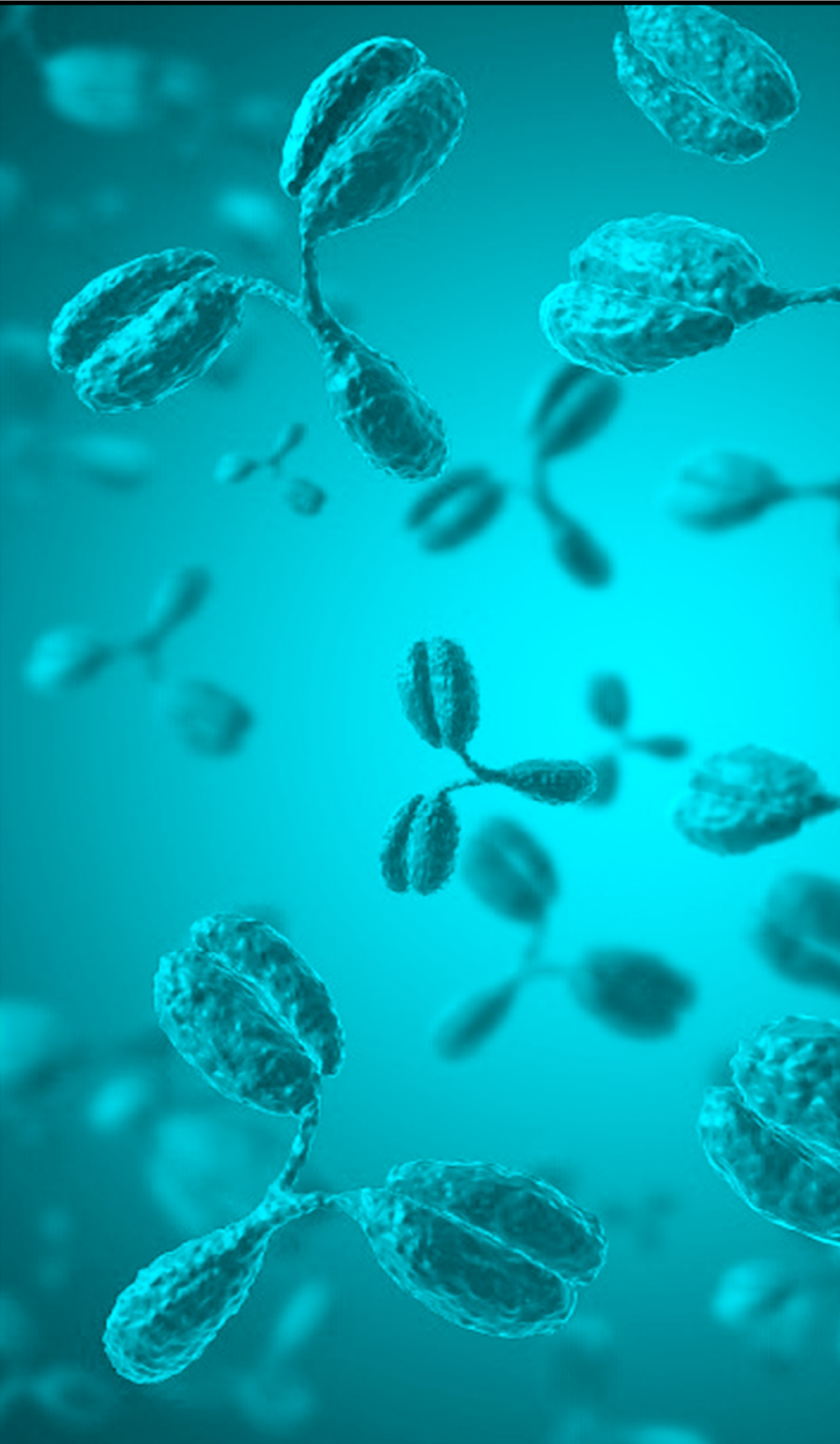
Madrid

ISBN: 978-84-09-47185-0

© Iciar Cañamares Orbis, 2019

tesis doctoral

TRATAMIENTO CON  
RITUXIMAB  
EN PACIENTES CON  
ARTRITIS  
REUMATOIDE  
EN LA PRÁCTICA CLÍNICA  
ESTUDIO RITAR



ICÍAR CAÑAMARES ORBÍS



UNIVERSIDAD  
COMPLUTENSE  
MADRID



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacología, Farmacognosia y Botánica



**UNIVERSIDAD  
COMPLUTENSE  
MADRID**

**TESIS DOCTORAL**

TRATAMIENTO CON RITUXIMAB EN PACIENTES CON  
ARTRITIS REUMATOIDE EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.  
ESTUDIO RITAR

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Iciar Cañamares Orbis**

Bajo la dirección de los doctores:

**Isidoro González Álvaro  
Esther Ramírez Herráiz  
Juana Benedí González**

Madrid, 2019





# UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

## FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacología, Farmacognosia y Botánica

**Dr. D. Isidoro González Álvaro**, Jefe de Sección del Hospital Universitario La Princesa, **Dra. Dña. Esther Ramírez Herráiz**, Farmacéutica Adjunta del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario La Princesa y **Dra. Dña. Juana Benedí González**, Directora del Departamento de Farmacología, Farmacognosia y Botánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo de investigación que lleva por título "**Tratamiento con Rituximab en pacientes con Artítritis Reumatoide en la práctica clínica. Estudio RITAR.**", constituye la memoria de Tesis Doctoral que presenta **Dña. Iciar Cañamares Orbís**, bajo nuestra dirección, reúne todos y cada uno de los requisitos necesarios para optar al grado de Doctora en Farmacia.

Concluído el trabajo de investigación, autorizamos su presentación y defensa en la Universidad Complutense de Madrid, para que sea juzgado por el Tribunal correspondiente.

Y para que así conste a los efectos oportunos firmamos el presente en Madrid, julio de 2019.

Dr. Isidoro González Álvaro

Dra. Esther Ramírez Herráiz

Dra. Juana Benedí González



A mi familia y en especial a mi padre

*Persevera,  
Per severa,  
Per se verá.*

(in memoriam)



## Agradecimientos

A Isidoro, por la oportunidad de trabajar en este proyecto. Por tu compromiso desde el principio, cuando era fácil que se torciese y, sin embargo, con tu apoyo ha sido posible. Gracias por tu dedicación, en incalculables tardes de trabajo y de Stata, sacando huecos cuando era complicado. En estos años he aprendido reumatología, estadística y mucho más. Me siento muy afortunada, has sido un buen maestro y un referente. Gracias de verdad.

A Esther, por aceptar el reto de dirigir mi tesis, pero sobretodo por dedicarme tu ayuda estos últimos meses coincidiendo con un momento muy duro. Me has brindado gran dedicación en la recta final. Te estoy muy agradecida por ser tan cercana, me has dado ese empujón para llegar a la meta en esta carrera de fondo. Gracias de verdad.

A Juana, por aceptar la dirección de esta tesis y tu consejo en la recta final.

A Alberto, Jefe de Servicio de Farmacia, por la oportunidad de formar parte de este proyecto.

A Leti, por compartir este proyecto conmigo y por tu ayuda en la recogida de datos.

A Txaro, Jefe de Servicio de Reuma, por ser como eres, tan cercana y luchadora. Por darme tu apoyo cuando lo he necesitado, me he sentido arropada.

A Santos, Juan Pedro, Alberto, Jose María reumatólogos del Hospital de La Princesa, por vuestro apoyo en este trabajo.

A mi madre y a mi padre, por haberme educado en el trabajo y la perseverancia, por haber sido modelos en primera persona. Mama, gracias por tu animo para sacar adelante este reto personal, siempre has confiado que era capaz y que era posible.

A mi hermana Irene, mi gran apoyo en lo bueno y en lo malo, por escucharme, compartir y orientarme en los momentos difíciles. A mi hermano Pablo, que he notado tu apoyo al lado aunque no estés cerca.

A Caro, mi compañero de vida, que me apoyas en lo que me propongo, poniendo lo mejor de ti por delante. Por tu paciencia y comprensión, por tu ayuda que ha sido fundamental en la recta final, sin ti no habría sido posible.

A todos y cada uno de vosotros...muchas gracias!!!

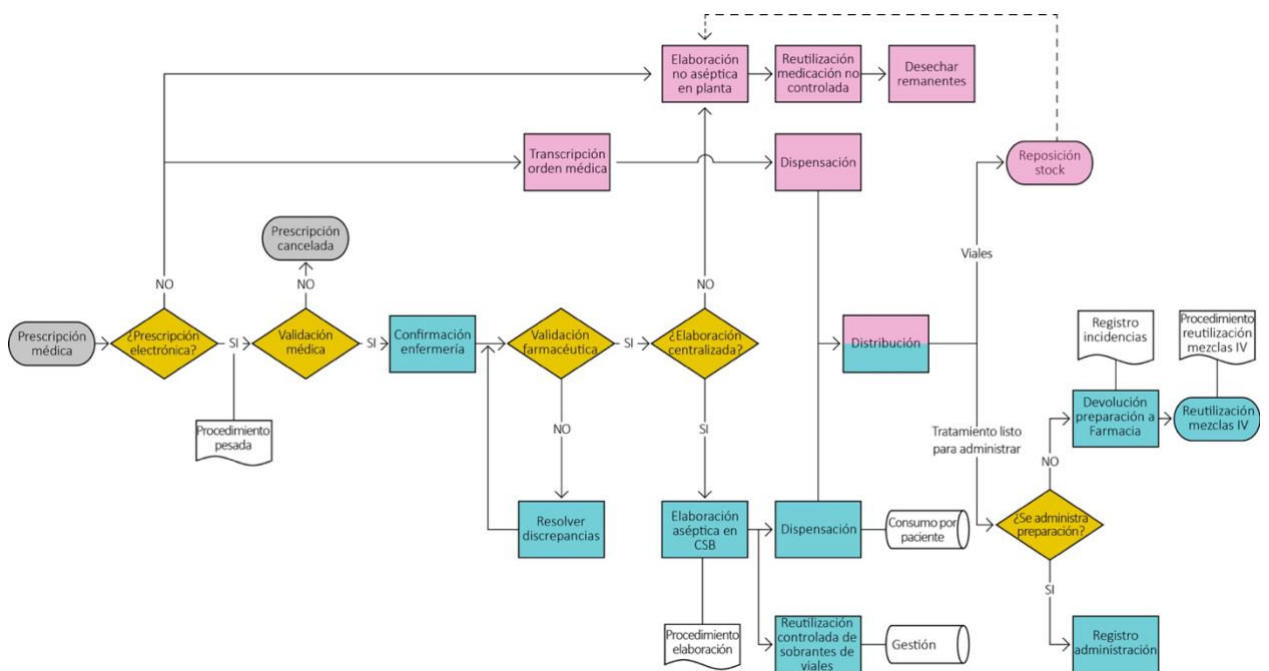


TRATAMIENTO CON RITUXIMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN LA PRÁCTICA CLÍNICA. ESTUDIO RITAR.

En la página 31, epígrafe “Epidemiología”, donde aparece “En España, la prevalencia estimada de AR en fue 0,50% (IC95% 0,30-0,90) según el estudio EPISER 2000 (3), los datos preliminares del estudio EPISER 2016 apuntan a un aumento de la prevalencia de AR”, debería aparecer “En España, la prevalencia estimada de AR en fue 0,50% (IC95% 0,25-0,85) según el estudio EPISER 2000 (3) y del 0,82% (IC95% 0,59-1,15) según el estudio EPISER 2016”.

En la página 50, epígrafe “La Unidad de Terapias Biológicas”, donde aparece la Figura 08. Diagrama de flujo del proceso de utilización de medicamentos en la Unidad de Medicina Ambulatoria, debería aparecer esta figura:

Figura 08. Diagrama de flujo del proceso de utilización de medicamentos en la Unidad de Medicina Ambulatoria.



En la página 75 epígrafe “Características de los pacientes y de la enfermedad”, la Tabla 08. Listado de complicaciones, debería incluir “Nódulos reumatoides: 30 (26,32%)”.

Tabla 08. Listado de complicaciones.

	<b>n (%)</b>
<b>Amiloidosis</b>	4 (3,51%)
<b>Enfermedad pulmonar intersticial</b>	10 (8,77%)
<b>Episcleritis</b>	0 (0,00%)
<b>Nódulos reumatoides</b>	30 (26,32%)
<b>Serositis</b>	1 (0,88%)
<b>Síndrome Felty</b>	0 (0,00%)
<b>Síndrome Sjögren</b>	34 (29,82%)
<b>Subluxación atlantoaxial</b>	14 (12,28%)
<b>Vasculitis reumatoide</b>	0 (0,00%)

En la página 81 epígrafe “Persistencia y motivos de cambio”, donde aparece:

“Con un seguimiento de 485 pacientes-año [...].

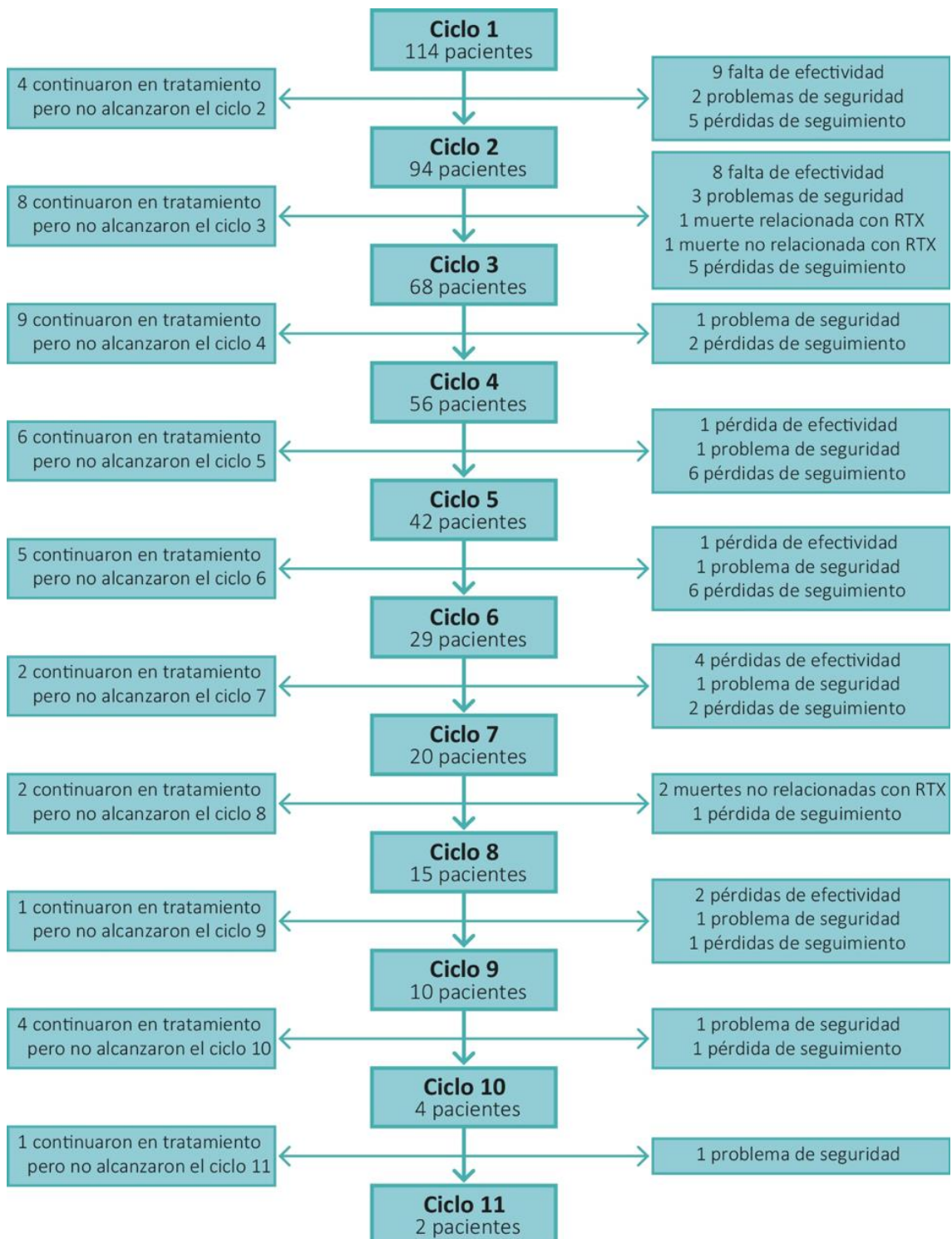
Se produjeron 38 suspensiones de tratamiento (33,33%) que fueron consideradas como eventos atribuibles a RTX: 24 pacientes (63,15%) falta o pérdida de efectividad, 10 pacientes (26,32%) reacciones adversas no fatales, 4 muertes (10,53%) probablemente relacionadas con RTX y 0 (0,00%) suspensiones por remisión”, debería aparecer:

“Con un seguimiento de 495 pacientes-año [...].

Se produjeron 35 suspensiones de tratamiento (30,70%) que fueron consideradas como eventos atribuibles a RTX: 24 pacientes (21,10%) falta o pérdida de efectividad, 10 pacientes (8,80%) reacciones adversas no fatales, 1 muerte (0,90%) probablemente relacionada con RTX y 0 (0,00%) suspensiones por remisión. 25 pacientes (21,9%) fueron considerados pérdidas de seguimiento o muertes no relacionadas con el uso de RTX, con seguimiento censurado en su última visita disponible o fecha de muerte.”

En la página 82, donde aparece la Figura 19. Diagrama de flujo de la distribución ciclos de rituximab y pacientes, debería aparecer esta figura:

Figura 19. Diagrama de flujo de la distribución ciclos de rituximab y pacientes.



En la página 91 epígrafe “Análisis de minimización de costes con horizonte temporal a corto plazo”, donde aparece: “11.365,95 €”, debería aparecer “10.990,51 €”.

## ÍNDICE

### ABREVIATURAS

### RESUMEN

Introducción .....	23
Objetivos .....	23
Resultados .....	24
Análisis de utilización de rituximab .....	24
Análisis de persistencia a largo plazo .....	24
Evaluación económica de diferentes esquemas de RTX.....	24
Conclusiones .....	25

### ABSTRACT

Introduction.....	27
Objectives.....	27
Results .....	28
Rituximab Utilization Analysis .....	28
Long-term persistence .....	28
Economic evaluation of different RTX schemes.....	28
Conclusions .....	29

### INTRODUCCIÓN

Epidemiología.....	31
--------------------	----

Etiopatogenia .....	31
Epigenética .....	33
Manifestaciones clínicas.....	34
Diagnóstico.....	35
Estrategia terapéutica .....	38
Criterios de respuesta .....	39
Tratamiento .....	40
Terapia de depleción de células B con anticuerpos monoclonales anti-CD20.	43
Optimización de RTX .....	46
Evaluación económica de medicamentos .....	48
La Unidad de Terapias Biológicas.....	48
Figura del Farmacéutico como consultor de artropatías.....	51

## **OBJETIVOS**

Objetivo principal .....	53
Objetivos específicos.....	53

## **METODOLOGÍA**

Diseño del estudio.....	55
Ámbito de estudio.....	55
Ámbito espacial .....	55
Ámbito temporal .....	55
Población de estudio .....	56
Población diana .....	56
Inclusión de pacientes y método de muestreo .....	56
Justificación del tamaño muestral.....	56
Criterios de inclusión.....	56
Criterios de exclusión .....	56
Fuentes de información.....	57
Variables a estudio .....	58

Descripción del procedimiento .....	62
Análisis de utilización de rituximab en la práctica clínica .....	62
Análisis de persistencia a largo plazo del tratamiento con rituximab .....	62
Evaluación económica de diferentes esquemas de rituximab en la práctica clínica .....	63
Análisis estadístico .....	71
Cuestiones éticas .....	72
<b>RESULTADOS</b>	
Características de los pacientes y de la enfermedad .....	74
Análisis de utilización de rituximab en la práctica clínica .....	76
Duración de la respuesta de rituximab .....	78
Análisis de persistencia a largo plazo del tratamiento con rituximab .....	81
Persistencia y motivos de suspensión de rituximab .....	81
Factores relacionados con el paciente y la enfermedad .....	83
Factores relacionados con el tratamiento .....	84
Análisis multivariable de los factores que afectan a la persistencia .....	87
Evaluación económica de diferentes esquemas de rituximab .....	88
Análisis de minimización de costes con horizonte temporal a largo plazo .....	88
Análisis de minimización de costes con horizonte temporal a corto plazo .....	91
<b>DISCUSIÓN</b>	
Generalización de los resultados según las características de los pacientes y la enfermedad .....	97
Análisis de utilización de rituximab en la práctica clínica .....	98
Estudio de persistencia a largo plazo de rituximab en la práctica clínica .....	102
Evaluación económica de diferentes esquemas de rituximab en la práctica clínica .....	103
<b>CONCLUSIONES</b>	
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	
<b>ANEXOS</b>	
Anexo 1: Lista de verificación a análisis de minimización de costes del Estudio RITAR. ....	121
Anexo 2. Publicaciones del grupo de investigación .....	125

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 01: Aspectos patogénicos de la artritis reumatoide. ....	32
Figura 02: Fases del desarrollo de la artritis reumatoide. ....	34
Figura 03: Estrategia treat to target. Extraído de Smolen et al (18) .....	39
Figura 04: Mecanismos de acción de fármacos modificadores de la enfermedad biológicos para la artritis reumatoide. ....	41
Figura 05: Algoritmo de tratamiento de la artritis reumatoide. ....	42
Figura 06: Células B según expresión CD20+. ....	44
Figura 07: Mapa de ensayos clínicos RTX .....	47
Figura 08: Diagrama de flujo del proceso de utilización de medicamentos en la Unidad de Medicina Ambulatoria. ....	50
Figura 09. Web de acceso al sistema de información clínica Hygeia®. ....	57
Figura 10. Prescripción electrónica en Módulo de Gestión de Pacientes Ambulantes, Farmatools. ....	57
Figura 11. Esquema de recursos asistenciales y de profesionales sanitarios identificados. .	66
Figura 12. Diagrama de flujo de la selección de pacientes. ....	73
Figura 13. Evolución del uso de dosis de RTX según el número de ciclo. ....	77
Figura 14. Pauta de retratamiento con RTX. ....	77
Figura 15. Evolución de la actividad de la artritis reumatoide (DAS28) con el tratamiento con RTX. ....	79
Figura 16. Duración de la respuesta de RTX. ....	79
Figura 17. Duración de la respuesta según la dosis de RTX prescrita en cada ciclo. ....	80
Figura 18. Persistencia a largo plazo del tratamiento con rituximab. ....	81
Figura 19. Diagrama de flujo de la distribución ciclos de RTX y pacientes. ....	82
Figura 20. Efecto de las variables relacionadas con el paciente. ....	83
Figura 21. Efecto de la presencia de factor reumatoide .....	83
Figura 22. Efecto de las variables relacionadas con la enfermedad. ....	84
Figura 23. Efecto de las estrategias de utilización de RTX sobre la persistencia. ....	86
Figura 24. Efecto de las variables relacionadas con el tratamiento y otros factores. ....	87
Figura 25. Costes anual y desglosado por tipo de coste en análisis con horizonte temporal a largo plazo. ....	89

Figura 26. Porcentaje de coste diferencial por paciente y año respecto al caso base.....	90
Figura 27. Gráfico de tornado del análisis de sensibilidad del AMC con horizonte temporal a largo plazo. ....	90
Figura 28. Coste anual y desglosado por tipo de coste en análisis horizonte temporal 3 años.....	93
Figura 29. Costes globales por año del caso base y los comparadores en horizonte temporal 3 años.....	93
Figura 30. Porcentaje de coste diferencial por paciente y año respecto al caso base en horizonte temporal a 3 años. ....	94
Figura 31. Gráfico de tornado del análisis de sensibilidad con horizonte temporal 3 años. .	95

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 01: Criterios de clasificación de artritis reumatoide. ....	36
Tabla 02: Puntos de corte del índice DAS28 (Disease Activity Index 28 joints) .....	38
Tabla 03: Tipos de análisis de evaluación .....	48
Tabla 04. Descripción del caso base y los comparadores. ....	63
Tabla 05. Recursos y costes directos sanitarios por ciclo identificados. ....	67
Tabla 06. Características demográficas y clínicas basales de los pacientes incluidos. ....	74
Tabla 07. Listado de comorbilidades. ....	75
Tabla 08. Listado de complicaciones. ....	75
Tabla 09. Tratamientos previos a RTX. ....	76
Tabla 10. Fármacos modificadores de la enfermedad sintético convencionales concomitantes al tratamiento con RTX. ....	78
Tabla 11. Variables asociadas a la duración de la respuesta en el modelo multivariable.....	80
Tabla 12. Variables asociadas a la duración de la respuesta en el modelo multivariable.....	87
Tabla 13. Costes directos sanitarios anuales para el análisis de horizonte temporal largo plazo. ....	88
Tabla 14. Costes directos sanitarios incluidos en el análisis con horizonte temporal a 3 años. ....	91

## **ABREVIATURAS**

ABA: Abatacept

Ac: anticuerpo

ACPA: Anticuerpos anti péptido/proteína cíclico citrulinado

ACR: American College of Rheumatology

ADA: Adalimumab

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Anti-TNF: Antagonistas del factor de necrosis tumoral

AR: Artritis reumatoide

AZA: azatioprina

CADTH: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Canadiense

CD: marcadores de diferenciación (clusters of differentiation, en ingles)

CDAI: Índice clínico de actividad de la enfermedad

COEF.: Coeficiente

CyA: Ciclosporina

CZP: Certolizumab pegol

DAS28: Disease Activity Score en 28 articulaciones

DRF6M: Dosis y retratamiento fijo cada 6 meses

ECSMART: Ensayo clínico SMART

EMA : Agencia Europea de Medicamentos

ETN: Etanercept

EULAR: European League Against Rheumatism

EVA: Escala Visual Analógica

FAMEsc: Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales

FAMEb: Fármacos modificadores de la enfermedad biológicos

FT: Ficha técnica

FR: Factor reumatoide

ECSMART: Ensayo clínico SMART

GENESIS : Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos de la SEFH

GLM: Golimumab

HCQ: hidroxicloroquina

HD: Hospital de día

HR: Hazard Ratio

Ig: Inmunoglobulina

IFX: Infliximab

IC95%: Intervalo de confianza al 95%

IL: Interleucina

MTX: Metotrexato

LEF: Leflunomida

LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva

NAD: Número de articulaciones dolorosas

NAT: Número de articulaciones tumefactas

p: p-valor

PCR: Proteína C reactiva

PCRITAR: Práctica Clínica Estudio RITAR

PNT: Procedimiento normalizado de trabajo

PVL: Precio de venta de laboratorio

RA: Reacción adversa

REF: Referencia

RIC: Rango intercuartílico

RTX: Rituximab

SDAI: Índice de actividad de la enfermedad simplificado

SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

SER: Sociedad Española de Reumatología

SERMAS: Servicio Madrileño de Salud

SNS: Sistema Nacional de Salud

SFT: Seguimiento Farmacoterapéutico

SSZ: Sulfasalazina

T2T: Treat to target

TB: Terapia biológica

TCZ: Tocilizumab

TNF: Factor de necrosis tumoral (del inglés, Tumor Necrosis Factor)

UMA: Unidad de Medicina Ambulatoria

VAS: Visual Analogue Scale

VHB: Virus de la hepatitis B

VSG: Velocidad de sedimentación globular



## **RESUMEN**

### **Tratamiento Con Rituximab en Pacientes con Artritis Reumatoide en la Práctica Clínica. Estudio RITAR.**

#### **Introducción**

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica autoinmune que produce inflamación crónica articular. La prevalencia global es 0,5-1,0% en adultos. La AR es una enfermedad compleja e implica factores ambientales que desencadenan la enfermedad en individuos genéticamente susceptibles, destacando el tabaco, la periodontitis y otros microorganismos.

La AR es una enfermedad simétrica poliarticular bilateral que cursa con dolor, inflamación y rigidez matutina. El diagnóstico es principalmente clínico, se debe realizar una exploración clínica completa y pruebas de laboratorio (VSG, PCR, FR, ACPA). El tratamiento contempla uso de FAME sintéticos convencionales, biológicos o dirigidos. Rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une específicamente al CD20 de células B y las depleciona. El tratamiento no es curativo y precisa la administración de ciclos sucesivos.

#### **Objetivos**

El objetivo principal fue analizar el perfil de utilización de RTX en pacientes con AR en la práctica clínica real del Hospital Universitario de la Princesa. Los objetivos específicos fueron definir las características demográficas, clínicas y relacionadas con el tratamiento, analizar los factores que influyen en el uso de los diferentes esquemas de RTX y en la duración de la respuesta en la práctica clínica real, determinar la persistencia a largo plazo y los factores que influyen sobre ella, así como los motivos de discontinuación, y evaluar la eficiencia comparada de tres esquemas de RTX utilizados en la práctica clínica.

## Resultados

### Análisis de utilización de rituximab

Se incluyeron 114 pacientes tratados con RTX para manifestaciones articulares. Se analizaron 409 ciclos, cada paciente recibió una mediana de 3 (2-6) ciclos de RTX, con rango de 1-11. En la práctica clínica RTX se utilizó en 2ª línea, el 31,8% de los ciclos fueron de 1 x 1.000 mg RTX y 94,62% con pauta de retratamiento a demanda. La duración de la respuesta en los ciclos con pauta a demanda fue 10 (7-13) meses, en el análisis multivariable los factores que influyeron de forma significativa fueron la edad >65 años y el número total de ciclos administrados >3 ( $p < 0,05$ ), la presencia de FR y/o ACPA positivo y el número de FAMEb previos <3 mostraron una tendencia de mayor duración de la respuesta. La dosis de RTX utilizada no estuvo asociada ( $p = 0,626$ ). El tratamiento con RTX a largo plazo se asoció con una reducción estadísticamente significativa de la actividad basal pre-ciclo.

### Análisis de persistencia a largo plazo

Con un seguimiento de 485 pacientes-año, la mediana de persistencia de RTX fue de 10 años. Se produjeron 33,33% suspensiones de tratamiento atribuibles a RTX, el 70,83% tras el primer o segundo ciclo por falta de efectividad. Los factores que afectaron de forma significativa a la persistencia a largo plazo fueron la presencia de FR y/o ACPA positivo, se asoció a mayor persistencia (HR=0,25; IC95% 0,10-0,67;  $p = 0,006$ ), la monoterapia en el primer ciclo (HR=2,82 IC95% 1,32-5,98;  $p = 0,007$ ) y haber recibido >50% del global de ciclos en monoterapia (HR=2,32 IC95% 1,07-5,06;  $p = 0,034$ ) se asociaron a una menor persistencia. La dosis media por ciclo no se asoció a la persistencia ( $p = 0,555$ ) y la línea de tratamiento biológico en la que se utilizó RTX mostró una tendencia de menor riesgo de suspensión (HR 0,55 IC95% 0,21-1,42;  $p = 0,220$ ).

### Evaluación económica de diferentes esquemas de RTX

Se realizó un análisis de minimización de costes para evaluar la eficiencia relativa de 3 esquemas de RTX, se realizó un análisis con un horizonte temporal a largo plazo y un análisis complementario a 3 años.

Los resultados del AMC con horizonte temporal a largo plazo estimaron un coste anual por paciente tratado con RTX de 5.540,94€ en nuestra práctica clínica PCRITAR frente a 11.018,56 € con el esquema DRF6M y 4.669,53€ con el esquema ECSMART.

El ahorro anual total por optimización posológica de RTX que fue de 5.477,62 € con PCRITAR (-47,20%) y 6.349,03 € con ECSMART (-57,62%) frente a DRF6M, el esquema de dosis estándar.

Los resultados del AMC con horizonte temporal a 3 años estimaron un coste anual por pacien-

te tratado con RTX de 6.476,69 € en nuestra práctica clínica PCRITAR frente a 10.990,51 € con el esquema DRF6M y 4.793,63 € el esquema ECSMART.

El coste del esquema PCRITAR se estimó en 9.738,21 € el primer año, 4.854,39 € el segundo y 4.837,49 € el tercero. El ahorro anual total por optimización posológica de RTX fue de 4.513,81€ (-41,07%) con PCRITAR y 6.196,87 € (-56,38%) con ECSMART frente al DRF6M.

En ambos análisis el coste del medicamento supuso un 82,58%- 86,42%, fue la partida con mayor peso en el coste medio anual. En el análisis de sensibilidad, los cambios en la dosis por ciclo, en la frecuencia de retratamiento y en el precio de adquisición de RTX fueron las variables que produjeron una mayor variabilidad en el coste. El esquema ECSMART fue el más eficiente en la práctica clínica, independientemente del horizonte temporal considerado

## Conclusiones

Rituximab se debe utilizar preferentemente en pacientes con AR que presentan FR y/o ACPA positivo. La dosis por ciclo (1.000 mg o 2.000 mg) no tiene un papel relevante en la duración de la respuesta ni en la persistencia del tratamiento, pudiéndose considerar la optimización de RTX si se dispone de recursos asistenciales para un seguimiento estrecho. Evitar el uso de rituximab en monoterapia ya que se asocia a menor persistencia a largo plazo, se recomienda el uso de rituximab asociado a un FAMEsc. La pauta de retratamiento fija cada 6 meses no se debería seguir utilizando en el tratamiento de AR en la práctica clínica. El uso de dosis optimizada y pauta de retratamiento a demanda supone una reducción de costes de adquisición de medicamento entorno al 50%. Es necesario tener en cuenta que el tratamiento de mantenimiento a demanda exige una monitorización más estrecha de los pacientes. Es eficiente monitorizar los marcadores de células B para evaluar la efectividad del tratamiento con RTX y el recuento de Ig G para evitar reacciones adversas como hipogammaglobulinemia y el aumento del riesgo de infecciones.



## **ABSTRACT**

### **Treatment with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis in Clinical Practice. RITAR Study.**

#### **Introduction**

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune systemic disease that causes chronic joint inflammation. The overall prevalence is 0.5-1.0% in adults. RA is a complex disease and involves environmental factors that trigger this disease in genetically susceptible individuals. These factors are tobacco, periodontitis and other microorganisms.

RA is a bilateral polyarticular symmetrical disease which main clinical manifestations were pain, inflammation and morning stiffness. Diagnosis is mainly clinical, a complete clinical exploration and laboratory tests (ESR, CRP, RF, ACPA) should be performed. The treatment includes the use of conventional synthetic, biological or targeted DMARDs. Rituximab (RTX) is a chimeric monoclonal antibody that binds specifically to CD20 molecule in B cells surface and deplete them. RTX treatment is not curative and need the administration of successive cycles.

#### **Objectives**

The main objective was to analyze the pattern of use of RTX in RA patients in real world clinical practice in La Princesa Hospital (Madrid, Spain). The specific objectives were to define the demographic, clinical and treatment-related characteristics, analyze which factors influence the use of different RTX schemes and RTX duration of response, determine long-term persistence and its associated factors and reasons for discontinuation, as well as to assess the comparative efficiency of three RTX schemes used in clinical practice.

## Results

### Rituximab Utilization Analysis

114 patients treated with RTX for joint manifestations were included. 409 cycles were analyzed and each patient received a median of 3 (2-6) RTX cycles, with a range of 1-11. In clinical practice, RTX was used in 2nd line, 31.8% were 1 x 1,000 mg RTX cycles and 94.62% on-demand retreatment regimen. The duration of response at on-demand cycles was 10 (7-13) months. Factors that significantly influenced the long term persistence in the multivariate analysis were age >65 years old and total number of RTX cycles >3 ( $p < 0,05$ ), RF and/or ACPA positive patients. Number of previous DMARDs show a higher response duration but did not reach statistical significance. RTX dose was not associated with response duration. Long-term treatment was associated with disease activity reduction in successive cycles.

### Long-term persistence

Follow-up rate was 485 patient-year and median persistence was 10 years. 33.3% of patients withdrawn RTX during the study period, 70.83% after their first or second cycle caused by ineffectiveness. Factors associated with persistence were autoantibody positivity, monotherapy in first cycle and monotherapy applied in >50% of the total number RTX cycles. Sex, age, number of comorbidities, RA evolution, number of complications, basal DAS28, basal HAQ, number of lines of treatment, fixed or on demand retreatment and year of RTX starting were not associated with long-term persistence. Multivariable models confirmed the relation between autoantibody positivity, monotherapy and persistence of RTX.

Mean dose per cycle was not associated with persistence ( $p = 0.555$ ) and biological treatment line showed a trend to lower risk of treatment withdrawn (HR 0.55 IC95% 0.21-1.42;  $p = 0.220$ ).

### Economic evaluation of different RTX schemes

A cost-minimization analysis was performed to assess the relative efficiency of three RTX schemes, one analysis was performed with a long-term time horizon and also a complimentary 3-year analysis.

The results of the CMA with long-term time horizon estimated an annual cost per patient treated with RTX of 5,540.94 € in our PCRITAR clinical practice study versus 11,018.56 € with the DRF6M scheme and 4,669.53 € with ECSMART scheme.

The total annual savings from drug optimization of RTX was 5,477.62 € in PCRITAR (-47.20%) and 6,349.03 € in ECSMART (-57.62%) DRF6M, the standard dosing scheme.

The results of the CMA with a 3-year time horizon estimated an annual cost per patient treated with RTX of 6,476.69 € in our PCRITAR clinical practice versus 10,990.51 € in DRF6M sche-

me and 4,793.63 € in ECSMART scheme.

The cost of the PCRITAR scheme was estimated at 9,738.21 € in the first year, 4,854.39 € in the second year and 4,837.49 € in the third year. The total annual savings for drug optimization of RTX were 4,513.81 € (-41.07%) PCRITAR and 6,196.87 € (-56.38%) ECSMART versus DRF6M.

In both analyses, the cost of drug represented 82.58%- 86.42% of total annual cost, it was the item with the greatest weight in the average annual cost. In sensitivity analysis, changes in the dose per cycle, the frequency of retreatment and the drug acquisition cost of RTX were the factors associated with the greatest cost variability. ECSMART was the most efficient scheme in clinical practice, regardless of time horizon considered.

## Conclusions

RTX should preferably be used in RA patients with FR and/or ACPA positive. The dose per cycle (1,000 mg or 2,000 mg) does not have a relevant role in response duration or in long-term persistence. RTX optimization can be considered if assistance resources are available for tight control. Avoid using rituximab in monotherapy as it is associated with less long-term persistence. The fixed treatment regimen every 6 months should not continue to be used in the treatment of RA patients in clinical practice. The use of optimized doses and on-demand retreatment schedule is associated with drug costs savings around 50%. On-demand RTX maintenance treatment requires tight control. It is efficient to monitor B-cell markers to assess the effectiveness of RTX treatment and Ig G count to avoid adverse reactions such as hypogammaglobulinemia and increased risk of infections.



## INTRODUCCIÓN

### Epidemiología

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica autoinmune que produce inflamación crónica de las articulaciones diartrodiales, aunque también puede acompañarse de manifestaciones extraarticulares (1).

Tiene una prevalencia global de 0,5-1,0% en la población adulta, con incidencia anual de 16,5 casos/100.000 habitantes en el Sur de Europa y 29,0 casos/100.000 habitantes en el Norte de Europa, la mayor incidencia es en mujeres entre los 50-60 años (2). En España, la prevalencia estimada de AR en fue 0,5% (IC95% 0,3-0,9) según el estudio EPISER (3). La incidencia estimada de AR fue de 8,3 casos/100.000 habitantes (IC95%: 7,5-9,2), 11,3/100.000 en mujeres (IC95%: 10,0-12,8) y de 5,2/100.000 en hombres (IC95%: 4,3-6,3) (4).

### Etiopatogenia

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune de carácter inflamatorio y crónico. La enfermedad se caracteriza por la infiltración con células T, células B y monocitos en la membrana sinovial en múltiples articulaciones y por la neovascularización, que es otra característica distintiva de la sinovitis en la AR (5), figura 01. Posteriormente la inflamación se extiende a los elementos colindantes con alteración del cartílago, ligamentos, cápsula y hueso.

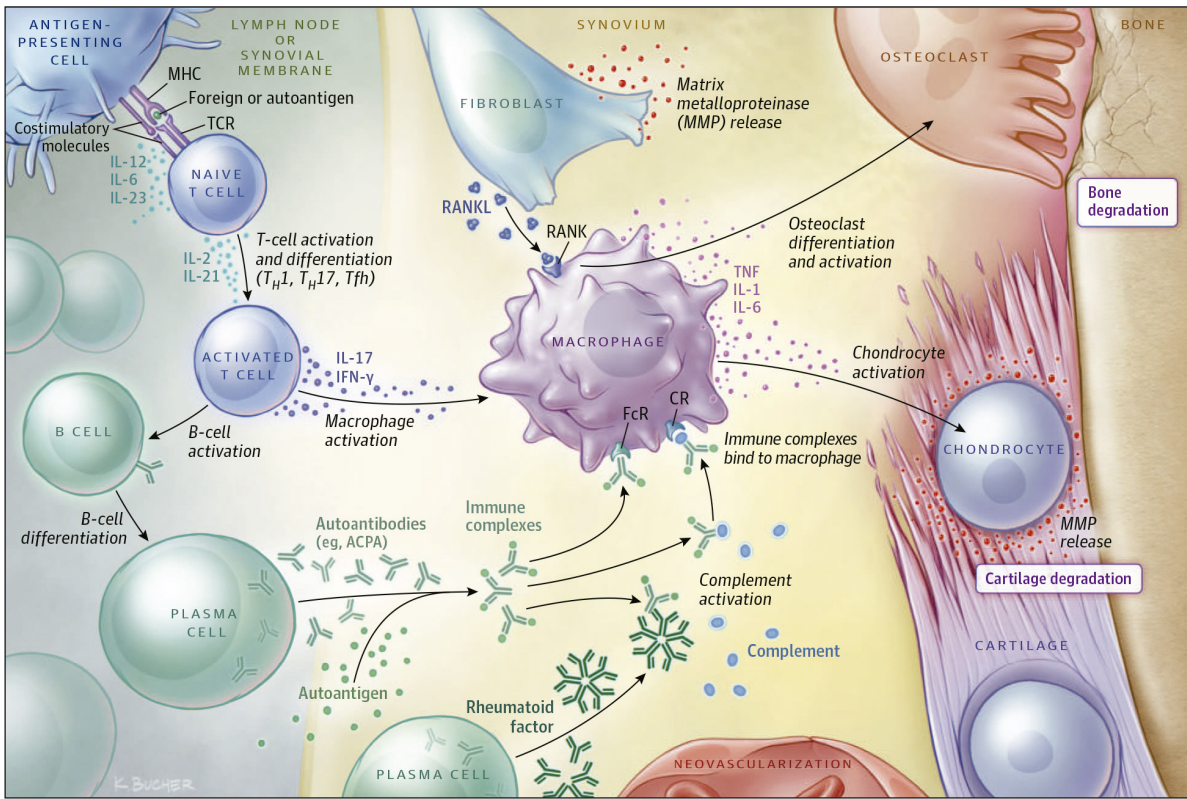


Figura 01: Aspectos patogénicos de la artritis reumatoide.

De izquierda a derecha: la célula presentadora de antígeno activa a células T. Esta, una vez activada, se diferencia liberando linfocinas que pueden activar macrófagos y células B. La célula B activada se diferencia a célula plasmática secretora de autoanticuerpos (por ejemplo, ACPA). Los autoanticuerpos se unen al respectivo autoantígeno formando inmunocomplejos en la sinovia, donde se acumulan. Los inmunocomplejos, estimulan otras células B a formar otros autoanticuerpos (eg Ig G (FR) que pueden activar el complemento. Los inmunocomplejos se unen a macrófagos por receptores Fc y receptores de complemento, activándolos para secretar citoquinas proinflamatorias (TNF, IL-6). A su vez, los fibroblastos que expresan el receptor activador del factor nuclear κB (RANK) ligando (RANKL), especialmente en presencia de citoquinas proinflamatorias, pueden activar macrófagos para diferenciar preosteoclastos a osteoclastos, que degradan el hueso desde la sinovia en la unión entre el cartílago y el hueso. Las citoquinas proinflamatorias también activan condrocitos, que secretan enzimas que degradan el cartílago. ACPA: anticuerpos frente a péptidos o proteínas citrulinados. FR: Factor reumatoide. Extraído de Aletaha et al (5).

La causa de la AR es desconocida pero contribuyen factores de riesgo genéticos y ambientales. Entre los factores genéticos algunos antígenos de clase II como HLA-DRB1\*01 y HLA-DRB1\*04 que contienen el epítipo compartido, una región estrecha de 5 aminoácidos en la zona presentadora de antígenos de linfocitos T, y presentan una asociación fuerte con la AR. La mayoría de las asociaciones genéticas se dan en pacientes con anticuerpos frente a péptidos o proteínas anticitrulinados (ACPA) positivos y son menos robustas, e incluso ausentes, en pacientes con ACPA negativos (6).

Entre los factores de riesgo ambientales destaca el tabaco, la periodontitis y características del microbioma intestinal, boca, pulmón y también las infecciones virales (5). El tabaquismo

aumenta el riesgo de desarrollar AR de forma relevante, entre los fumadores actuales con un historial de 20 años de consumo de tabaco se duplica el riesgo de desarrollo de AR en comparación con los no fumadores. La asociación entre el consumo de tabaco y AR es más fuerte o incluso se limita a la enfermedad con ACPA positivos en individuos con al menos una copia del epítipo compartido. De hecho, la interacción entre el epítipo compartido y el tabaquismo puede aumentar el riesgo de desarrollar AR en 20 veces o más en comparación con los no fumadores que no llevan el epítipo compartido. El tabaquismo activo se asocia con un aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias y un aumento de la actividad de la enfermedad de AR. El aumento del riesgo asociado con el tabaquismo podría estar mediado por modificaciones epigenéticas, ya que el tabaquismo se ha asociado con la hipometilación de ciertas regiones del ADN, mientras que el tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (FAMEsc) indujeron hipermetilación de las mismas regiones. Curiosamente, se cree que los componentes inhalados no nicotina del humo del cigarrillo aumentan el riesgo de RA, mientras que el tabaco no lo hace (6).

Respecto al microbioma, la diversidad del microbioma intestinal está reducida en pacientes con AR. *Porphyromonas gingivalis*, que está asociada con la periodontitis, puede tener un papel en la patogénesis. *Prevotella capri* parece marcar la AR de reciente comienzo ya que es más frecuente en pacientes no tratados con síntomas que en aquellos con enfermedad establecida o que en aquellos sin AR (6). Nuevos datos sugieren que las bacterias se pueden translocar del intestino a los tejidos, causando inflamación y autoinmunidad. En resumen, la artritis reumatoide es una enfermedad compleja e implica factores ambientales que desencadenan la enfermedad en individuos genéticamente susceptibles.

## Epigenética

Las modificaciones epigenéticas como la metilación del ADN y la acetilación de histona también promueven respuestas inflamatorias. Modificaciones de proteínas post-transcripcionales como la citrulinación de la arginina por peptidilarginina deiminasa o carbamilación de lisina pueden contribuir a romper la tolerancia inmunológica mediante la creación de neoepítipos de varias proteínas autólogas (por ejemplo, colágeno, vimentina, fibrinógeno), lo que resulta en la formación de autoanticuerpos contra los autoantígenos (por ejemplo, ACPA), anticuerpos contra Ig G [factor reumatoide (FR)], antígenos nucleares, o autoantígenos que reaccionan de forma cruzada con antígenos bacterianos o virales, como *Prevotella* o Virus Epstein-Barr.

La presencia de autoanticuerpos es una característica importante de la enfermedad (AR seropositiva), algunos individuos son negativos para estos autoanticuerpos (AR seronegativa). Los autoanticuerpos se desarrollan antes que los signos y síntomas ocurran, en un estadio “pre-AR” que puede durar entre 1-10 años. La cantidad de tiempo antes de la aparición de

los síntomas de AR depende del perfil de autoanticuerpos. Los individuos que expresan ACPA desarrollan síntomas entre 5-10 años después (7), mientras que los que expresan FR y ACPA y además niveles altos de proteína C reactiva (PCR) desarrollan síntomas de artritis reumatoide en pocos meses (5).

Actualmente se reconoce que el desarrollo de la AR incluye distintas fases, cuya nomenclatura y definición intentó homogeneizar el Grupo de Trabajo de Factores de Riesgo de AR de EULAR en 2012 (2, 8).

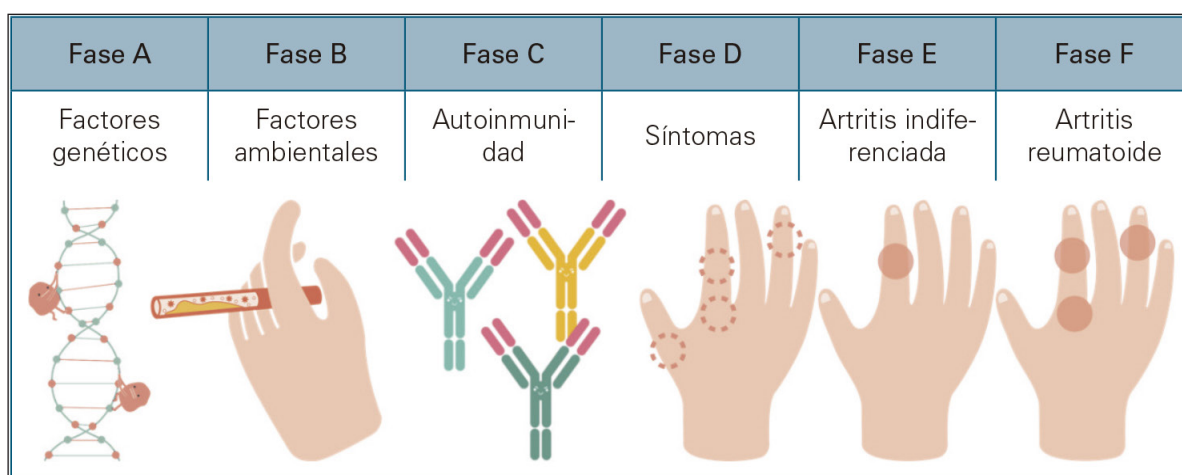


Figura 02: Fases del desarrollo de la artritis reumatoide.

Extraído de Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide GUIPCAR 2017 (1).

## Manifestaciones clínicas

La AR es una enfermedad simétrica poliarticular bilateral que involucra múltiples articulaciones. Es una enfermedad heterogénea, con presentación clínica variable. A pesar de que la enfermedad puede afectar a cualquier articulación, es más frecuente en las pequeñas articulaciones de las manos y los pies. Los síntomas específicos son dolor, inflamación, tumefacción u hormigueo en articulación metacarpofalángica, metatarsfalángica o ambas y rigidez matutina que dura más de 30 minutos y generalmente hasta varias horas. Las articulaciones pequeñas incluyen las articulaciones metacarpofalángicas, metatarsfalángicas, interfalángicas proximales y muñecas. Las articulaciones grandes incluyen las articulaciones del tobillo, la rodilla, el codo y el hombro. Pueden estar involucradas articulaciones pequeñas y grandes, aunque las articulaciones interfalángicas distales rara vez se ven afectadas (5). Además, la enfermedad se manifiesta mediante síntomas generales como fatiga, malestar general, debilidad, limitación funcional y depresión.

Si la enfermedad está insuficientemente tratada, las complicaciones o manifestaciones extra-articulares pueden aparecer en la piel, el sistema cardiovascular, el hueso, el sistema nervioso, los ojos, el pulmón. La más frecuente son los nódulos reumatoides (bultos subcutáneos firmes

cerca de prominencias óseas como el codo). También es frecuente la patología cardiovascular consecuencia de la inflamación crónica más que de factores de riesgo cardiovascular, y que es la primera causa de muerte en pacientes con AR. La enfermedad pulmonar intersticial puede ser una manifestación extraarticular o una reacción adversa de fármacos como MTX o LEF (5).

## Diagnóstico

No existen criterios diagnósticos para la AR, el diagnóstico es principalmente clínico. La identificación de la enfermedad en sus primeras etapas es fundamental para poder iniciar un tratamiento precoz.

En los últimos años ha surgido el concepto “ventana de oportunidad terapéutica”, referido a un periodo de tiempo en el que la enfermedad sería mucho más susceptible de responder a cualquier tratamiento (9).

De hecho, el tratamiento muy precoz se asocia a mayores probabilidades de conseguir la remisión de la enfermedad incluso libre de tratamiento y, además, se establece, aunque de manera cuestionable, que el límite aproximado de esa ventana de oportunidad estaría entre las 15 y 20 semanas de duración de los síntomas (2).

En 1987 se establecieron unos criterios de clasificación de AR por el American College of Rheumatology (ACR) (10) con el objetivo de definir grupos homogéneos de la enfermedad con fines de investigación.

Sin embargo, estos criterios de clasificación tenían poca sensibilidad y especificidad para identificar pacientes de AR en sus etapas iniciales.

Por ello, se redefinieron los Criterios de Clasificación de AR por un grupo de trabajo de colaboración entre la European League Against Rheumatism (EULAR) y ACR en 2010 (11).

Tabla 01: Criterios de clasificación de artritis reumatoide.

<b>Criterios Clasificación AR 1987</b>	<b>Criterios Clasificación AR 2010</b>	
Rigidez Matutina > 1 hora	<b>Afectación articular</b>	
Artritis en 3 o más articulaciones	1 articulación afectada	0
Artritis en las articulaciones de la mano	2-10 articulaciones grandes afectadas	1
Artritis simétrica	1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
Nódulos reumatoides	4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
Factor reumatoide positivo	< 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
Alteraciones radiográficas típicas de AR, con erosión u osteoporosis yuxtaarticular clara y definida en una articulación afectada	<b>Serología</b>	
	FR y ACPA negativos	0
	FR y/o ACPA positivos bajos	2
	FR y ACPA positivo alto	3
	<b>Reactantes de fase aguda</b>	
	VSG y PCR normales	0
	VSG y/o PCR elevada	1
	<b>Duración</b>	
	<6 semanas	0
	≥6 semanas	1

Criterios ACR 1987: “artritis probable” cuando se cumplen al menos 4 de 7 criterios durante al menos 6 semanas.  
 Criterios EULAR/ACR 2010: “artritis definida” con una puntuación al menos 6 en cuatro dominios.

Actualmente GUIPCAR 2017 recomienda utilizar los criterios clasificación EULAR/ACR de 2010 para respaldar la opinión clínica del médico en artritis seropositivas. En artritis seronegativas estos nuevos criterios son menos sensibles que los criterios de 1987. Para el diagnóstico de artritis seronegativa, no recomienda utilizar criterios de clasificación si no la impresión clínica del reumatólogo (2).

Para el diagnóstico inicial se debe realizar una evaluación clínica completa y pruebas de laboratorio, para el diagnóstico diferencial con otras artropatías y para valorar la agresividad de la enfermedad. Los parámetros de laboratorio más relevantes son:

- Velocidad de sedimentación globular (VSG): Es una prueba no específica que mide la presencia de inflamación o de infección. Puede ser de ayuda en el diagnóstico y el control de la AR. Por su simplicidad técnica y su valor interpretativo, no superado por técnicas más costosas, es un reactante de fase aguda frecuente para la valoración de la actividad de enfermedades reumáticas. Los valores normales en hombres adultos son hasta 12 mm/h y 20mm/h en mujeres adultas.
- Proteína C reactiva (PCR): reactante de fase aguda cuyos niveles están asociados con la inflamación. Los niveles de PCR son prácticamente inexistentes en ausencia de inflamación y su síntesis está estrechamente relacionada con la actividad inflamatoria, con

una vida media muy corta. Se ha observado una relación entre los niveles elevados de PCR, de forma mantenida, y el peor pronóstico de la enfermedad. Se consideran valores normales de PCR en suero aquellos inferiores a 0,5 mg/dL.

- Factor Reumatoide (FR): Es un autoanticuerpo cuya única presencia constituye uno de los siete criterios diagnósticos confirmativos del diagnóstico de AR. La determinación del FR es sensible aunque no específica. No está presente en todos los pacientes: sólo un 80% de pacientes con AR presenta concentraciones elevadas de FR en sangre. El FR puede ser negativo al inicio de la enfermedad, y luego volverse positivo en los meses siguientes. Cuando la enfermedad está muy activa, con síntomas, los niveles de factor reumatoide suelen ser altos, mientras que si la enfermedad es asintomática (en remisión), pueden llegar a desaparecer. Asimismo, el 5-10% de las personas sanas tienen FR positivo, incluso un porcentaje más alto si se trata de mayores de 65 años. Por eso su presencia siempre debe valorarse en base a la clínica de cada paciente. Además del valor diagnóstico, el FR tiene valor pronóstico, ya que se asocia a enfermedad más grave, con más extensión del compromiso articular, mayor destrucción y mayor discapacidad. El FR se suele determinar por nefelometría cuantitativa, considerándose en nuestro centro valores inferiores a 14 UI/mL como valores normales.
- Anticuerpos anti péptidos/proteínas cíclicos citrulinados (ACPA): son anticuerpos con alta sensibilidad y especificidad para la AR. La principal utilidad es que tiene valor pronóstico en las fases iniciales de la enfermedad y en aquellos pacientes que presentan un FR negativo. Los ACPA tienen una sensibilidad para el diagnóstico de la AR superior al del FR, y mayor especificidad (95%). Tienen valor predictivo, su aparición puede preceder en años a la enfermedad y se relaciona con un mal pronóstico evolutivo (7). Además, sólo aparecen en el 1-3% de las personas sanas. De acuerdo con el American College of Rheumatology, los ACPA pueden detectarse en el 50-60% de los pacientes con AR reciente (de 3 a 6 meses después del inicio de los síntomas).

Para el seguimiento, es necesario realizar una evaluación articular, pruebas de laboratorio y una evaluación de los resultados reportados por el paciente, como la valoración global de la enfermedad (VGP) y la capacidad funcional. Los índices compuestos que incluyen recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas son la mejor medida para evaluar la actividad de la enfermedad en la práctica clínica y en investigación.

Existen varios índices de actividad validados como Clinical Disease Activity Index (CDAI), Disease Activity Score en 28 articulaciones (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI) (12, 13) y, recientemente, Hospital de La Princesa Index (HUPI) (14-16).

El índice más establecido en nuestra práctica clínica es DAS28, que mide el grado de actividad inflamatoria, sintetizando la información del número de articulaciones dolorosas y tumefac-

tas, de la evaluación global de la enfermedad por el paciente y el valor de reactivos de fase aguda, dado que existen índices para VSG y para PCR.

Para calcular DAS28 se utiliza la siguiente ecuación (17):

$$\text{DAS 28} = 0.56\sqrt{\text{NAD}} + 0.28\sqrt{\text{NAT}} + 0.70 \ln \text{VSG} + 0.014 \text{VGP}$$

NAD28: número de articulaciones dolorosas basado en un recuento articular de 28 articulaciones. NAT28: número de articulaciones tumefactas basado en un recuento articular de 28 articulaciones. ln: logaritmo neperiano. VSG: velocidad de sedimentación globular. VGP: Valoración global de la enfermedad efectuada por el paciente en una EVA de 0 (muy bien) a 100 (muy mal). Los valores de DAS28 varían entre 0 y 10.

Tabla 02: Puntos de corte del índice DAS28 (Disease Activity Index 28 joints)

Actividad de la enfermedad	DAS28 (0-10,0)	CDAI (0-76,0)	SDAI (0-86,0)
Remisión	< 2,6	≤ 2,8	≤ 3,3
Actividad baja	≥ 2,6 - < 3,2	> 2,8 - 10,0	> 3,3 - ≤ 11,0
Actividad moderada	≥ 3,2 - < 5,1	>10,0 - 22,0	>11,0 - ≤ 26,0
Actividad alta	≥ 5,1	>22,0	>26,0
Respuesta EULAR			
Buenas respuesta	> 1,2		

Disease Activity Score (DAS28): Rango 0-10,0; Clinical Disease Activity Index (CDAI): Rango 0-76,0; Simplified Disease Activity Index (SDAI): Rango 0-86,0.

## Estrategia terapéutica

La artritis activa no controlada provoca daño articular, discapacidad progresiva y disminución de la calidad de vida. La estrategia de tratamiento actual considera iniciar el tratamiento de forma precoz una vez se ha establecido el diagnóstico de AR, basándose en la estrategia “treat-to-target” (T2T) (18-20), que persigue alcanzar la remisión o una baja actividad de la enfermedad lo antes posible. Para ello es necesario medir la actividad con índices compuestos que incluyan recuentos articulares en cada visita y el clínico debe actuar en consecuencia si la meta no se ha alcanzado. La estrategia T2T propone una periodicidad de las visitas de 1-3 meses, cada mes en aquellos pacientes con actividad alta y cada 3 meses una vez que se alcanza el objetivo terapéutico. El punto crítico para la toma de decisiones relacionadas con el tratamiento es a los 3 meses, no encontrar una respuesta menor al tratamiento a los 3 meses hace altamente improbable conseguir el objetivo terapéutico a los 6 meses (21).

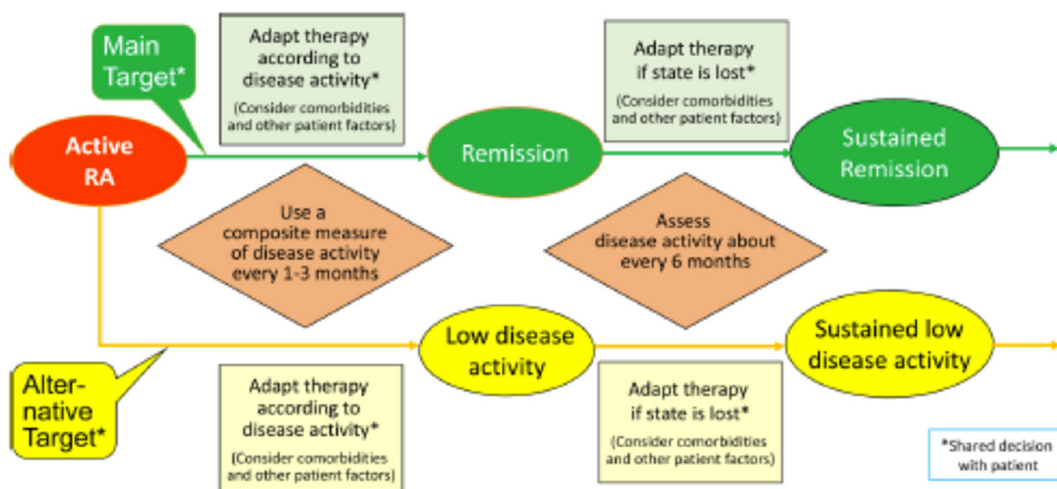


Figura 03: Estrategia treat to target. Extraído de Smolen et al (18)

## Criterios de respuesta

La evaluación de la actividad de la enfermedad se basa en la valoración del estado funcional y valoración del médico y del propio paciente, la evaluación de las manifestaciones extraarticulares de forma conjunta, el análisis de pruebas de laboratorio y el estudio radiológico. Estos factores se utilizan para valorar inicialmente la actividad de la enfermedad y monitorizar la respuesta al tratamiento.

Se identifican cuatro factores de mal pronóstico de la enfermedad, que son la limitación funcional, la existencia de manifestaciones sistémicas, presencia de autoanticuerpos FR y/o ACPA y la presencia de erosiones óseas documentadas radiológicamente (22).

Los criterios de respuesta al tratamiento aplicados a pacientes individuales deben tener en cuenta el cambio en la actividad de la enfermedad y su grado de actividad actual. El clínico debe evaluar la respuesta al tratamiento clasificándola como satisfactoria (remisión completa de la enfermedad o suficiente, aunque no sea completa) o no satisfactoria (ausencia completa o casi completa de mejoría).

Según los criterios de respuesta ACR, el menor valor considerado como punto de corte clínicamente relevante es ACR20, que considera una mejoría igual o superior al 20% en el recuento de articulaciones dolorosas y en el recuento de articulaciones tumefactas. También considera una mejoría igual o superior al 20% en al menos 3 de los siguientes parámetros: VSG o PCR, valoración global de la actividad de la enfermedad por el médico (VGM), valoración global de la actividad de la enfermedad por el paciente (VGP), valoración del grado de dolor del paciente (EVA) y la discapacidad física. Algunos autores han propuesto elevar este requisito al 50% (ACR50) ó 70% (ACR70).

Los criterios de respuesta de EULAR tienen en cuenta tanto el grado de mejoría como la situa-

ción actual del paciente y han mostrado una validez comparable a los criterios de respuesta de ACR en los ensayos clínicos de pacientes con AR. Se considera una buena respuesta una disminución del DAS28 previo  $>1,2$ .

El objetivo terapéutico considera fundamental alcanzar la remisión de signos y síntomas de la enfermedad (23), o alternativa una baja actividad en aquellos pacientes que no alcancen la remisión (24).

## Tratamiento

El manejo de la AR se basa en el uso de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) que reducen la sinovitis, la actividad inflamatoria sistémica y la progresión del daño articular.

Tras la aprobación de los primeros anti-TNF en los años 2000, la depleción de linfocitos B con RTX fue la segunda estrategia de terapia biológica aprobada para el tratamiento de la AR. RTX está indicado, en combinación con MTX, en adultos con artritis reumatoide activa moderada-grave, que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAMEsc, incluyendo uno o más tratamientos con anti-TNF. La dosis recomendada son 2 perfusiones de 1.000 mg de RTX, el día 1 y 15, por vía intravenosa durante 4 horas, en caso de actividad continuada está recomendado reevaluar en la semana 24 y repetir el tratamiento si persistía actividad residual (25).

El arsenal terapéutico de la AR actualmente son de 3 tipos o familias de fármacos: Fármacos de acción lenta moduladores de la enfermedad sintéticos convencionales (FAMEsc) como metotrexato (MTX), sulfasalazina (SSZ), leflunomida (LEF) e Hidroxicloroquina (HCQ); FAME biológicos (FAMEb) que incluyen a 5 agentes antagonistas del TNF, un bloqueante de la coestimulación del linfocito T, un agente deplecionante de linfocitos B y antagonistas del receptor de IL-6 y, por último, FAME “sintéticos dirigidos” (FAMEsd o targeted), pequeñas moléculas capaces de atravesar la membrana citoplasmática e inhibir de forma bastante específica diferentes vías de señalización, principalmente la vía “Janus kinase-Signal Transducer & Activator of Transcription” (JAK-STAT) (26).

Los mecanismos de acción de los fármacos biológicos y sintéticos dirigidos se representan en la figura 04.

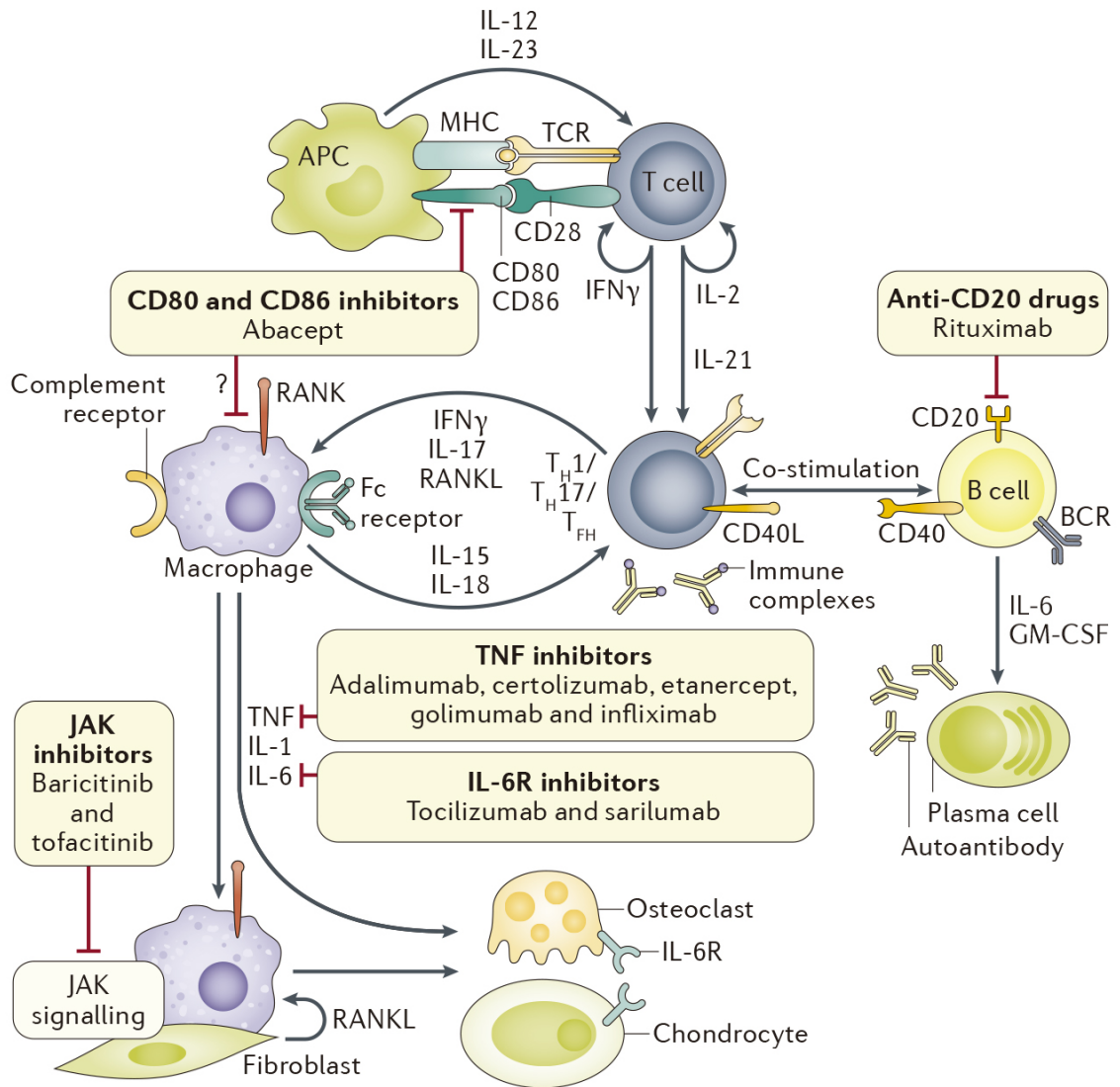


Figura 04: Mecanismos de acción de fármacos modificadores de la enfermedad biológicos para la artritis reumatoide. Extraído de Smolen et al (6).

Existen guías clínicas y documentos de consenso de recomendaciones para el manejo de pacientes con AR, las más relevantes son las recomendaciones EULAR (13, 24), la guía ACR (22), la guía de práctica clínica nacional GUIPCAR (2) y la actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología (SER) (27). En la figura 05 se expone el algoritmo del Documento Consenso con las recomendaciones vigentes durante el periodo del estudio RITAR.

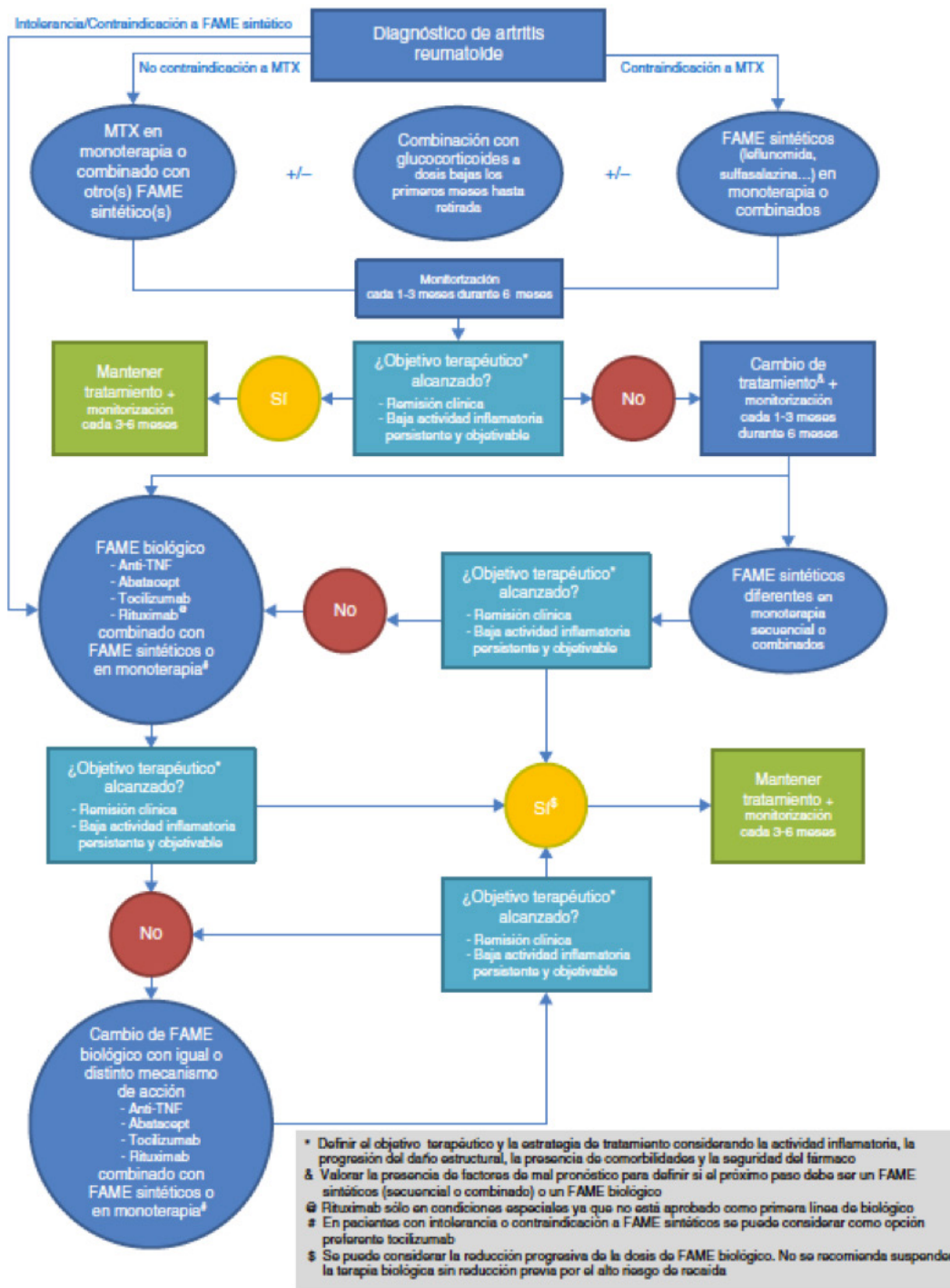


Figura 05: Algoritmo de tratamiento de la artritis reumatoide.

Extraído de Sanmartí et al (25)

En los anti-TNF y rituximab se recomienda el uso asociado a un FAME. En caso de contraindicación o intolerancia a todos los FAME, la opción preferente sería un inhibidor del receptor de IL-6 como Tocilizumab.

## Terapia de depleción de células B con anticuerpos monoclonales anti-CD20

En humanos, todas las células B se originan de precursores comunes en la médula ósea (MO). Dependiendo de su estado de maduración, activación y diferenciación, los linfocitos B pueden localizarse en la MO, sangre periférica y tejidos linfoides secundarios. Se distinguen en base a la expresión de los marcadores de superficie que son marcadores de diferenciación (CD: clusters of differentiation) e isotipos de Ig de superficie. La Ig de superficie se asocia a otras moléculas, principalmente CD19 y CD21, formando el receptor del linfocito B.

Los precursores del linfocito B se encuentran en la MO y, después del proceso de selección continúan su maduración hacia células transicionales, naïve maduras, células de memoria y plasmoblastos en sangre periférica, figura 06. Los plasmoblastos son células secretoras de Ac recientemente diferenciadas, habitualmente de vida media corta, pero pueden recircular y alojarse en tejidos linfoides secundarios o MO, donde pueden diferenciarse en células plasmáticas maduras, que no suelen estar presentes en sangre periférica (28).

RTX es un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano, que se une específicamente a la molécula CD20 que expresa en la superficie de las células B humanas. Se desarrolló inicialmente para el tratamiento del linfoma no Hodgkin de células B, aprobado en 1997. En 2006 se aprobó para el tratamiento de la AR moderada grave, en combinación con metotrexato (MTX) para pacientes que han fracasado a un anti-TNF; en 2014 se autorizó para el tratamiento de la granulomatosis con poliangiítis grave (granulomatosis de Wegener) y poliangiítis microscópica (25). En los últimos años se ha generado suficiente evidencia científica para poder utilizar RTX como primer tratamiento biológico en pacientes con artritis reumatoide que no pueden recibir anti-TNF (29, 30). Además se dispone de los datos sobre la eficacia y seguridad a largo plazo de las fases de extensión de los ensayos iniciales (31-35) y documentos consenso de las recomendaciones de uso de RTX en AR (36, 37).

RTX depleciona las células B mediante varios mecanismos, como citotoxicidad dependiente de complemento, citotoxicidad celular dependiente del Ac y fagocitosis, activación de la señalización intracelular y apoptosis. Por tanto, RTX producirá una extensa depleción de células B en sangre periférica y otros tejidos, pero no depleciona las células que no expresan CD20. La depleción ocurre a las 2-4 semanas postadministración de RTX, que se mantiene indetectable o baja durante 6-12 meses. Los precursores tempranos y las células plasmáticas de vida media larga sobreviven y continúan la producción de Ig, pero los plasmoblastos de vida media corta no se reemplazarán, pues sus precursores están deplecionados (28).

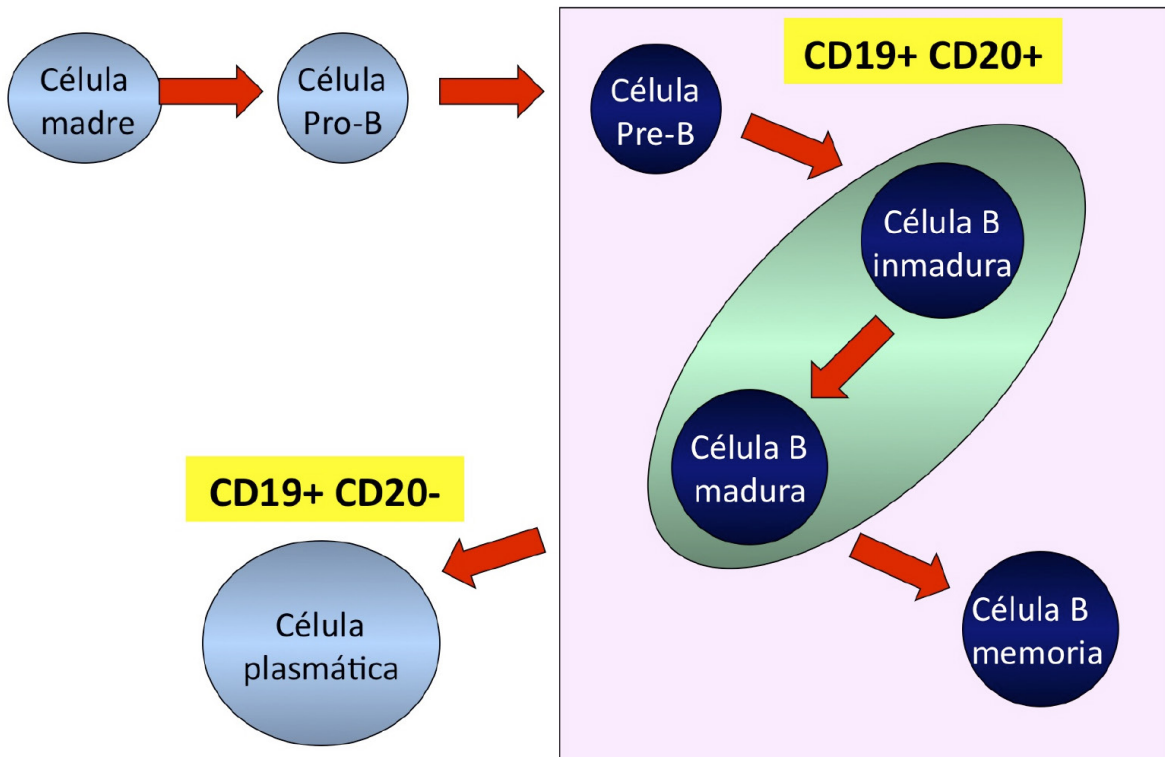


Figura 06: Células B según expresión CD20+.

RTX depleciona las células B CD20+, esto es, células pre-B, células B inmaduras, maduras y memoria, pero no afecta a las células madre, células pro-B o células plasmáticas que son CD20-. Extraído de Becerra Fernández (28).

Los efectos beneficiosos de la depleción de células B tienen probablemente relación con su mayor influencia sobre las células plasmáticas autorreactivas que a la inmunidad humoral protectora, ya que los niveles de Ig protectoras suelen preservarse (38). Una vez que RTX está presente en plasma, interfiere con la medición del CD20 de los linfocitos B por citometría de flujo. Por ello, para confirmar la depleción de células B se requiere otro marcador del linfocito B. CD19 es un marcador de superficie también presente en las células B, que se utiliza para el análisis del linfocito B tras el tratamiento con RTX (39).

Tras el tratamiento, la repoblación periférica de linfocitos B normalmente empieza a los 6-9 meses después del tratamiento con RTX. RTX no es un tratamiento curativo y precisa de ciclos repetidos del fármaco, no existiendo en la actualidad una dosis y frecuencia de retratamiento bien establecida. Según Leandro et al, dos tercios de los pacientes inician con los síntomas de recaída cuando las células B empiezan a repoblar, lo que se denomina respuesta concordante. Un tercio de los pacientes inicia la repoblación pero no se inician los síntomas de la AR hasta un tiempo posterior variable, que depende de características individuales del paciente (40). Además, los pacientes tienden a seguir el mismo patrón de recaída después de ciclos sucesivos (41) por lo que la medición de esos parámetros es determinante para tratar a los pacientes de forma preventiva y evitar recaídas posteriores.

Los pacientes con FR+, ACPA + y concentraciones elevadas de IgG responden mejor a la terapia con RTX, dado que estos son marcadores de un subtipo de enfermedad con un papel predominante del linfocito B. Los niveles de FR y ACPA se asocian con una mejora modesta en la respuesta clínica con RTX (7, 42).

La repoblación de células B se inicia principalmente con linfocitos B naïve, reapareciendo primero los linfocitos B naïve transicionales, que se convierten rápidamente en linfocitos B maduros (40). Sin embargo, el pool de linfocitos B memoria permanece muy reducido durante más de 2 años tras un solo ciclo de RTX, con una recuperación muy lenta. Después del segundo ciclo de RTX, la repoblación periférica de linfocitos B sigue un patrón similar (43, 44). La repoblación con un número elevado de linfocitos B memoria y plasmoblastos se asocia con una recaída más precoz (40, 45).

Tras la depleción de linfocitos B, el tiempo hasta la repoblación periférica de linfocitos B depende de la extensión de la depleción, del aclaramiento del fármaco, y de la capacidad de la MO de regenerar linfocitos B. Las recaídas clínicas después de un único ciclo de RTX se producen a veces por depleción incompleta en los tejidos linfoides secundarios, donde las células B memoria autorreactivas o las células plasmáticas de vida media larga pueden sobrevivir, o bien por células T memoria autorreactivas que favorecerían la autoinmunidad mediada por la célula B. Otros pacientes sin embargo precisan que se generen nuevos clones de células B, que son precursores de células plasmáticas productoras de autoanticuerpos (44).

Las opciones de retratamiento con RTX en AR incluyen su administración en los primeros síntomas de la recaída de la enfermedad o cada 6 meses en pauta fija. El retratamiento a pauta fija tiene el riesgo de sobretratar a algunos pacientes que no lo necesitan (36). Sin embargo, si la enfermedad está activa a las 24 semanas, se recomienda retratar, los pacientes pueden mejorar la respuesta con un segundo ciclo de tratamiento (35). En los pacientes que obtienen una buena respuesta tras el primer ciclo y alcanzan la remisión o la actividad baja de la enfermedad, se recomienda esperar y retratar ante los primeros síntomas de la recaída. Normalmente, cuando se conoce la duración de la respuesta a los ciclos previos de cada paciente se recomienda ofrecer el retratamiento con RTX para prevenir la recaída.

En los pacientes respondedores la evidencia apoya buena efectividad y seguridad en ciclos sucesivos a dosis estándar o a dosis reducidas. Los pacientes no respondedores al primer ciclo de RTX se podrían beneficiar tras el segundo ciclo de RTX a los 6 meses, especialmente si son seropositivos y no tienen otras alternativas preferentes (46). La razón por la que algunos pacientes se pueden beneficiar no es conocida.

En los pacientes que toleran el tratamiento la duración es a largo plazo. Algunos pacientes que han respondido bien a los primeros ciclos pueden tolerar un aumento en el intervalo de retratamiento mayor.

Para la monitorización de RTX debe realizarse el mismo abordaje que para otros pacientes con AR como evaluar las pruebas de laboratorio: reactantes de fase aguda (PCR y VSG), perfil hepático, función renal. Específicamente con RTX es necesario prestar particular atención a síntomas y signos de infecciones o reactivación viral de VHB (47), niveles de Ig totales séricas y los recuentos de la serie blanca, especialmente el recuento absoluto de neutrófilos.

Las reacciones adversas que pueden suponer discontinuación del tratamiento son presencia de infecciones graves o recurrentes, hipogammaglobulinemia inferior a 5 g/l y desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que es una reacción muy rara. Las reacciones relacionadas con la perfusión son las reacciones adversas más frecuentes, ocurren en un 20-30% de pacientes a los 30-120 minutos desde el inicio de la infusión. Los síntomas son cefalea, disnea, sudoración, hipotensión, rash cutáneo, prurito, fiebre y angioedema. Para prevenirlas se utiliza de forma rutinaria premedicación con antipiréticos, antihistamínicos y/o corticoides. En el Hospital de la Princesa se utiliza por protocolo paracetamol, dexclorfeniramina y metilprednisolona.

Otros efectos adversos son el desarrollo de anticuerpos antiquméricos (HACA), cuya relevancia clínica no está bien establecida con RTX. También está descrito el desarrollo de neutropenia tardía, de aparición varios meses más tarde de la administración y que se asocia con un aumento del riesgo de infecciones.

## Optimización de RTX

En 2014 se publicó el Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología (SER) y la de Farmacia Hospitalaria (SEFH) de recomendaciones para la optimización de biológicos en pacientes con artritis reumatoide espondilitis anquilosante y artritis psoriásica (48) para establecer los criterios minimizar la variabilidad interprofesional, promoviendo la dosis mínima efectiva para cada paciente, limitando así la aparición de efectos adversos y promoviendo un ahorro económico.

La optimización de RTX es marcadamente diferente a la de otros fármacos biológicos. Se recomienda seleccionar a los pacientes seropositivos, utilizar un esquema de dosis individualizado según la estrategia treat-to-target, basada en el objetivo terapéutico y en la definición de recaída. A pesar de que la dosis estándar de RTX es 2 x 1.000 mg un número de pacientes significativo responden a dosis inferiores de 1 x 1.000 mg por ciclo.

En aras de aumentar el balance riesgo-beneficio, se recomienda optimizar el tratamiento en aquellos pacientes que presentan una mejor respuesta y más duradera (48). Se ha demostrado una eficacia similar en pacientes que recibieron una dosis por ciclo de 1 x 1000 mg frente a 2 x 1.000 mg por ciclo (49, 50), se ha comprobado que la eficacia no depende tanto de la dosis utilizada como de la capacidad de depleción (45). Como se ha comentado en apartados

anteriores, un gran número de ensayos clínicos han explorado la eficacia y seguridad de las reducción de dosis en los pacientes que han alcanzado su objetivo terapéutico con la dosis estándar (49, 50).

A continuación se representa el número de ensayos clínicos desarrollados con RTX en artritis reumatoide, se han notificado un total de 114 ensayos clínicos y en Europa se han realizado más de la mitad. Figura 07.

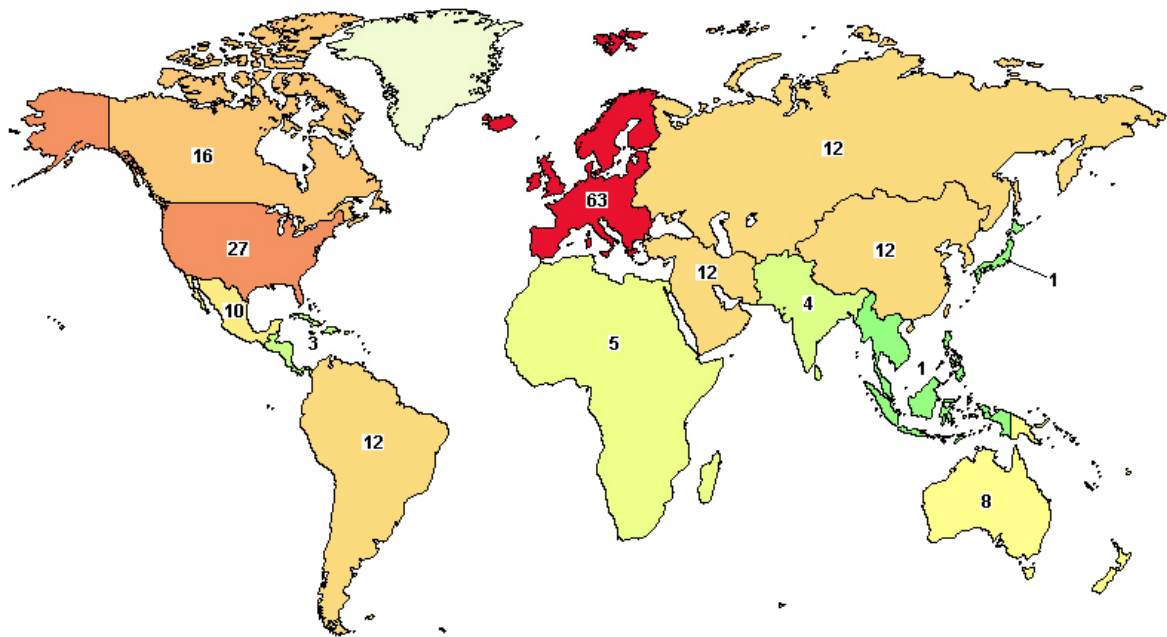


Figura 07: Mapa de ensayos clínicos RTX

Fuente: <https://clinicaltrials.gov>

Desde el 2017 en España están comercializados dos especialidades farmacéuticas biosimilares de RTX.

## Evaluación económica de medicamentos

La evaluación económica (EE) de medicamentos se engloba dentro de la disciplina más amplia de evaluación de tecnologías sanitarias (51, 52). Con la evaluación económica se pretende comparar varias alternativas en términos de costes y efectos sobre la salud y describir la eficiencia de las alternativas. La EE tiene una finalidad eminentemente práctica de apoyo a la toma de decisiones. A continuación, en la tabla 03 se exponen los distintos tipos de evaluaciones económicas en función de si se examinan tanto los costes como los resultados.

Tabla 03: Tipos de análisis de evaluación

Tipo de análisis	Unidad de costes	Unidad de efectos
Análisis de minimización de costes (AMC)	Unidades monetarias	Unidades clínicas (efectos clínicos equivalentes)
Análisis coste-efectividad (ACE)	Unidades monetarias	Unidades clínicas habituales (eventos evitados, respuesta parcial o total al tratamiento, supervivencia libre de progresión, AVG)
Análisis Coste Utilidad (ACU)	Unidades monetarias	Cantidad y calidad de vida (AVAC)
Análisis Coste-beneficio (ACB)	Unidades monetarias	Unidades monetarias

Los costes asociados a un determinado problema de salud se pueden clasificar en directos, indirectos e intangibles. Los costes directos (sanitarios y no sanitarios) se relacionan con la atención sanitaria, mientras que los indirectos derivan principalmente de la pérdida de productividad y otros gastos no relacionados con la atención sanitaria pero sí con la enfermedad. Los costes intangibles se relacionan con aspectos tales como la función física, salud mental y calidad de vida, resultando complicada su medida.

Desde el punto de vista socioeconómico, los costes anuales derivados de la AR en España se han estimado en 2.250 millones de euros (53), un impacto muy relevante.

## La Unidad de Terapias Biológicas

En el año 2012 se creó la Unidad de Terapias Biológicas (UTB) del Hospital Universitario de La Princesa con el objetivo de contribuir al mejor uso de las tratamientos biológicos en nuestro hospital atendiendo a criterios de: rigor científico, seguridad, eficiencia y coste-efectividad (54, 55).

La UTB es una unidad funcional y de gestión formada por un Coordinador y un equipo multidisciplinar compuesto por los principales servicios implicados en el uso y gestión de las terapias biológicas en el hospital: Reumatología, Dermatología, Digestivo, Neurología, Farmacia y Documentación con dependencia directa de la Dirección Médica (56).

Los objetivos de la UTB son:

1. Actualizar los protocolos de uso de tratamientos biológicos en las diferentes especia-

lidades.

2. Analizar el patrón de uso de biológicos.
3. Conocer el “coste real” de cada fármaco.
4. Optimizar el uso de biológicos desde el punto de vista de coste-efectividad.
5. Definir indicadores de uso de terapias biológicas y objetivos de calidad.
6. Establecer un marco fluido de intercambio de experiencias y proyectos comunes entre diferentes especialistas implicados en el uso de biológicos.

En este contexto, el Servicio de Farmacia y el Servicio de Reumatología plantearon un proyecto conjunto para rediseñar el proceso de utilización de medicamentos biológicos en el Hospital de Día de Reumatología o Unidad de Medicina Ambulatoria (UMA). El papel del farmacéutico fue fundamental para la puesta en funcionamiento de esta unidad. La intervención que realicé consistió en implantar un sistema de prescripción electrónica (Módulo de Gestión a Pacientes Ambulantes, Farmatools®, Dominion Digital) y centralizar la elaboración de medicamentos biológicos en la unidad de mezclas intravenosas del Servicio de Farmacia (57). Esta intervención interdisciplinar implicó a todos los profesionales que participaban en el proceso del medicamento: médicos, farmacéuticos, personal de enfermería y celadores. Ligado al cambio en el proceso, reforcé la importancia de la recogida del peso antes de cada administración y su registro en el módulo de prescripción. El reumatólogo realiza una valoración clínica, optimizando la prescripción según la situación clínica del paciente y el peso, antes de la validación médica electrónica. Posteriormente, el farmacéutico revisa la posología y los parámetros de seguridad del fármaco y del paciente-validación farmacéutica- y emite las instrucciones para elaboración. La mezcla se realiza en una sala de preparación estéril del Servicio de Farmacia, en una zona de trabajo estéril proporcionado por una cabina de seguridad biológica (CSB), que protege al producto de contaminación ambiental, reduciendo el riesgo de contaminación microbiológica a niveles muy bajos (58), y al operador. Desde la Unidad de Mezclas del Servicio de Farmacia se acondicionaba como preparación lista para administrar. Se coordinó la distribución de las mezclas de Farmacia a la UMA. Para cerrar el proceso, el personal de enfermería de la UMA realiza la administración y, posteriormente, el registro electrónico de la administración y las incidencias, si existieran como queda representado en la figura 08.

La justificación de la intervención del farmacéutico fue mejorar la eficiencia del proceso en un grupo de medicamentos estratégico en nuestro centro por su alto impacto económico. Por un lado, la agrupación de pacientes con un mismo tratamiento en el mismo día permite aprovechar las fracciones sobrantes del vial. Por otro lado, la elaboración de mezclas IV en ambiente controlado permite reutilizar la fracción de medicamento sobrante de forma segura, ambas

estrategias permiten mejorar el rendimiento de la medicación (59). Adicionalmente se estableció que en los casos que fuera necesario manipular una mezcla debía realizarse en condiciones asépticas, lo que nos permitiría recuperar y valorar la reutilización de mezclas no administradas por un farmacéutico.

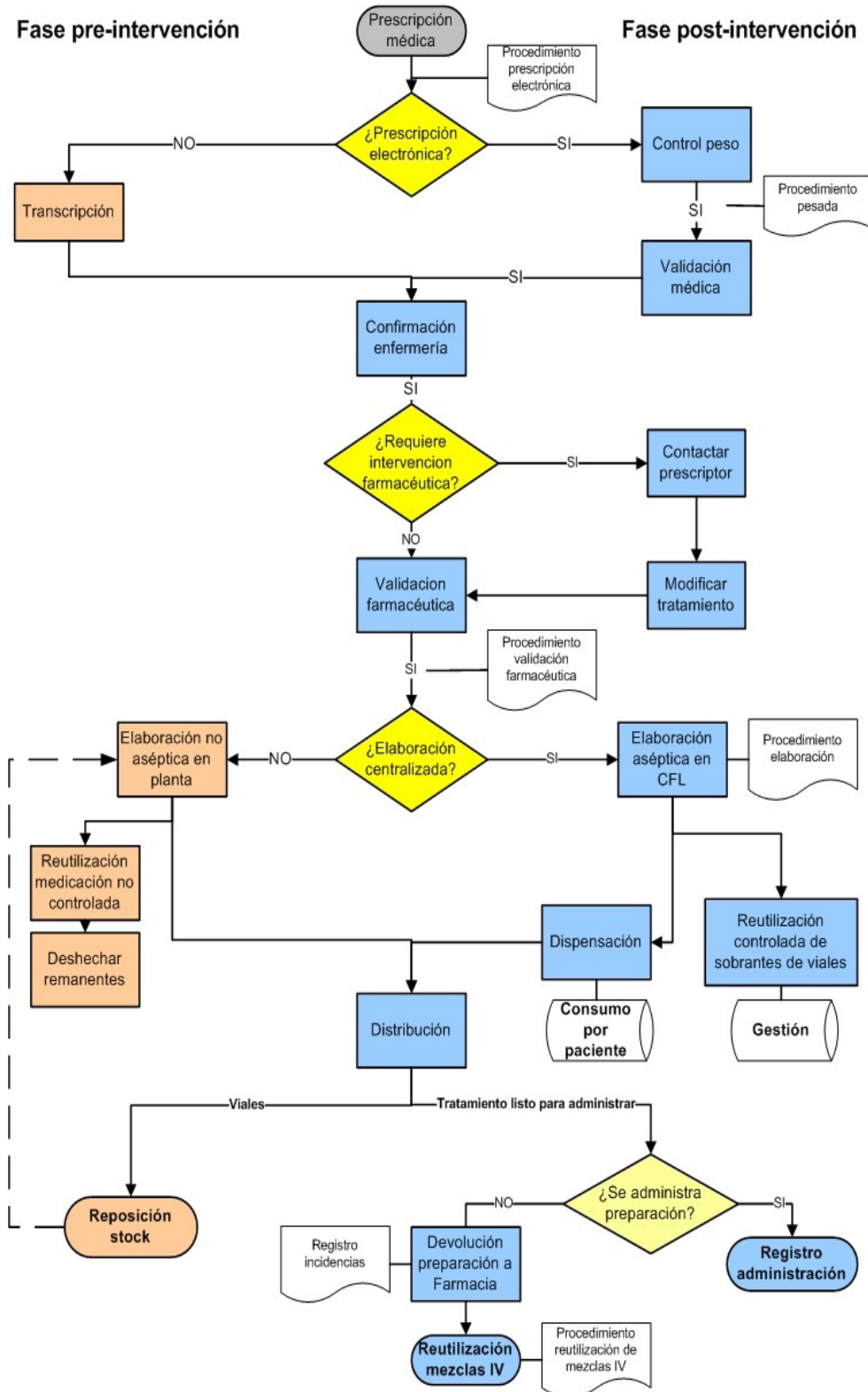


Figura 08: Diagrama de flujo del proceso de utilización de medicamentos en la Unidad de Medicina Ambulatoria.

En tratamientos biológicos de administración intravenosa, el personal de enfermería del Servicio de Farmacia prepara la medicación según los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) de preparación de cada fármaco biológico en particular. Se han documentado problemas con la preparación de mezclas en planta entre los que se encuentran: roturas de la técnica aséptica, errores de cálculo y preparación e interrupciones durante la preparación de la mezcla. Estas últimas ocurren con una frecuencia ocho veces superior en la planta que en el servicio de farmacia (55).

En la actualidad, según los últimos datos de SIAE se realizan 210 mezclas IV de tratamientos biológicos al mes.

### **Figura del Farmacéutico como consultor de artropatías**

Según Ramírez Herráiz, el farmacéutico adquiere un papel relevante en la eficiencia y seguridad de estos fármacos mediante la información y seguimiento farmacoterapéutico al paciente (55). Este seguimiento queda reflejado de manera implícita en la Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios (60) y el RD Legislativo 1/2015 (61), donde se expone que el trabajo de los farmacéuticos y otros profesionales sanitarios que realizan atención farmacéutica es esencial para el acercamiento de los medicamentos a los pacientes, ofreciendo consejo sanitario, coordinación con los médicos y seguimiento en la farmacoterapia para mejorar la efectividad y seguridad de los medicamentos en los pacientes. A su vez, la Ley 44/2003 de Ordenación de las Profesiones Sanitarias (62) establece que corresponde a los farmacéuticos la producción, conservación y dispensación de los medicamentos así como al proceso farmacoterapéutico y vigilancia de la salud pública.

Las principales funciones que realiza el farmacéutico como consultor de terapias biológicas (55):

1. Protocolización, junto con el médico, de los fármacos biológicos utilizados, dentro de un equipo multidisciplinar.
2. Validación de la prescripción de tratamientos biológicos para garantizar la correcta dosificación así como el cumplimiento de los protocolos del hospital.
3. Dispensación segura y eficiente de medicamentos biológicos.
4. Establecer un marco de intercambio de experiencias y proyectos comunes entre diferentes especialistas implicados en el uso de fármacos biológicos: discusión de datos clínicos y realización de estudios conjuntos (artículos científicos, presentaciones a congresos).
5. Gestión de los medicamentos biológicos.

6. Control del gasto farmacéutico, asegurando el cumplimiento de los indicadores farmacoterapéuticos establecidos por la Subdirección General de Farmacia y de Productos Sanitarios del SERMAS.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo principal**

- Analizar el perfil de utilización de RTX en pacientes con AR en la práctica clínica real del Hospital Universitario de la Princesa.

### **Objetivos específicos**

- Definir las características demográficas, clínicas y relacionadas con el tratamiento de los pacientes con AR en tratamiento con RTX.
- Analizar los factores que influyen en el uso de los diferentes esquemas de RTX y en la duración de la respuesta en la práctica clínica real.
- Determinar la persistencia a largo plazo del tratamiento con RTX, los factores que influyen sobre ella y los motivos de discontinuación.
- Evaluar la eficiencia comparada de 3 esquemas de RTX utilizados en la práctica clínica.



## **METODOLOGÍA**

### **Diseño del estudio**

El estudio RITuximab en Artritis Reumatoide (RITAR) es un estudio observacional retrospectivo, unicéntrico y abierto que describe los patrones de utilización de rituximab en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide.

En ningún caso el investigador ha interferido en la decisión sobre el cuidado o tratamiento médico más adecuado para el paciente. Se trata de un estudio no intervencionista, por lo que los pacientes analizados recibieron tratamiento y/o cuidado médico para su enfermedad de acuerdo con el criterio clínico del reumatólogo responsable a lo largo de diferentes momentos del periodo de estudio. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta estuvo determinada por la práctica clínica habitual y/o asistencial en cada momento.

### **Ámbito de estudio**

#### **Ámbito espacial**

Servicio de Reumatología y de Farmacia del Hospital Universitario de La Princesa, un hospital mediano de gestión pública de tercer nivel de Madrid (España) que cuenta con 350 camas de hospitalización.

#### **Ámbito temporal**

El periodo de estudio total fue de 12 años, el periodo de inclusión de pacientes fue de noviembre de 2003 hasta diciembre de 2014 y un periodo de seguimiento hasta diciembre de 2015.

## **Población de estudio**

### **Población diana**

Pacientes diagnosticados de AR según criterios de la American College of Rheumatology (ACR) de 1987 en tratamiento con rituximab por su afectación articular.

### **Inclusión de pacientes y método de muestreo**

La inclusión de pacientes se realizó a través del Módulo de Gestión de Pacientes Ambulantes de Farmatools (Dominion Digital®) y de la base de datos de elaboración de mezclas intravenosas del Servicio de Farmacia del Hospital de La Princesa. Se revisaron las historias clínicas electrónicas de todos los pacientes y se incluyeron en el estudio únicamente los pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Los pacientes fueron identificados mediante un código para mantener la protección de datos.

No se realizó ningún método de muestreo para seleccionar la población, todos los pacientes que cumplían criterios fueron incluidos en el estudio.

### **Justificación del tamaño muestral**

El tamaño muestral fue la cohorte de pacientes tratados con RTX que cumplieron los criterios de inclusión durante el periodo de estudio. En caso de que un mismo paciente hubiera sido tratado con RTX en dos periodos diferentes se consideró sólo el primer episodio.

## **Criterios de inclusión**

Pacientes con edad superior o igual a 18 años que recibieron al menos una administración de RTX para el tratamiento de manifestaciones articulares de AR por el Servicio de Reumatología y que, cumpliendo los criterios anteriores, disponían de datos de seguimiento.

### **Criterios de exclusión**

Pacientes menores de 18 años, con diagnóstico distinto de AR o historia de otra enfermedad autoinmune; aquellos con seguimiento por un servicio clínico diferente al Servicio de Reumatología; pacientes en tratamiento con RTX para el tratamiento de manifestaciones extraarticulares o sistémicas. Los ciclos de RTX en el seno de un protocolo de ensayo clínico fueron excluidos del análisis de utilización de RTX en la práctica clínica.

## Fuentes de información

La recogida de datos fue retrospectiva desde junio 2015 hasta junio de 2017 y se realizó en el registro de pacientes en tratamiento con RTX del Servicio de Reumatología.

Las fuentes de información clínica original fueron la historia clínica en soporte digitalizado o electrónico a partir del sistema de información clínica Hygeia® del Hospital Universitario La Princesa, Figura 09.



Figura 09. Web de acceso al sistema de información clínica Hygeia®.

Extraído de Ramírez Herráiz (55).

La información relativa al tratamiento fueron los registros farmacoterapéuticos del Módulo de Gestión de Pacientes Ambulantes de Farmatools (Dominion Digital®), mostrado en la Figura 10, y otros registros internos como la base de datos de elaboración de mezclas intravenosas del Servicio de Farmacia del Hospital de La Princesa.

Orden Médica del Paciente															
											Fecha de trabajo: 15/06/2019				
PSEBENA PRUBENA, PRUBENA (9999999) Programa: UMA-ARTROS REUMATOIDE Unidad: Camac Paciente: UMA-414 Diagnóstico: ARTRITIS REUMATOIDE Próx. Consulta: 12/09/2012 Tratamiento: Etanercept Pesa: 103,00 Kg Estatura: 1,60 m S.Corp.: 2,041 m² Edad:															
Prescripción															
A	P	T	Producto	Vía	Dosis	U Medida	Secuencia	Calendario	%Dose	Ciclo	Día	Próx. Fecha	Últ. Fecha	Estado	Protocolo
			MABTHERA (RTUXIMAB) 1 G	INTRAVENOS	1 Mezcla			1 Ciclo de 15 días (1,15)	100,00%	1		15/06/2019		Nuevo	MABTHERA 1 G (RTUXIMAB) MABTHERA Infusión: 3
			SOLUCION CLORURO												
			PREMEDICACION	INTRAVENOS	1 Mezcla			1 Ciclo de 15 días (1,15)	100,00%	1		15/06/2019		Nuevo	MABTHERA 1 G (RTUXIMAB) Administr
			METILPREDNISOLONA VIAL 100 MILIGRAMO												
			DILOXOFENBRAINENASOLIDA 3 MILIGRAMO												
			PARACETAMOL VIAL 1 GRAMOS												

Figura 10. Prescripción electrónica en Módulo de Gestión de Pacientes Ambulantes, Farmatools. (Dominion Digital®).

## Variables a estudio

El estudio RITAR tuvo las siguientes partes:

1. Estudio de utilización de RTX. Núcleo fundamental del trabajo en el que se analizó la duración de la respuesta de RTX en pacientes con AR y los factores asociados.
2. Análisis de persistencia de RTX a largo plazo mediante análisis de supervivencia de Kaplan Meier, factores que influyen sobre ella y descripción de los motivos de discontinuación.
3. Evaluación económica de diferentes esquemas de RTX en pacientes con AR en la práctica clínica.

Las variables a estudio fueron las que se detallan a continuación:

- Variables relacionadas con el paciente:
  - Sexo: hombre o mujer. Variable cualitativa nominal dicotómica.
  - Edad al diagnóstico de AR: Tiempo (años) desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de diagnóstico de la enfermedad. Variable cuantitativa continua.
  - Edad al inicio de RTX: Tiempo (años) desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de inicio de RTX. Variable cuantitativa continua.
  - Comorbilidades: Se consideraron accidente cerebrovascular agudo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica, depresión, diabetes mellitus, úlcera gástrica, hipercolesterolemia, hipertensión, neoplasias sólidas o hematológicas y osteoporosis, cada una como una variable cualitativa nominal dicotómica.
  - Número de comorbilidades: Número de comorbilidades previamente descritas. Variable cuantitativa discreta.
- Variables clínicas:
  - Tiempo de evolución de la artritis reumatoide: Tiempo (años) desde fecha de diagnóstico de artritis reumatoide hasta la fecha de inicio de RTX. Variable cuantitativa continua.
  - Complicaciones de la AR: Se consideraron las manifestaciones sistémicas amiloidosis, subluxación atlantoaxial, episcleritis, enfermedad pulmonar intersticial, serositis, Síndrome de Felty, Síndrome de Sjögren y vasculitis reumatoide, cada una como una variable cualitativa nominal dicotómica.
  - Número de complicaciones de la enfermedad: Número de complicaciones previamente descritas. Variable cuantitativa discreta.

- Factor reumatoide (FR): Es una prueba serológica inmunológica que resulta positiva en el 70-80% de los pacientes con AR. Variable cualitativa nominal dicotómica.
- Anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinados (ACPA): Son el resultado de una respuesta autoinmune específica generada contra péptidos citrulinados en la membrana sinovial de los pacientes con AR. Además, se ha observado que preceden a las manifestaciones clínicas y se han correlacionado con un mal pronóstico. La presencia de ACPA se considera factor predictivo de persistencia de la artritis y de aparición de erosiones. Variable cualitativa nominal dicotómica.
- FR y/o ACPA: Seropositivo (al menos uno) o seronegativo (ambos). Variable cualitativa nominal dicotómica.
- Número de articulaciones inflamadas o tumefactas: Número de articulaciones con inflamación detectadas en la exploración de 28 articulaciones, recogido al menos en la visita basal de cada ciclo. Variable cuantitativa discreta.
- Número de articulaciones dolorosas: Número de articulaciones en las que el paciente refiere dolor de un total de 28, recogido al menos en la visita basal de cada ciclo. Variable cuantitativa discreta.
- EVA global del paciente (VGP o valoración global del paciente): Escala visual analógica de valoración del dolor experimentado por el paciente. Variable cuantitativa continua.
- Velocidad de sedimentación globular (VSG): Definida como la velocidad con la que decantan los glóbulos rojos de la sangre en una hora. Recogida al menos en la visita basal de cada ciclo, utilizada en el cálculo del valor DAS28 en AR al aumentar su valor en los procesos inflamatorios. Variable cuantitativa continua.
- Proteína C reactiva (PCR): Proteína plasmática circulante que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda), recogida al menos en la visita basal de cada ciclo. Variable cuantitativa continua.
- DAS28 basal: Puntuación de la escala de actividad de la enfermedad Disease Activity Scale-28 joints calculado según se describe en [www.das-score.nl](http://www.das-score.nl) (17). Recogido al menos al inicio del tratamiento con RTX y en la visita basal de cada ciclo. Variable cuantitativa continua.
- HAQ basal: Capacidad funcional del paciente medida con el test Health Assessment Questionnaire (63) en el momento previo al inicio del tratamiento con RTX. Variable cuantitativa continua.
- Variables relacionadas con el tratamiento:
  - Número de ciclos: Número total de ciclos de RTX recibidos, incluyendo los ciclos de ensayo clínico si tuviera. Variable cuantitativa discreta.

- Dosis por ciclo: cantidad de RTX administrado en cada ciclo, expresado en mg. Variable cuantitativa continua.
- Infusiones: Número de administraciones por cada ciclo de RTX. Variable cuantitativa discreta.
- Línea de tratamiento biológico: orden de tratamiento de cada fármaco biológico. Variable cuantitativa ordinal.
- Pauta de retratamiento: frecuencia de administración de RTX en el tratamiento de mantenimiento, expresada en meses. Se consideró pauta fija cada 6 meses o a demanda cuando la actividad aumentaba. Variable cualitativa nominal dicotómica.
- Duración de la respuesta: tiempo (meses) desde la fecha de la infusión de cada ciclo de RTX hasta el momento de pérdida de objetivo terapéutico o recaída ( $DAS28 > 3,2$ ) registrada en la historia clínica. En los casos en los que no hubo información de la fecha de recaída, se consideró la fecha del siguiente ciclo de RTX administrado. Variable cuantitativa continua.
- FAMEsc concomitante: Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales MTX, LEF, HCQ, SSZ, AZA, CyA en combinación con RTX, cada una como una variable cualitativa nominal dicotómica
- Monoterapia: Tratamiento con RTX sin un FAMEsc asociado. Variable cualitativa nominal dicotómica.
- FAMEsc previos: Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales MTX, LEF, HCQ, SSZ, AZA, CyA y sales de oro utilizados con anterioridad a RTX, cada una como una variable cualitativa nominal dicotómica.
- Número de FAMEsc previos: Número de FAMEsc que recibió el paciente. Variable cuantitativa discreta.
- FAMEb previos: Fármacos biológicos anteriores al inicio de tratamiento con RTX: ABA, ADA, ANA, ETN, IFX, TCZ, CZP y GLM, cada una como una variable cualitativa nominal dicotómica.
- Fecha de discontinuación del tratamiento: Fecha de suspensión del tratamiento o última vista de seguimiento registrada en la historia clínica. Variable cuantitativa continua.
- Motivos de discontinuación: Se consideraron pérdida o falta de efectividad, problemas de seguridad, remisión u otros motivos. Se consideró pérdida o falta de efectividad cuando se describió ausencia de mejoría o mejoría con duración menor a 4 meses tras la administración de RTX en la historia clínica; problemas de seguridad en caso de

reacciones adversas como infecciones graves e hipogammaglobulinemia grave; otros motivos como pérdidas de seguimiento y muerte. Variable cualitativa nominal policotómica.

- Evento: Discontinuación de tratamiento con RTX por falta o pérdida de efectividad, problemas de seguridad o muertes relacionados con RTX. Variable cuantitativa discreta.
- Fecha salida del estudio: Fecha de discontinuación de tratamiento, de la última visita de seguimiento disponible o de fin del periodo de estudio. Variable cuantitativa continua.
- Mediana de persistencia: Tiempo (años) en el que el 50% de los pacientes continuaban en tratamiento con RTX, fue equivalente a la mediana de supervivencia. Variable cuantitativa continua.
- Monoterapia ciclo 1: Tratamiento con RTX sin un FAMEsc asociado en el primer ciclo.
- Ciclos monoterapia: Porcentaje de ciclos en monoterapia del total de ciclos que recibió el paciente. Variable cuantitativa continua.
- Dosis media por ciclo: Cantidad media de RTX en mg entre el número total de ciclos recibidos. Variable cuantitativa continua.
- Dosis anual acumulada: Cantidad media de RTX recibida en mg entre el tiempo de seguimiento en años. Esta variable tuvo en cuenta tanto la dosis por ciclo como la frecuencia de retratamiento. Variable cuantitativa continua.
- Precio unitario: Valor de cada unidad de recurso. Variable cuantitativa continua.
- Recurso: Unidades utilizadas de un bien. Variable cuantitativa discreta.
- Coste anual medio: Coste medio anual de un medicamento, observado en la práctica clínica real valorando el tiempo de tratamiento de cada paciente. Variable cuantitativa continua.
- Ahorro anual por optimización posológica: Diferencia entre el coste del tratamiento según posología estándar y la posología optimizada alternativa. Variable cuantitativa continua.

## Descripción del procedimiento

### Análisis de utilización de rituximab en la práctica clínica

Durante el periodo de estudio las decisiones de tratamiento se tomaron según criterios de práctica clínica habitual.

La variable principal de efectividad fue la duración de la respuesta de cada ciclo de RTX. La duración de la respuesta se calculó sólo en los ciclos con pauta de retratamiento a demanda, no se tuvieron en cuenta el aumento de dosis en los FAMEsc concomitantes a RTX ni la prescripción de glucocorticoides orales. La efectividad del tratamiento con RTX con el índice DAS28 se recogió de forma sistemática antes de iniciar cada ciclo con RTX. Sin embargo, debido al diseño retrospectivo observacional algunos datos requeridos para estimar la actividad por índices objetivos no estuvieron disponibles en las visitas de seguimiento.

Los pacientes tratados con esquema de retratamiento a demanda tuvieron visitas programadas en el mes 3, 6, 8, 10, 12, etc. para detectar una recaída de forma temprana. Algunas de las visitas intermedias de seguimiento se llevaron a cabo por la enfermera especializada en reumatología. Los pacientes también tenían la posibilidad de contactar con la enfermera por teléfono en caso de que detectaran un aumento de actividad o síntomas de recaída, y la enfermera podía programarle una cita extra con el médico responsable.

### Análisis de persistencia a largo plazo del tratamiento con rituximab

En la evaluación de la persistencia se ha valorado el tiempo en meses hasta que se interrumpe el tratamiento. Dado que los pacientes se han ido incorporando durante el periodo de observación, el tiempo de persistencia vendrá condicionado por el tiempo de seguimiento. En este análisis se incluyeron los ciclos administrados como parte de un ensayo clínico ya que, aunque durante el ensayo clínico se siguiera un protocolo preestablecido, se consideró que la persistencia del tratamiento no estuvo afectada de forma relevante y que en caso de falta o pérdida de efectividad o reacciones adversas el tratamiento habría sido suspendido.

En nuestro estudio la observación se inició cuando los pacientes comenzaron el tratamiento con RTX y continuó hasta que discontinuaron el tratamiento o cesó el seguimiento. Cuando el tiempo de seguimiento acabó antes de completar el periodo de observación, que en nuestro caso fue el 31 de diciembre de 2015, se consideró paciente censurado.

Dado que a lo largo del seguimiento algunos pacientes recibieron unos ciclos de RTX en combinación con FAMEsc y otros en monoterapia, para evaluar el efecto de la monoterapia sobre la persistencia se establecieron dos estrategias. Por un lado, se analizó el efecto sobre la persistencia de que el primer ciclo de RTX se administrase en monoterapia. Por otro lado, se analizó la persistencia según el porcentaje del total de ciclos de RTX que había recibido en

monoterapia cada paciente.

De forma similar, como algunos pacientes habían recibido retratamiento fijo cada 6 meses y otros a demanda cuando aumentaba la actividad ( $DAS28 > 3,2$ ), para evaluar el efecto de varios retratamientos sucesivos a pauta fija cada 6 meses se agruparon los pacientes con un primer retratamiento y los que tuvieron 2 o más retratamientos cada 6 meses, y se compararon frente a los que siempre habían recibido tratamiento a demanda.

### Evaluación económica de diferentes esquemas de rituximab en la práctica clínica

Se planteó un análisis de minimización de costes (AMC) que comparó tres esquemas de tratamiento con RTX. El caso base fue el esquema de utilización de RTX en la práctica clínica real (PCRITAR) (64) y se comparó frente al esquema de dosis estándar 2 x 1.000 mg y retratamiento fijo cada 6 meses (DRF6M) - el más utilizado en la práctica clínica en centros de nuestro entorno - y frente al esquema del estudio SMART (Study Of Re-Treatment With Mabthera (Rituximab) In Patients With Rheumatoid Arthritis Who Have Failed On Anti-TNF Alfa Therapy) (65), un estudio multicentrico francés que utilizó una dosis de 2 x 1.000 mg en el ciclo 1, y si buena respuesta EULAR, el tratamiento en ciclos sucesivos fue de 1 x 1.000 mg RTX. Los datos del caso base y comparadores quedan resumidos en la tabla 04.

Tabla 04. Descripción del caso base y los comparadores.

	<b>PCRITAR</b>	<b>DRF6M</b>	<b>ECSMART</b>
<b>Mabthera 500 mg vial Precio notificado (PVL+IVA)</b>	1.187,62 €	1.187,62 €	1.187,62 €
<b>Posología de RTX</b>	1.738 (DE=295) mg/ ciclo retratamiento a demanda	2x1.000 mg RTX, retratamiento fijo	Ciclo 1: 2x1.000 mg RTX, a demanda. Ciclos sucesivos: 1x1.000 mg RTX/a demanda
<b>Duración de la respuesta o frecuencia de retratamiento</b>	10,55 meses	6,00 meses	8,76 meses
<b>Número de retratamientos/año</b>	1,10	2,00	1,20
<b>Duración estudio de referencia</b>	12 años	2 años	2 años

Abreviaturas: PCRITAR: Esquema Práctica Clínica real RITAR; DRF6M: Esquema dosis y retratamiento fijo cada 6 meses; ECSMART: Esquema estudio SMART.

La perspectiva del análisis fue del financiador del Hospital Universitario de la Princesa. Solo se incluyeron los costes directos sanitarios financiados por las autoridades sanitarias.

La evaluación económica se realizó siguiendo la metodología de la “Guía y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario de medicamentos en el ámbito del CatSalut” (51). Esta guía incluye una lista de

verificación para estudios de evaluación económica de medicamentos que se ha utilizado para aumentar la calidad metodológica del estudio y se presenta como Anexo 1. De forma complementaria se siguió la “Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica” (52) del Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización, e Investigación en la Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), ya que es ampliamente utilizada en evaluación de medicamentos en el ámbito hospitalario en nuestro país y presenta un enfoque muy práctico.

La evidencia que apoyaba resultados en salud similares tras el uso de diferentes dosis de RTX fue una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos de RTX que comparó dosis bajas frente a dosis altas de RTX en pacientes adultos con AR, una versión que incluyó evidencia hasta 2012 (49) y una actualización hasta 2014 (50). Los resultados del metaanálisis indicaron que no existían diferencias significativas en las variables principales de eficacia y el tratamiento de RTX con dosis 1 x 1.000 mg (dosis bajas) era no-inferior al tratamiento con ciclos de 2 x 1.000 mg (dosis altas). La actualización apoyó la hipótesis de eficacia similar en diferentes subgrupos y demostró mejoría clínica y del perfil de seguridad del esquema a dosis bajas. En conclusión, dado el coste significativamente menor, un menor riesgo de reacciones infusionales e hipogammaglobulinemia tras dosis repetidas de RTX, los autores proponían la dosis baja de RTX como tratamiento estándar. En base a la falta de diferencias estadísticamente significativas en eficacia y efectividad de dosis altas frente a dosis bajas de RTX en AR se planteó un análisis de minimización de costes como el tipo de evaluación óptimo para analizar las diferencias económicas entre los esquemas de tratamiento, ya que está indicado para comparar opciones terapéuticas que han demostrado un perfil de eficacia, efectividad y seguridad similar en una misma indicación pero se asocian a un consumo de recursos diferente.

En nuestra práctica clínica PCRITAR el 71,37% de los ciclos fueron de 2 x 1.000 mg y el 28,63% de los ciclos 1 x 1.000 mg. La medida de efectividad utilizada en el análisis fue la duración de la respuesta o la frecuencia de retratamiento.

La dosis utilizada en el esquema DRF6M procedió del estudio REFLEX (32), ensayo clínico fase III pivotal que sirvió de base para la autorización de comercialización y elaboración de la ficha técnica (25). En el esquema DRF6M se consideró la frecuencia de retratamiento cada 6 meses, ya que ha sido ampliamente utilizada en otros ensayos clínicos y en la práctica clínica de otros centros de nuestro entorno.

El esquema de RTX ECSMART (65) consistió en un primer ciclo 2 x 1.000 mg de RTX y en aquellos pacientes que presentaron buena respuesta EULAR, la dosis en los ciclos sucesivos fue 1 x 1.000 mg. La variable de eficacia fue el área bajo la curva de DAS28-PCR, variable no validada pero que respondía a la necesidad de integrar resultados de eficacia y tiempo. Otra variable analizada fue el tiempo hasta el retratamiento, resultó una mediana de retratamiento de 9

meses y una media de 1,2 retratamientos/año.

El año base para los costes fue 2015, el último año del periodo de estudio. La valoración económica de los recursos necesarios se realizó en tres etapas: identificación de los recursos y costes unitarios, cuantificación de los recursos consumidos y valoración económica de los mismos.

La identificación de recursos necesarios se realizó fundamentalmente por observación directa del proceso asistencial de la Unidad de Medicina Ambulatoria (UMA), que es el hospital de día médico del Hospital Universitario de La Princesa, y con estudios disponibles de costes de tratamientos biológicos en hospital de día (66, 67). En el caso de los comparadores los recursos fueron extrapolados a partir de nuestra práctica clínica. La cuantificación de recursos asistenciales necesarios en cada uno de los escenarios se representa en la figura 11:

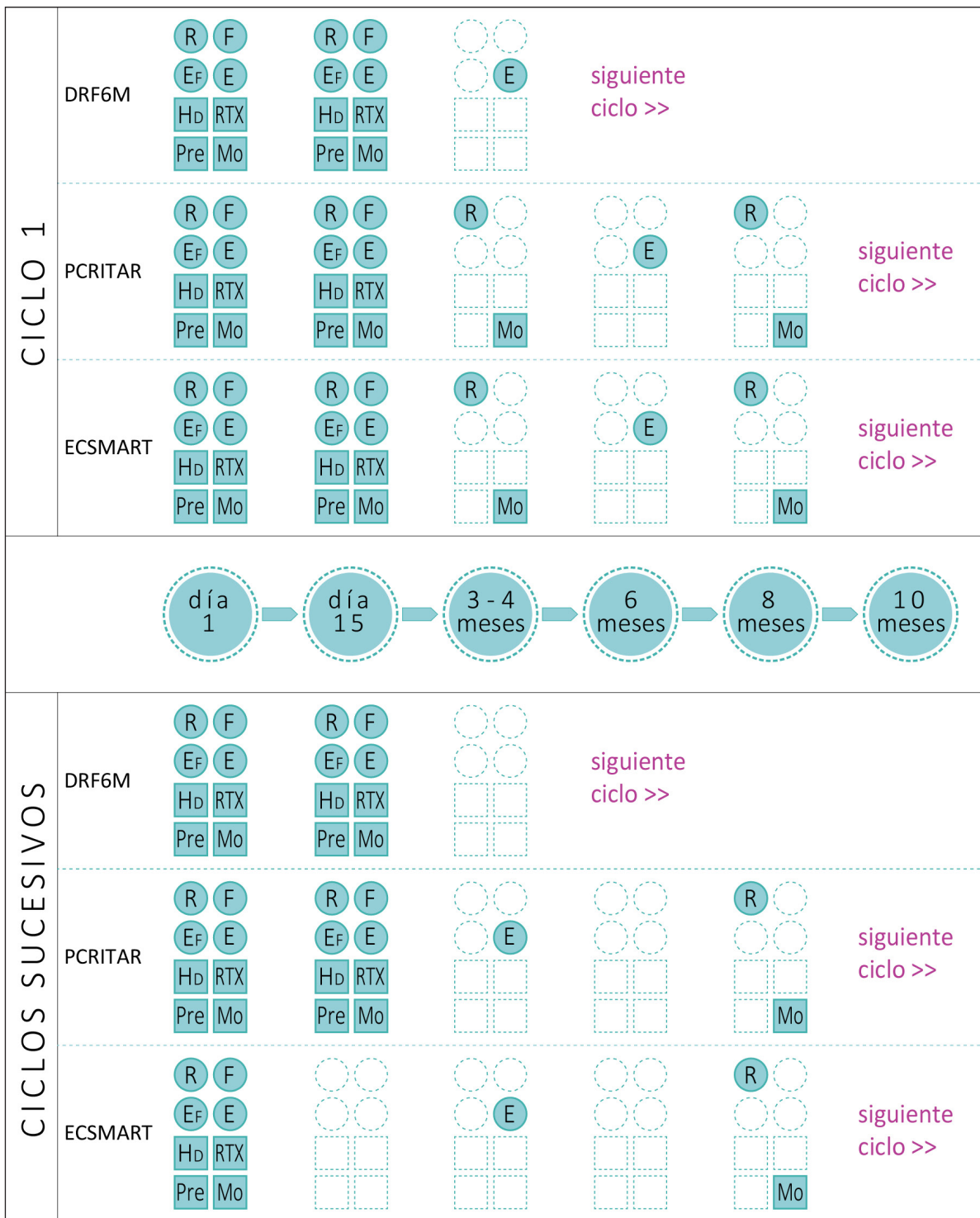


Figura 11. Esquema de recursos asistenciales y de profesionales sanitarios identificados.

R: Reumatólogo; F: Farmacéutico; EF: Enfermera de Farmacia; E: Enfermera asistencial; HD: Hospital de Día; RTX: Rituximab; Pre: Prevención de reacciones adversas; Mo: Pruebas de monitorización.

Respecto a los costes de monitorización de tratamiento, para prevenir toxicidad se consideraron pruebas de laboratorio básicas de bioquímica, hematología y recuento de Ig G. Para asegurar la correcta efectividad se consideró la determinación de Proteína C Reactiva (PCR) y de marcadores de células B CD19+. En los costes para prevenir efectos adversos se inclu-

yeron los medicamentos empleados como premedicación para prevención de las reacciones relacionadas con la infusión: metilprednisolona 125 mg vial, dexclorfeniramina 5 mg ampolla y paracetamol 1 g vial para administración intravenosa y una determinación del estado serológico frente al virus de la hepatitis B, que se realizó solo una vez antes de iniciar el tratamiento con RTX (47).

La identificación unitaria del coste de medicamentos se realizó a partir del precio notificado (PVL) de 2015 según Nomenclátor de Medicamentos y Productos Sanitarios Financiados en el Sistema Nacional de Salud (68) aplicando el descuento del 7,5% según el Real Decreto 8/2010 (69) y el 4% IVA; para la asistencia sanitaria se consultaron los precios públicos de asistencia sanitaria de la Comunidad de Madrid (70), precios públicos de la Comunidad Valenciana (71), precios asistenciales facilitados por Servicio de Contabilidad Analítica (72) y de fungibles por el Departamento de Recursos Materiales del Hospital de La Princesa vigentes en el año 2015. La cuantificación de recursos se realizó por recuentos y mediciones de los recursos consumidos en el proceso asistencial. El planteamiento del análisis fue validado por un panel de expertos compuesto por una farmacéutica y un reumatólogo del hospital con amplia experiencia en el proceso asistencial hospitalario. La valoración económica de los recursos se realizó multiplicando las unidades de recursos consumidos por los costes unitarios.

Tabla 05. Recursos y costes directos sanitarios por ciclo identificados.

Costes directos a considerar	Recurso	PCRITAR	DFR6M	ECSMART	Coste (año 2015) (€)	Unidad de medida	Fuente	Valor económico considerado	Incluir en análisis
Visitas sanitarias	Consulta médica sucesiva	Ciclo 1: 2; sucesivos: 1	1	Ciclo 1: 2; sucesivos: 1	78,00	Visita	Precios públicos (2)	Relevante	Si
	Consulta enfermera	Ciclo 1: 1; sucesivos: 1	0	Ciclo 1: 1; sucesivos: 1	16,90	Visita	Precios públicos (3)	Relevante	Si
Adquisición medicamento	Mabthera 500 mg/50 ml vial	3,42	4	Ciclo 1:4; sucesivos: 2	1.187,82	Envases	PVL notificado + IVA (1)	Relevante	Si
	Cloruro sódico 0.9% 500 ml viaflo	3,42	4	Ciclo 1:4; sucesivos: 2	0,89	Ud.	PVL notificado + IVA (1)	Irrelevante	No
Elaboración tratamiento	Bata resistente a líquidos	1,71	2	Ciclo 1: 2; sucesivos: 1	0,19	Ud.	Coste asistencial (5)	Irrelevante	No
	Guantes nitrilo	1,71	2	Ciclo 1: 2; sucesivos: 1	0,20	Par	Coste asistencial (5)	Irrelevante	No
	Mascarilla	1,71	2	Ciclo 1: 2; sucesivos: 1	0,03	Ud.	Coste asistencial (5)	Irrelevante	No
	Gasas	1,71	2	Ciclo 1: 2; sucesivos: 1	0,32	Ud.	Coste asistencial (5)	Irrelevante	No
	Jeringa 10 ml	1,71	2	Ciclo 1: 2; sucesivos: 1	0,03	Ud.	Coste asistencial (5)	Irrelevante	No
	Jeringa 60 ml	1,71	2	Ciclo 1: 2; sucesivos: 1	0,17	Ud.	Coste asistencial (5)	Irrelevante	No
	Agujas jeringa	1,71	2	Ciclo 1: 2; sucesivos: 1	0,05	Ud.	Coste asistencial (5)	Irrelevante	No

Costes directos a considerar	Recurso	PCRITAR	DFR6M	ECSMART	Coste (año 2015) (€)	Unidad de medida	Fuente	Valor económico considerado	Incluir en análisis
	Bolsa foto-protectora	1,71	2	Ciclo 1: 2; sucesivos: 1	0,28	Ud.	Coste asistencial (5)	Irrelevante	No
	Farmacéutica	1,71	2	Ciclo 1: 2; sucesivos: 1	4,43	12'43''(12)	Salario bruto FEA Farmacia HUP	Relevante	Si
	Enfermera elaboradora S. Farmacia	1,71	2	Ciclo 1: 2; sucesivos: 1	6,89	Preparación	Coste asistencial (4)	Relevante	Si
	Instalaciones (CSB tipo II)	1,71	2	Ciclo 1: 2 sucesivos: 1	0,03	Preparación	Análisis propio	Amortizado	No
<b>Administración</b>	Asistencia hospital de día	1,71	2	Ciclo 1: 2 sucesivos: 1	277,00	Visita	Precios públicos (2)	Relevante	Si
	Dexclorfeniramina 5 mg inyectable	1,71	2	Ciclo 1: 2 sucesivos: 1	0,53	Bolsa	PVL notificado + IVA (1)	Irrelevante	Si
	Metilprednisolona 125 mg inyectable	1,71	2	Ciclo 1: 2 sucesivos: 1	1,34	Vial	PVL notificado + IVA (1)	Irrelevante	Si
	Paracetamol 1 g solución perfusión	1,71	2	Ciclo 1: 2 sucesivos: 1	0,65	Bolsa	PVL notificado + IVA (1)	Irrelevante	Si
	Personal enfermería hospital de día	1,71	2	Ciclo 1: 2 sucesivos: 1	-	Visita	Precios públicos (2)	Incluido precio publico	Si
	Consulta medica sucesiva	1,71	2	Ciclo 1: 2 sucesivos: 1	78,00	Visita	Precios públicos (2)	Relevante	Si
<b>Monitorización</b>	Hemograma	1,50	1	1,5	1,96	Muestra	Coste asistencial (4)	Relevante	Si
	Bioquímica básica	1,50	1	1,5	1,60	Muestra	Coste asistencial (4)	Relevante	Si
	PCR- sangre	1,50	1	1,5	7,32	Muestra	Precios públicos (3)	Relevante	Si
	HBsAg y anticuerpos anti-HBc (serología VHB)	1	1	1	30,00	Muestra	Precios públicos (2)	Relevante	Si
	Recuento Inmunoglobulina G (Ig G)	1,50	1	1,5	8,52	Muestra	Precios públicos (3)	Relevante	Si
	Marcadores células B (CD3+, CD4+, CD19+)	1,50	0	1,5	30,74	Muestra	Precios públicos (3)	Relevante	Si

Fuentes: 1. PVL notificado – 7,5% + 4% IVA según Nomenclátor de Medicamentos y Productos Sanitarios Financiados en el Sistema Nacional de Salud; 2. Precios públicos asistencia sanitaria Comunidad de Madrid BOCM 215 de 10.09.2013; 3. Precios Públicos DOCV 5166 de 30.12.2005 actualizados para 2015; 4. Gestión analítica. GESCOT 2015. 5. Recursos Materiales del Hospital Universitario de La Princesa.

Se analizó un horizonte temporal a largo plazo de hasta 12 años, correspondiente a la duración del estudio RITAR y otro análisis con horizonte temporal a 3 años.

El análisis de minimización de costes con horizonte temporal a largo plazo se realizó a partir de las dosis reales de RTX recibidas por cada paciente en la práctica clínica y se proyectaron los consumos de RTX correspondientes a los esquemas a comparar. Para el esquema DRF6M se estimó el número de administraciones correspondientes al tiempo en seguimiento de cada paciente, contabilizando un ciclo por cada periodo completo de 6 meses a dosis 2 x 1.000 mg por ciclo. Para ECSMART se substituyó la dosis real que recibió el paciente por 2 x 1.000 mg en el ciclo 1 y 1 x 1.000 mg en el resto ciclos asumiendo la frecuencia de retratamiento de cada paciente (considerando 1,10 retratamientos/año en lugar de 1,20). En el análisis con horizonte temporal a 3 años se estimaron las dosis y recursos necesarios de los 3 primeros años en cada alternativa.

En este análisis de minimización de costes no aplica la tasa de descuento para los costes y los beneficios, ya que el año base para los costes fue 2015, el último año del periodo de estudio. Los costes no fueron aplicados a futuro sino de forma retrospectiva. Para el análisis de minimización de costes no se emplearon técnicas de modelización.

Las asunciones generales del análisis fueron:

- Se consideró equivalente la duración de la respuesta y el intervalo de retratamiento.
- La visita del reumatólogo en hospital de día se consideró una visita de seguimiento adicional.
- El coste de la administración de RTX por la enfermera de hospital de día se consideró incluido en el precio público de asistencia sanitaria en el hospital de día médico (73).
- La duración de la perfusión de RTX de 4 horas o superior no tuvo coste incremental sobre el precio público de hospital de día (73).
- No se consideró la optimización de viales de medicamento, ya que en todos los casos la dosis de RTX incluyó el contenido del vial completo.

La variabilidad se refirió a las diferencias en los valores individuales de las variables analizadas o a las posibles diferencias en los valores conocidos de los parámetros incluidos en el análisis, cuyo resultado supuso heterogeneidad en costes y efectos entre grupos de pacientes. La incertidumbre se refiere a situaciones en las que el verdadero valor del parámetro es desconocido (73).

Para comprobar la robustez en situaciones de variabilidad e incertidumbre se realizó un análisis de sensibilidad determinístico univariante y de valores extremos (mejor-peor escenario) considerando diferentes escenarios y que incluyó las siguientes variables y parámetros:

- Variabilidad en la dosis por ciclo: 1 x 1.000 mg frente a 2 x 1.000 mg RTX.

Se consideró el escenario donde todos los ciclos prescritos fueran de 1 x 1.000 mg basado en el estudio IMAGE (71) frente a que todos los ciclos fueran 2 x 1.000 mg RTX.

- Reducción del precio de los medicamentos con RTX por aparición de biosimilares o precio ofertado: -30%.

Los precios ofertados y la entrada de biosimilares en el mercado conllevan una reducción del precio de adquisición de RTX que se estimó del 30%.

- Variabilidad en el coste de la asistencia sanitaria en hospital de día:  $\pm 60\%$ .

Se tomó un intervalo amplio debido a que el coste de administración en hospital de día presentó gran variabilidad, por ejemplo, en el año 2010 la tarifa sanitaria era 110,93 €. También se encontró alta variabilidad en los precios públicos de asistencia en hospital de día en las diferentes comunidades autónomas consultadas.

- Variabilidad en número de pruebas de laboratorio para monitorización del tratamiento: 0-200%.

Se tomaron 2 escenarios, uno que incluyó no realizar pruebas de monitorización y otro que utilizaría el doble de los recursos considerados en el caso base.

- Variabilidad en la existencia de visitas médicas en hospital de día antes de recibir tratamiento: 0-100%.

Se consideró un escenario que no incluía la visita médica del reumatólogo en el hospital de día y frente al caso base que si lo considera.

- Variabilidad visitas de seguimiento de enfermería: 0-200%.

Se planteó el escenario que no incluía las visitas de seguimiento por una enfermera especializada y otro escenario con el doble de visitas de enfermería.

- Variabilidad en el mejor-peor escenario: variación de la dosis y frecuencia de retratamiento.

Se planteó como mejor escenario el esquema con ciclos de 1 x 1.000 mg y retratamiento cada 12 meses frente al peor escenario con ciclos de 2 x 1.000 mg y retratamiento de 6 meses.

## Análisis estadístico

La base de datos tenía información multidimensional, que se organizó por paciente (formato extendido) y por ciclo de RTX (en formato alargado). En el análisis de datos se utilizó una base u otra según el análisis a realizar.

Para el análisis descriptivo se utilizaron la media y la desviación estándar (DE), mediana y rango intercuartílico (RIC), frecuencias absolutas y relativas según la distribución de la variable. Para variables continuas con distribución normal se utilizó el test T-Student, para variables discretas o continuas que no seguían la normalidad, el test de U-Mann-Whitney o el de Kruskal-Wallis, si existían más de 2 categorías. La significación estadística se estimó con el comando *nptrend* de Stata, desarrollado por Cuzick y que es una extensión del test Rank-Sum de Wilcoxon que realiza una prueba no paramétrica de tendencia entre grupos ordenados. Las variables categóricas se analizaron con el test Chi-Cuadrado o el test de Fisher cuando alguna frecuencia esperada era menor de 5.

Dado que el número de ciclos por paciente fue variable, para determinar qué factores estuvieron asociados a la duración de la respuesta se realizó un análisis multivariable utilizando modelos de ajuste de datos repetidos promedio de población a través del comando *xtgee* de Stata, este comando permitió el ajuste del modelo utilizando ecuaciones de estimación generalizada (GEE) anidadas por paciente y ciclo para medidas repetidas. Se incluyeron todas las variables que tuvieron una  $p < 0,15$  en el análisis bivariable. El modelo final se construyó por el método de eliminación progresiva, que permitía evaluar cada variable en presencia de las otras. También se consideró el método de cuasi-verosimilitud basada en el criterio de información del modelo de independencia y el test de Wald.

Además para estimar la duración media de la respuesta de los ciclos de 1 x 1.000 mg y 2 x 1.000 mg, se forzó la variable dosis por ciclo de RTX en el modelo final, y luego la media ajustada  $\pm$  el error estándar se estimó por el comando *margins* de postestimación de *xtgee*.

La persistencia de RTX fue calculada por análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier. Se clasificó como evento el caso que suspendió tratamiento con RTX por razones de falta de efectividad, problemas de seguridad relacionados con el mismo. Las pérdidas de seguimiento por cambios de hospital, comunidad autónoma, país o decisión del paciente, así como las muertes no relacionados con el tratamiento con RTX, se consideraron censurados en la fecha de última visita disponible o muerte.

Se analizaron las distribuciones de supervivencia relativas al tiempo hasta la suspensión de RTX con el método de Kaplan-Meier. Para comparar las curvas de los diferentes grupos de una variable se utilizó el test del Log-Rank. Cuando las curvas de supervivencia se cruzaban se aplicó además el test de Wilcoxon-Breslow-Genan y se indicaron el resultado de ambos. Para cuantificar el riesgo de discontinuación se utilizó la regresión de Cox bivariable. Con los

factores que presentaron significación estadística se elaboraron modelos multivariantes por regresión de Cox, expresando los resultados como hazard ratio (HR) con intervalo de confianza 95% (IC95%) y p-valor.

El análisis estadístico de utilización y persistencia se realizó con Stata v12.0.

El análisis de minimización de costes se realizó en Microsoft Excel® a partir del instrumento Excel de Ayuda para la Evaluación Económica de la Guía Génesis (74) adaptada a nuestro estudio. Los resultados se expresaron como coste medio en euros (€).

## **Cuestiones éticas**

El Estudio RITAR se llevó a cabo según los principios expresados en la declaración de Helsinki de 1983. El Estudio RITAR fue considerado por la Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) como un estudio postcomercialización observacional de otros diseños (EPA-OD) y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de Medicamentos (CEIm) del Hospital Universitario de La Princesa (Código 2903A), que no consideró necesario solicitar el consentimiento informado por escrito. Sin embargo, los pacientes que estaban en seguimiento por el Servicio de Reumatología fueron informados sobre este estudio y se obtuvo su consentimiento verbal.

Los datos de carácter personal han sido manejados de forma anónima, los pacientes fueron identificados mediante un código para mantener la protección de datos. Los investigadores del estudio han garantizado la confidencialidad de los datos de todos los pacientes incluidos en el estudio y asegurar el cumplimiento de la normativa de la ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal y cualquier reglamentación futura que legisle la protección de los datos.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio 161 pacientes fueron tratados con RTX. De ellos, 18 pacientes tuvieron otros diagnósticos diferentes a AR, en 8 pacientes se prescribió RTX por manifestaciones extraarticulares y 21 pacientes no tuvieron seguimiento en nuestro hospital después del primer ciclo de RTX fueron excluidos siguiendo los criterios de exclusión. Finalmente, se estudiaron 114 pacientes, el diagrama de flujo se representa en la Figura 12.

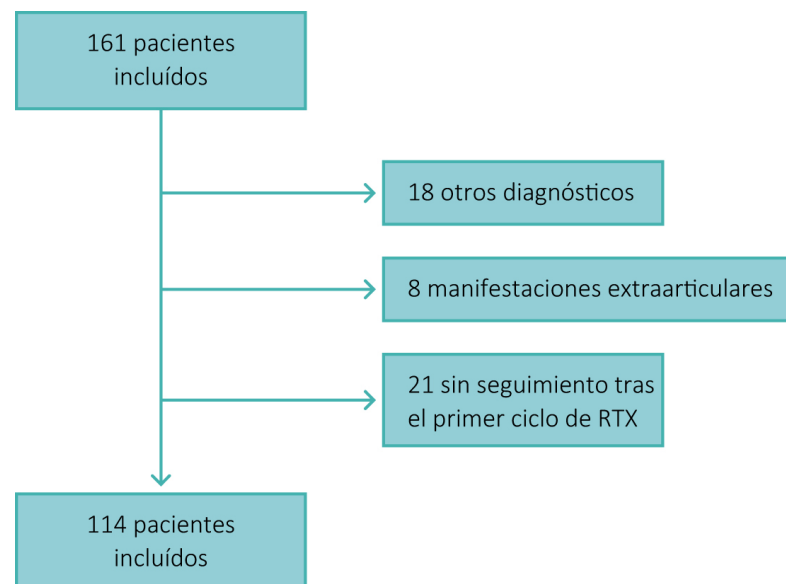


Figura 12. Diagrama de flujo de la selección de pacientes.

## Características de los pacientes y de la enfermedad

Al inicio del tratamiento con RTX la edad media fue de 60 (51-69) años. Las características basales relacionadas con el paciente se presentan en la tabla 06. En la tabla 07 se detallan las comorbilidades basales de los pacientes y en la tabla 08 las complicaciones de la enfermedad.

Tabla 06. Características demográficas y clínicas basales de los pacientes incluidos.

	Según el año de inicio de RTX				Según el número de ciclos RTX			Total (n=114)
	≤ 2008 (n=49)	2009-2011 (n=38)	2012-2014 (n=27)	p	n≤2 (n=46)	n≥3 (n=68)	p	
Mujer, n (%)	38 (77,55%)	31 (81,58%)	23 (85,19%)	0,720	37 (80,43%)	55 (80,88%)	1,000	92 (80,70%)
Edad al diagnóstico AR; (años; p50 [RIC])	41,11 (37,84-53,23)	54,12 (42,82-63,09)	53,97 (41,77-57,23)	0,012	54,43 (40,78-61,78)	46,63 (39,06-56,38)	0,041	49,84 (39,67-58,45)
Edad al inicio RTX (años; p50 [RIC])	56,61 (46,85-64,21)	64,49 (54,89-74,28)	60,48 (54,40-67,57)	0,061	63,60 (52,30-70,65)	58,08 (49,12-66,25)	0,096	59,93 (50,69-69,08)
Comorbilidades, n (%)				0,018			0,829	
0-1	36 (73,49%)	23 (60,53%)	25 (92,59%)		33 (71,74%)	51 (75,00%)		84 (73,70%)
≥ 2	13 (26,51%)	15 (39,47%)	2 (7,41%)		13 (28,26%)	17 (25,00%)		30 (26,30%)
Complicaciones, n (%)				0,119			0,431	
0	29 (59,18%)	19 (50,00%)	20 (74,07%)		30 (65,22%)	38 (55,88%)		68 (59,65%)
1-2	19 (38,78%)	19 (50,00%)	6 (22,22%)		16 (34,78%)	28 (41,18%)		44 (38,60%)
> 2	1 (2,04%)	0 (0,00%)	1 (3,70%)		0 (0,00%)	2 (2,94%)		2 (1,75%)
FR y/o ACPA positivo (%)	43 (87,76%)	38 (100,00%)	25 (92,59%)	0,065	41 (89,13%)	65 (95,59%)	0,265	106 (92,98%)
DAS28 en ciclo 1, (p50 [IRIC])	5,27 (4,77-6,01)	5,41 (4,72-6,08)	5,68 (5,27-5,15)	0,576	5,14 (4,58-5,90)	5,40 (4,79-6,01)	0,228	5,36 (4,77-5,95)
HAQ en ciclo 1, (p50 [IRIC])	1,50 (0,75-1,63)	1,31 (0,75-1,75)	1,12 (0,75-1,75)	0,940	1,00 (0,63-1,63)	1,56 (0,75-1,75)	0,355	1,38 (0,75-1,75)
FAMEsc previos, (p50 [IRIC])	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,287	2 (1-3)	2 (1-3)	0,754	2 (1-3)
FAMEb previos, (p50 [IRIC])	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,654	2 (1-2)	1 (1-2)	0,692	1 (1-2)
RTX en 1ª línea, n (%)	10 (20,41%)	9 (23,68%)	3 (11,11%)	0,104	7 (15,22%)	15 (22,06%)	0,066	22 (19,30%)

Abreviaturas: DAS28: Disease Activity Score en 28 articulaciones; HAQ: Health Assessment Questionnaire; p50: percentil 50 o mediana; RIC: Rango intercuartílico.

Tabla 07. Listado de comorbilidades.

	n (%)
<b>Accidente cerebrovascular agudo</b>	7 (6,14%)
<b>Depresión</b>	11 (9,65%)
<b>Diabetes mellitus</b>	16 (14,04%)
<b>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</b>	10 (8,77%)
<b>Hipercolesterolemia</b>	32 (28,07%)
<b>Hipertensión</b>	33 (28,95%)
<b>Insuficiencia cardiaca congestiva</b>	7 (6,14%)
<b>Neoplasia sólida</b>	25 (21,93%)
<b>Neoplasia hematología</b>	6 (5,26%)
<b>Osteoporosis</b>	37 (32,46%)
<b>Úlcera gástrica</b>	5 (4,39%)

Tabla 08. Listado de complicaciones.

	n (%)
<b>Amiloidosis</b>	4 (3,51%)
<b>Enfermedad pulmonar intersticial</b>	10 (8,77%)
<b>Episcleritis</b>	0 (0,00%)
<b>Serositis</b>	1 (0,88%)
<b>Síndrome Felty</b>	0 (0,00%)
<b>Síndrome Sjögren</b>	34 (29,82%)
<b>Subluxation atlantoaxial</b>	14 (12,28%)
<b>Vasculitis reumatoide</b>	0 (0,00%)

Durante el periodo de estudio se comercializaron nuevos FAMEb y, para determinar si el año de inicio del tratamiento tenía influencia en el uso de RTX, se decidió agrupar a los pacientes según el año de inicio de RTX: antes de 2009, 2009-2011, 2012-2014. Como muestra la tabla 06, los pacientes que iniciaron RTX antes de 2009 fueron más jóvenes y hubo más casos de pacientes seronegativos; los que iniciaron RTX después de 2012 presentaron menor número de comorbilidades ( $p=0,018$ ) y de complicaciones de la enfermedad ( $p=0,119$ ). No se encontraron diferencias el número de FAMEb previos ( $p=0,754$ ), en FAMEsc previos ( $p=0,692$ ), ni en la actividad basal de la enfermedad (DAS28 en ciclo 1) ( $p=0,460$ ).

## Análisis de utilización de rituximab en la práctica clínica

Se analizaron 409 ciclos de RTX en práctica clínica. RTX se utilizó principalmente en 2ª línea (RIC=2-3). En 22 pacientes (19,30%) se utilizó RTX en 1ª línea de terapia biológica. Según el año de inicio de RTX la mediana de línea de terapia biológica fue 2 (2-4) antes de 2008, 2 (2-3) de 2009-2011 y 3 (2-3) a partir de 2012 (p=0,513).

En la tabla 09 se describieron los tratamientos previos con FAMEsc y FAMEb, así como los motivos de discontinuación de los FAMEb previos.

Tabla 09. Tratamientos previos a RTX.

	N (%)
<b>FAMEb</b>	92 (80,70%)
<b>Anti-TNF</b>	87 (76,32%)
<b>Abatacept</b>	5 (4,39%)
<b>Tocilizumab</b>	4 (3,51%)
<b>Anakinra</b>	4 (3,51%)
<b>Motivos de discontinuación</b>	
<b>Falta o pérdida de efectividad</b>	88 (77,50%)
<b>Reacciones adversas</b>	17 (14,80%)
<b>Otros motivos</b>	8 (7,70%)

	N (%)
<b>FAMEsc</b>	102 (89,47%)
<b>Metotrexato</b>	56 (49,12%)
<b>Leflunomida</b>	59 (51,75%)
<b>Hidroxicloroquina</b>	41 (35,96%)
<b>Sales de oro</b>	41 (35,96%)
<b>Sulfasalazina</b>	35 (30,70%)
<b>Ciclosporina</b>	14 (12,28%)
<b>Azatioprina</b>	4 (3,51%)

Los pacientes recibieron una mediana de 3 (RIC=2-6) ciclos de RTX durante el periodo de estudio, con un rango de 1-11. Debido al rango tan amplio, se decidió agrupar a los pacientes según el número de ciclos totales recibidos <3 y ≥3 ciclos, para analizar si existían diferencias en las características demográficas, clínicas y de tratamiento previo, representadas en la tabla 3.

Según el número de ciclos recibidos de RTX la mediana de línea de terapia biológica fue 2,5 (2-3) en pacientes que recibieron <3 ciclos y 2 (2-4) en los recibieron ≥ 3 ciclos de RTX (p=0,886).

En la práctica clínica se utilizó la dosis de RTX optimizada 1 x 1.000 mg en el 31,80% del total de ciclos, en el 17,01% de pacientes que recibieron <3 ciclos frente al 45,12% de los pacientes que recibieron ≥3 ciclos (p=0,001).

La dosis 1 x 1.000 mg se utilizó en el primer ciclo en el 8,70% de pacientes y su utilización fue aumentando gradualmente a mayor número de ciclo como está representado en la figura 13.

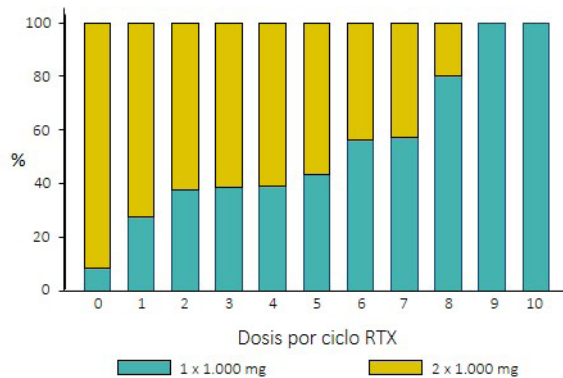


Figura 13. Evolución del uso de dosis de RTX según el número de ciclo.

En nuestra práctica clínica el 94,62% de los ciclos de RTX se prescribieron con pauta de retratamiento a demanda frente al 5,38% de los ciclos a pauta fija cada 6 meses.

Se observaron diferencias en el uso de la pauta de retratamiento fijo cada 6 meses según el año de inicio de RTX: 6,32% en los tratamientos que iniciaron RTX antes de 2009, 6,20% de los que iniciaron entre 2009-2011 y 0,00% en aquellos que iniciaron a partir de 2012, figura 14.

También fue más frecuente en los pacientes que recibieron 1-2 ciclos que en los que recibieron  $\geq 3$ . La pauta de retratamiento fijo cada 6 meses se dejó de usar en abril del 2010.

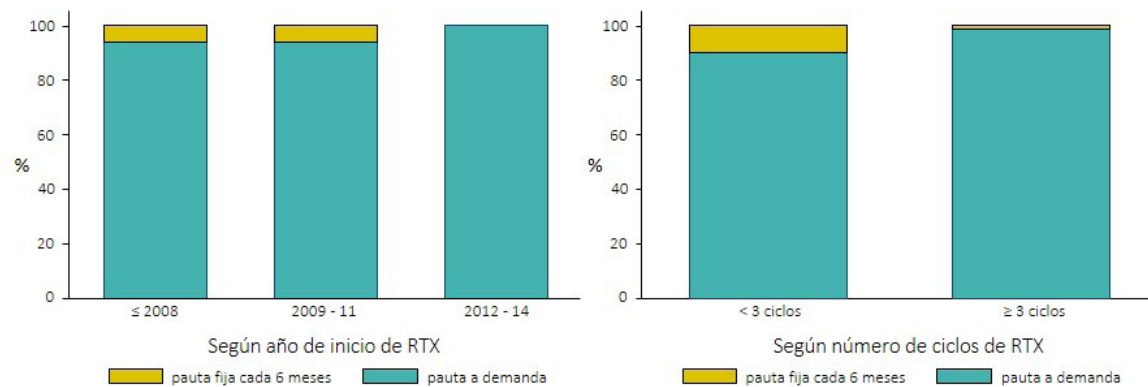


Figura 14. Pauta de retratamiento con RTX.

A. Según el año de inicio de RTX ( $p=0,127$ ) ; B. Según el número de ciclos de RTX recibidos ( $p<0,001$ ).

Tabla 10. Fármacos modificadores de la enfermedad sintético convencionales concomitantes al tratamiento con RTX.

	Según el año de inicio de RTX				Según el número de ciclos RTX			Total (n=409)
	≤2008 (n=225)	2009-11 (n=129)	2012-14 (n=55)	p	n<3 (n=194)	n≥3 (n=215)	p	
<b>Metotrexato</b>	116 (51,56%)	62 (48,06%)	33 (60,00%)	0,337	102 (52,58%)	109 (50,70%)	0,766	211 (51,59%)
<b>Leflunomida</b>	73 (32,44%)	58 (45,00%)	15 (27,27%)	0,024	67 (34,54%)	79 (36,74%)	0,680	146 (35,70%)
<b>Hidroxicloroquina</b>	22 (9,78%)	7 (5,43%)	2 (3,64%)	0,187	14 (7,22%)	17 (7,91%)	0,853	31 (7,58%)
<b>Sulfasalazina</b>	0 (0,00%)	11 (8,53%)	1 (1,82%)	0,000	6 (3,09%)	6 (2,79%)	1,000	12 (2,93%)
<b>Otros FAMEsc</b>	7 (3,11%)	3 (2,33%)	0 (0,00%)	0,544	7 (3,61%)	3 (1,40%)	0,203	10 (2,44%)
<b>Monoterapia RTX</b>	25 (11,11%)	20 (15,50%)	13 (23,64%)	0,054	33 (17,01%)	25 (11,63%)	0,155	58 (14,18%)

Abreviaturas: n: número; RTX: rituximab; p: significación estadística; FAMEsc: Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales; Otros FAMEsc: azatioprina y ciclosporina.

Durante el periodo de estudio se prescribió RTX en monoterapia en el primer ciclo en 19 pacientes (16,67%) y el uso del RTX en monoterapia se fue incrementando gradualmente en los tratamientos que iniciaron en años sucesivos como queda representado en la tabla 10.

### Duración de la respuesta de rituximab

La duración de la respuesta se calculó en 314 ciclos de RTX con retratamiento a demanda. La mediana de duración de la respuesta de los ciclos a demanda fue 10 meses (RIC=7-13).

El tratamiento a largo plazo con RTX se asoció a una reducción estadísticamente significativa de la actividad de la enfermedad, aunque el grado de respuesta fue heterogéneo. En la figura 15.A se representó la evolución del índice de actividad DAS28 desde el nivel basal a lo largo de las visitas de seguimiento del primer ciclo.

En la figura 15.B se representó la evolución de la actividad a lo largo del tratamiento de mantenimiento con RTX, se observó que la actividad DAS28 basal fue más alta en el primer ciclo y fue disminuyendo a medida que iban aumentando los ciclos sucesivos. A destacar que aunque la mayoría de los ciclos sucesivos se prescribieron con pauta a demanda cuando ya se había producido una recaída, la actividad de la enfermedad fue más baja que en el primer ciclo.

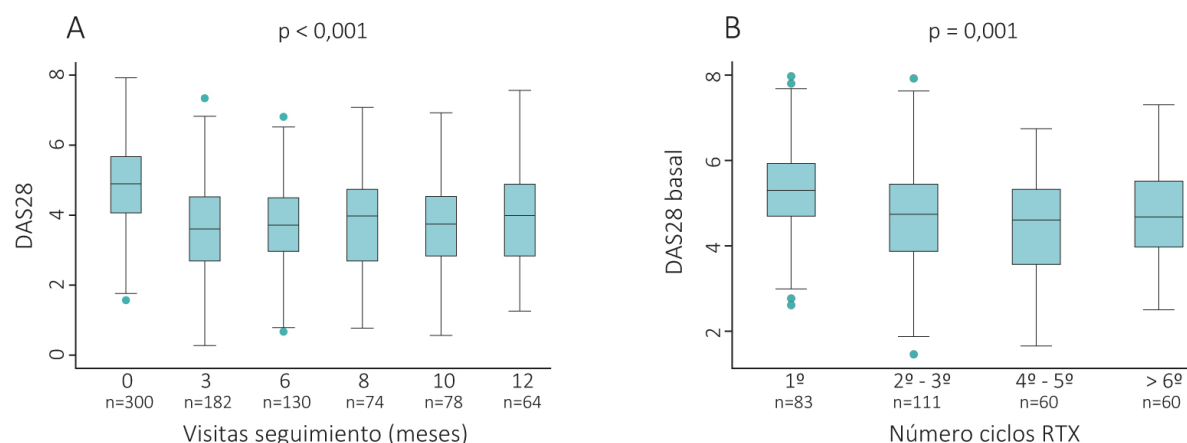


Figura 15. Evolución de la actividad de la artritis reumatoide (DAS28) con el tratamiento con RTX.

A. A lo largo de las visitas de seguimiento. B. A nivel basal pre-ciclo. En el diagrama de cajas, la caja representa el rango intercuartílico (p25, p50 y p75), la línea sobre la caja representa el p95 y la línea inferior representa p5. Los puntos representaron los valores extremos.

En el análisis de la duración de la respuesta según el año de inicio resultó que la mediana de duración de la respuesta fue 11 (RIC=7-12) meses en los pacientes que iniciaron tratamiento a partir de 2012 frente a 10 (RIC=7-13) en los tratamientos que se iniciaron antes ( $p=0,680$ ), figura 16. Cuando se administraron  $\geq 3$  ciclos de RTX la mediana de duración de la respuesta fue 11 (RIC=8-14) meses frente a 10 (RIC=7-12) meses cuando recibieron 1-2 ciclos de RTX ( $p=0,006$ ).

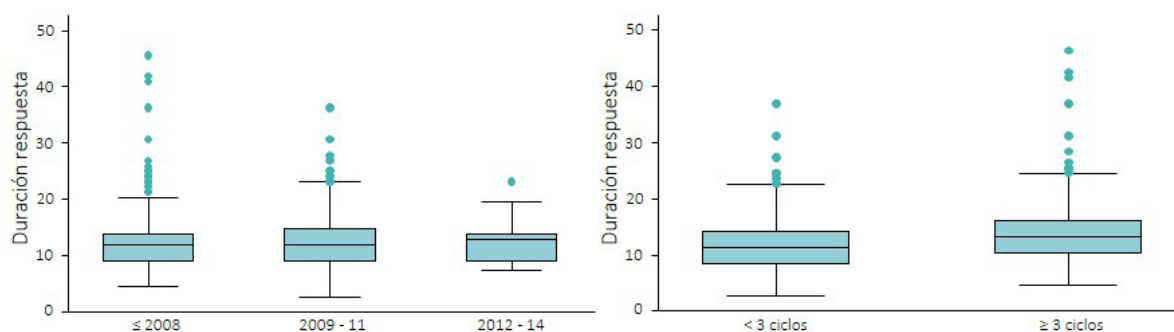


Figura 16. Duración de la respuesta de RTX.

A. En función del año de inicio de RTX ( $p=0,680$ ). B: En función del número de ciclos de RTX ( $p=0,006$ ). En el diagrama de cajas, la caja representa el rango intercuartílico (p25, p50 y p75), la línea sobre la caja representa el p95 y la línea inferior representa p5. Los puntos representaron los valores extremos de la duración de la respuesta.

El hecho de encontrar diferencias en la duración de la respuesta nos motivó a realizar un análisis multivariable para determinar que factores explicaban mejor la duración de la respuesta de RTX en nuestros pacientes. El modelo que mejor ajustaba, representado en la tabla 11, mostró que la duración de la respuesta se asoció de forma estadísticamente significativa a mayor edad al inicio de RTX y a mayor número de ciclos de RTX recibidos. Observamos que la duración de la respuesta fue 3 meses menos en pacientes seronegativos que en seropositivos, aunque las diferencias no llegaron a alcanzar la significación estadística. Cuando RTX

se utilizaba en 3ª línea o superior, la duración de la respuesta fue casi 2 meses menos que cuando se utilizaba en 1ª o 2ª línea, aunque las diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas.

Tabla 11. Variables asociadas a la duración de la respuesta en el modelo multivariable.

	Coef $\beta$ (IC95%)	p
<b>Edad al inicio de RTX (años)</b>		
<45	Ref.	-
45-65	2,32 (-0,49 - 5,13)	0,106
>65	3,63 (0,71 - 6,56)	0,015
<b>Nº total de ciclos de RTX administrados</b>		
<3	Ref.	-
≥3	2,01(0,66 - 3,35)	0,004
<b>FR y/o ACPA</b>		
seronegativo	Ref.	-
seropositivo	2,69 (-0,44 - 5,82)	0,092
<b>Nº de FAMEb previos</b>		
<3	Ref.	-
≥3	-1,83 (-3,77; 0,12)	0,065

Abreviaturas: Coef.: coeficiente; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; Ref.: referencia; (Prob > chi2 = 0.0003).

La dosis por ciclo no presentó asociación con la duración de la respuesta (p=0,626). Se estimó la duración de la respuesta media para los ciclos de 1 x 1.000 mg y de 2 x 1.000 mg ajustado al modelo multivariable previamente realizado y las diferencias observadas fueron irrelevantes, figura 17. Otras variables como el sexo, el año de inicio de RTX o el uso en monoterapia no estuvieron asociadas a la duración de la respuesta de forma estadísticamente significativa (p>0,05). Sin embargo, se observó una tendencia de menor duración de la respuesta cuando RTX se administraba en mujeres y en monoterapia. No se observaron diferencias en la duración de la respuesta en función del FAMEsc concomitante prescrito.

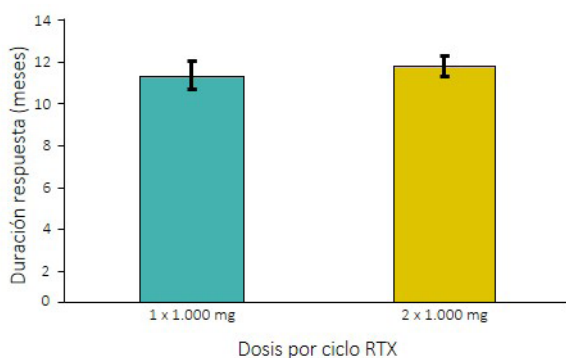


Figura 17. Duración de la respuesta según la dosis de RTX prescrita en cada ciclo.

El histograma muestra la predicción de la duración de la respuesta media (meses) y la barra su IC95% ajustado por las variables relevantes incluidas en nuestro modelo multivariable.

## Análisis de persistencia a largo plazo del tratamiento con rituximab

Se estudiaron 114 pacientes cuyas características demográficas se reflejaron en la tabla 06 del análisis de utilización de RTX en la práctica clínica.

### Persistencia y motivos de suspensión de rituximab

Con un seguimiento de 485 pacientes-año la mediana de persistencia de RTX fue 10 años, como queda representado en la figura 18. A fecha fin de estudio, 54 pacientes (47,37%) continuaban en tratamiento con RTX, la tasa de incidencia de discontinuación de RTX fue 7,67 por 100 pacientes-año.

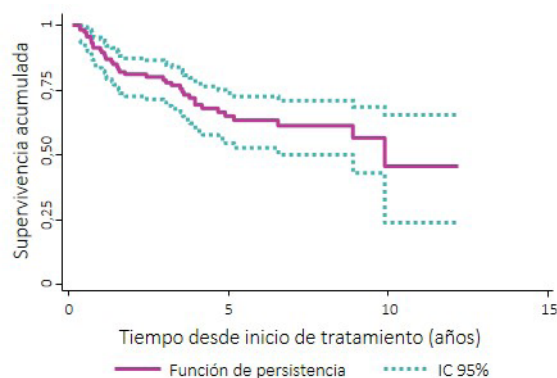


Figura 18. Persistencia a largo plazo del tratamiento con rituximab.

La línea continua representa la función de persistencia, las líneas discontinuas representan el intervalo de confianza 95%.

Se produjeron 38 suspensiones (33,33%) de tratamiento que fueron consideradas como eventos atribuibles a RTX: 24 pacientes (63,15%) falta o pérdida de efectividad, 10 pacientes (26,32%) reacciones adversas no fatales, 4 muertes (10,53%) probablemente relacionadas con RTX, 0 (0,00%) suspensión por remisión.

Profundizando en la discontinuación por falta o pérdida de efectividad, de los 24 pacientes que suspendieron RTX el 70,83% (n=17) suspendió tras el 1er o 2º ciclo de RTX por falta de efectividad y el 29,17% (n=7) en ciclos posteriores.

La línea de tratamiento de RTX no estuvo asociada a la discontinuación por falta de efectividad (p=0,452). Por otra parte, 22 pacientes (19,30%) fueron pérdidas de seguimiento o muertes no relacionadas con el uso de RTX con seguimiento censurado en su última visita disponible, figura 19.

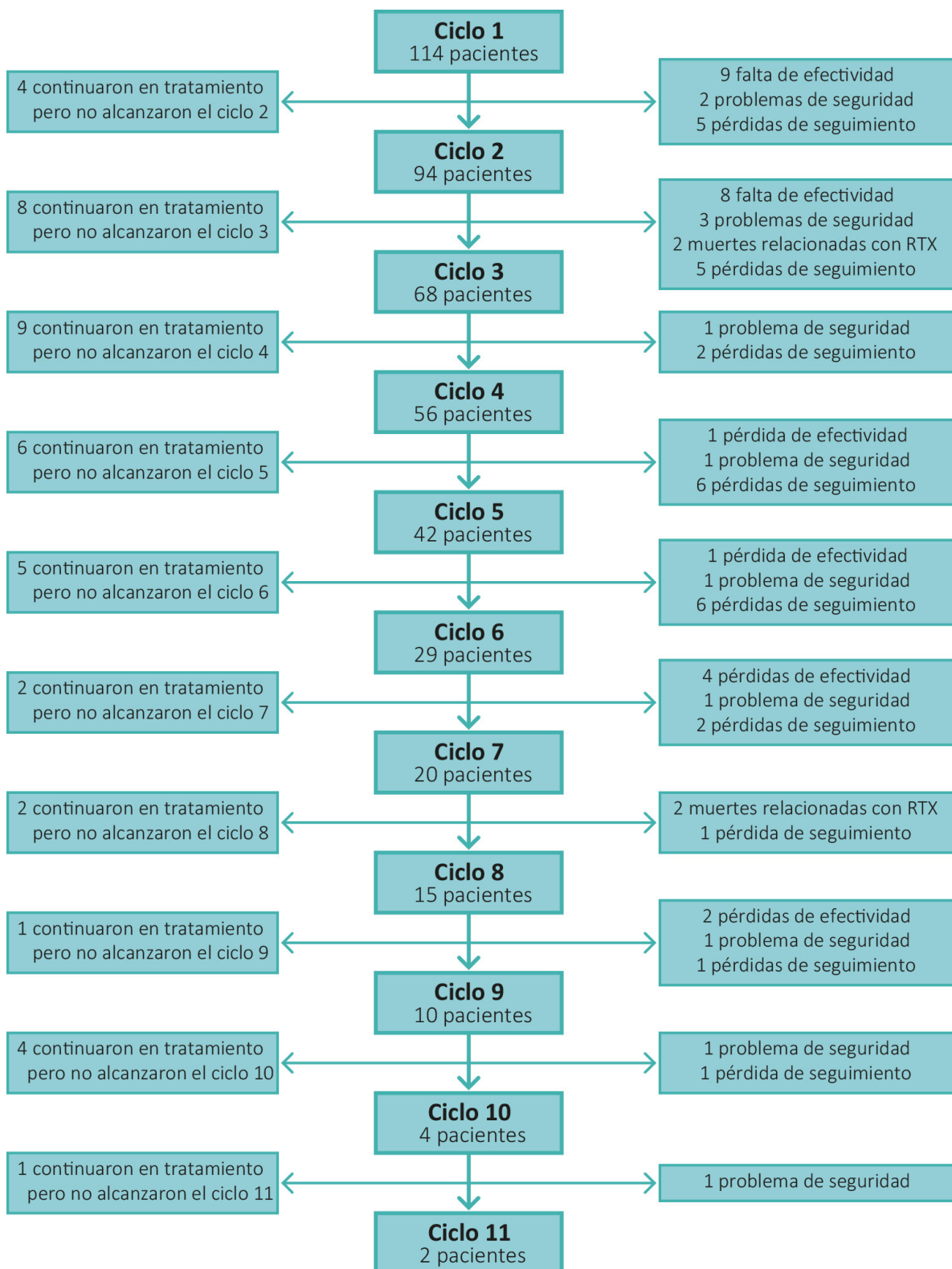


Figura 19. Diagrama de flujo de la distribución de ciclos de RTX y pacientes.

### Factores relacionados con el paciente y la enfermedad

Al analizar si las variables demográficas y las relacionadas con el paciente influían en la persistencia del tratamiento no se observaron diferencias estadísticamente significativas por sexo, edad al inicio de RTX o nº comorbilidades ( $p > 0,05$ ), figura 20.

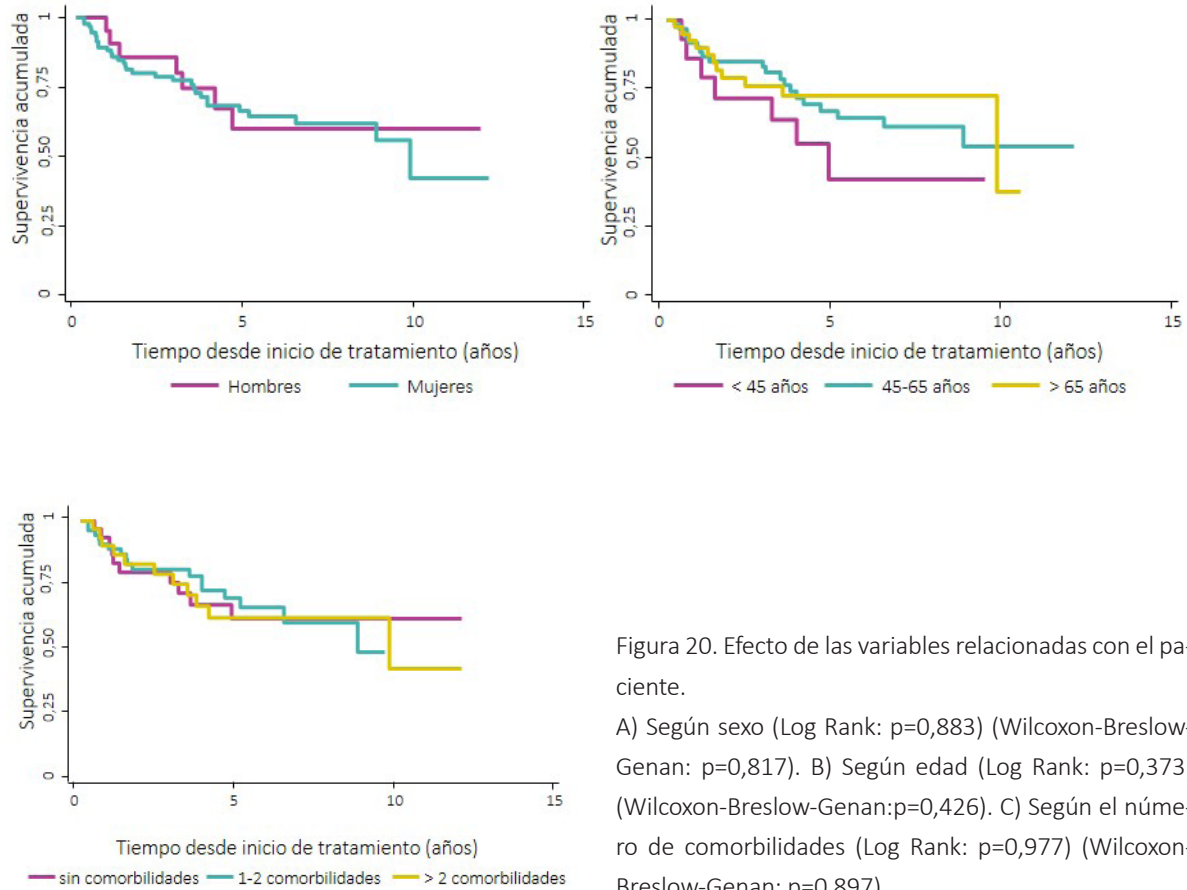


Figura 20. Efecto de las variables relacionadas con el paciente.

A) Según sexo (Log Rank:  $p=0,883$ ) (Wilcoxon-Breslow-Genan:  $p=0,817$ ). B) Según edad (Log Rank:  $p=0,373$ ) (Wilcoxon-Breslow-Genan:  $p=0,426$ ). C) Según el número de comorbilidades (Log Rank:  $p=0,977$ ) (Wilcoxon-Breslow-Genan:  $p=0,897$ ).

Los pacientes seropositivos ( $n=106$ ) presentaron una mediana de persistencia de 9,98 años frente a 1,06 años en los pacientes seronegativos ( $n=8$ ). Por lo tanto, ser seropositivo supone un riesgo de suspensión 3 veces menor que ser seronegativo (HR=0,32 IC 95% 0,12-0,82;  $p=0,018$ ), figura 21.

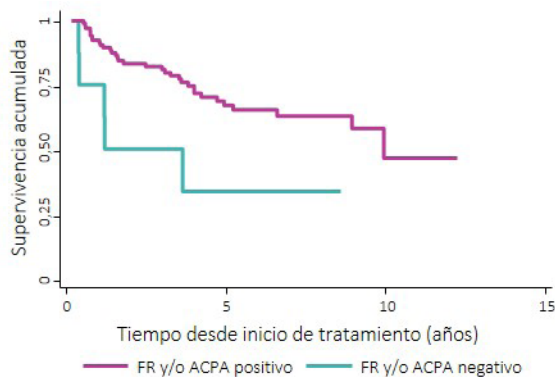


Figura 21. Efecto de la presencia de factor reumatoide y/o anticuerpos anti-péptidos/proteínas citrulinados sobre la persistencia del tratamiento con RTX (Log Rank:  $p=0,013$ ).

El resto de las variables clínicas analizadas ni el tiempo de evolución de la enfermedad, ni el número de complicaciones, ni la actividad de la enfermedad al inicio del tratamiento con RTX, ni el grado de discapacidad influyeron en la supervivencia del tratamiento con RTX como queda representado en la figura 22.

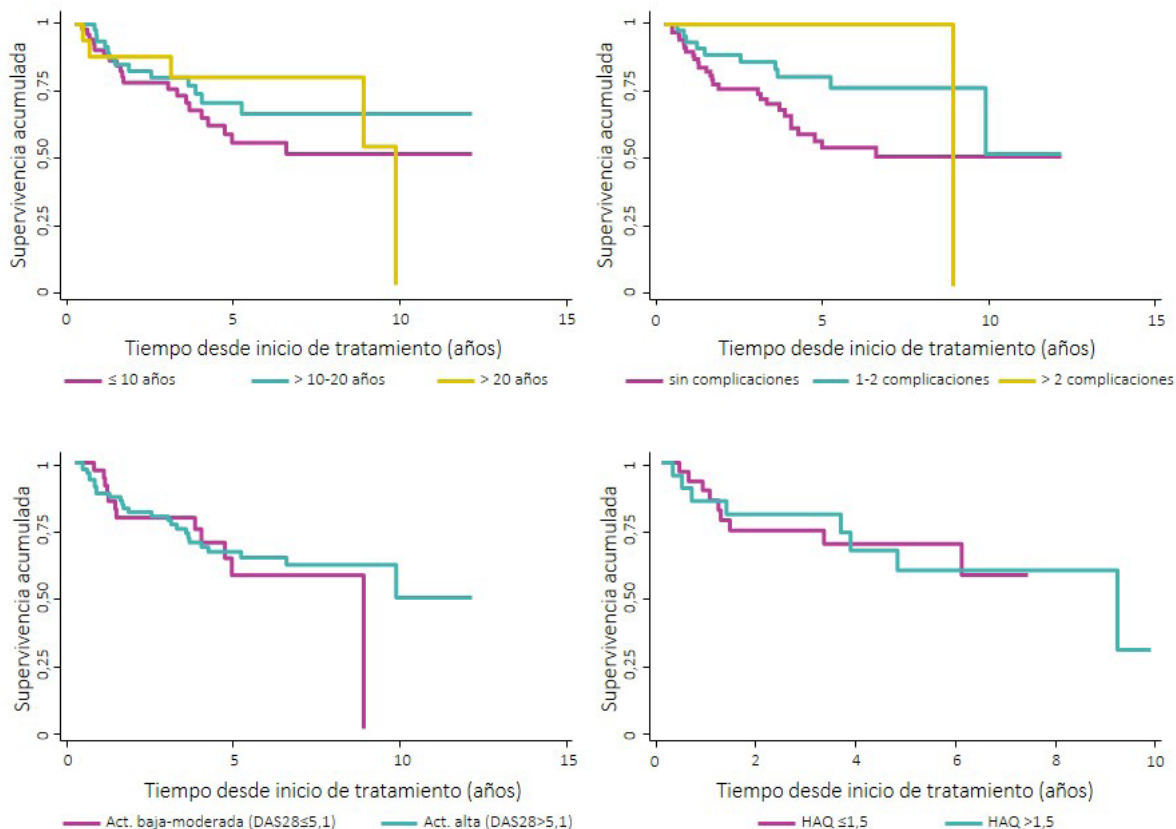


Figura 22. Efecto de las variables relacionadas con la enfermedad.

A) Según el tiempo de evolución (Log Rank:  $p=0,460$ ) (Wilcoxon-Breslow-Genan:  $p=0,509$ ). B) Según el número de complicaciones (Log Rank:  $p=0,103$ ) (Wilcoxon-Breslow-Genan:  $p=0,101$ ). C) Según la actividad de la enfermedad basal (DAS28) (Log Rank:  $p=0,658$ ) (Wilcoxon-Breslow-Genan:  $p=0,987$ ). D) Según la discapacidad basal según cuestionario Health Assessment Questionnaire (HAQ) (Log Rank:  $p=0,984$ ) (Wilcoxon-Breslow-Genan:  $p=0,947$ ).

### Factores relacionados con el tratamiento

De los 114 pacientes, 19 (16,67%) recibieron su primer ciclo de RTX en monoterapia y presentaron una mediana de persistencia de 3,92 años frente a 9,98 años en aquellos que llevaban asociado al menos un FAMEsc en su primer ciclo de RTX (HR=2,42 IC95% 1,17-5,02;  $p=0,017$ ), representado en la figura 23.A.

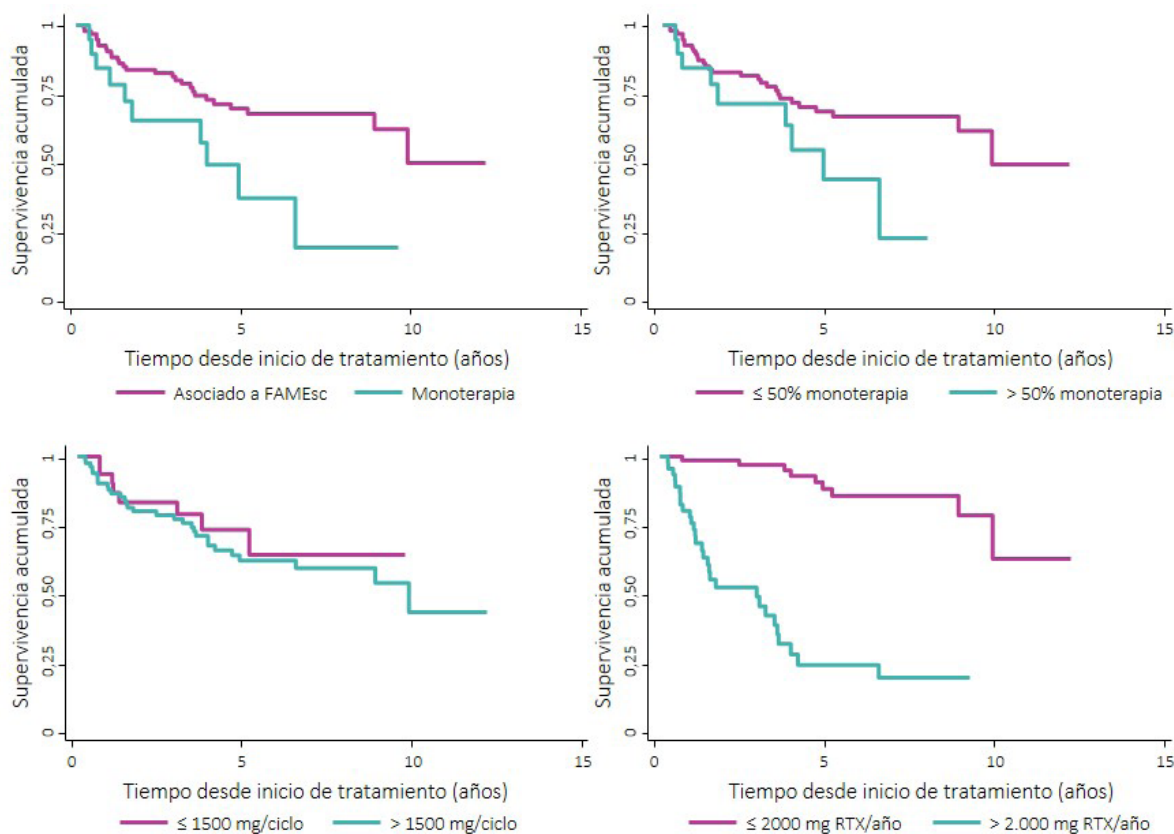
Al realizar el análisis por ciclo, el 12,78% ( $n=58$ ) de los ciclos de RTX fueron en monoterapia. El uso de RTX en monoterapia o asociado a FAMEsc no fue constante a lo largo del seguimiento en todos los pacientes, sino que cambió en ambos sentidos en 9 pacientes. Otra forma de analizar el efecto de la monoterapia fue determinar la persistencia del tratamiento en los pacientes que recibieron  $>50\%$  o  $\leq 50\%$  de sus ciclos de RTX en monoterapia. En aquellos con

>50% del total de ciclos en monoterapia, la probabilidad de suspensión del tratamiento fue dos veces mayor (HR=2,00 IC95% 0,94-4,28; p=0,071) (figura 23.B) que en los tratamientos que RTX iba asociado a FAMEsc.

Como se ha descrito previamente en resultados de utilización, la dosis de RTX administrada fue variable entre pacientes e incluso entre distintos ciclos de un mismo paciente. La dosis por ciclo de RTX fue 2 x 1.000 mg en 324 ciclos (71,37%) y 1.000 mg en 130 ciclos (28,63%), la dosis media fue 1.738 mg/ciclo (DE=295; máx.-min.: 875-2.000 mg). Se subdividió a la población entre los que habían recibido una dosis media por ciclo >1.500 mg y aquellos con dosis media ≤1.500 mg, y no se observaron diferencias significativas en persistencia (p=0,555) (figura 23.C).

Otra forma de analizar el efecto de la dosis de RTX en la persistencia, fue calculando la dosis acumulada por año de RTX, que tenía en cuenta la dosis por ciclo y la frecuencia de re-tratamientos al año. La dosis acumulada por año fue 1.943 mg RTX/año (DE=957; máx.-min.: 423-4.518 mg).

De forma análoga, se dividió a la población entre los pacientes que recibieron <2.000 mg de RTX al año y los que recibieron >2.000 mg, se observó que el riesgo de suspensión de tratamiento fue mayor en aquellos que recibieron mayor dosis/año (HR=12,40; IC95% 5,54-27,72; p<0,001) (figura 23.D).



ESTUDIO RITAR

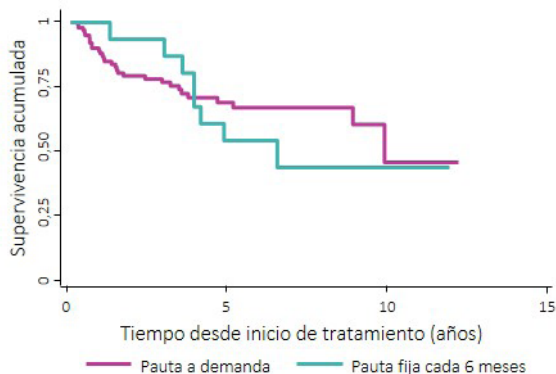


Figura 23. Efecto de las estrategias de utilización de RTX sobre la persistencia.

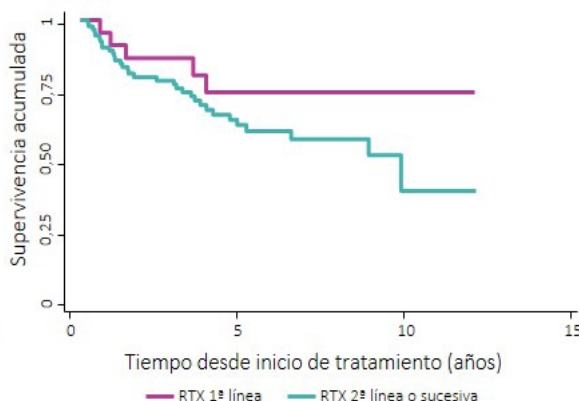
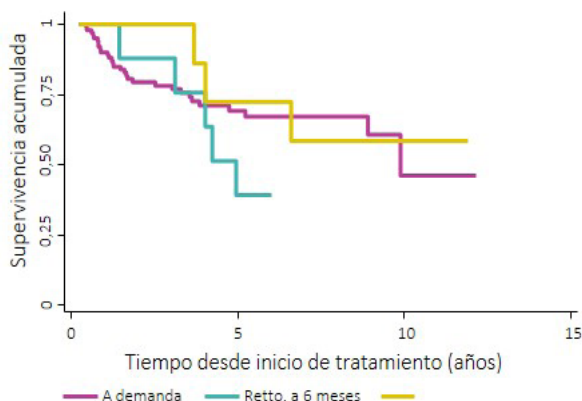
A) Según si el primer ciclo fue en monoterapia (Log Rank:  $p=0,014$ ). B) Según el porcentaje total de ciclos en monoterapia (Log Rank:  $p=0,066$ ). C) Según la dosis media por ciclo de RTX (Log Rank:  $p=0,554$ ). D) Según la dosis acumulada anual (Log Rank:  $p<0,001$ ). E) Pauta en el primer retratamiento (Log Rank:  $p=0,529$ ) (Wilcoxon-Breslow-Genan:  $p=0,880$ ).

En nuestro estudio RITAR la pauta de retratamiento en el global de ciclos fue el 92,29% a demanda frente al 7,71% a pauta fija cada 6 meses. La mediana de duración de la respuesta fue 10,55 meses (RIC: 8,00-13,20). Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas, en los 4 primeros años el riesgo de suspender RTX fue numéricamente mayor en aquellos pacientes con retratamientos a demanda mientras que a partir del 4º año el riesgo fue mayor en aquellos con retratamientos a pauta fija cada 6 meses (HR=1,28 IC95% 0,59-2,81;  $p=0,531$ ) (figura 23.E).

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de suspensión según el número de retratamientos sucesivos a pauta fija ( $p=0,688$ ) (figura 24.A).

RTX se utilizó en 1ª línea de terapia biológica en el 19,30% de los casos ( $n=22$ ) y, aunque en estos pacientes se observó una tendencia a menor riesgo de suspensión (HR 0,55 IC95% 0,21-1,42;  $p=0,220$ ), las diferencias no fueron estadísticamente significativas (figura 24.B).

Por otra parte, como el estudio RITAR analiza un periodo de tiempo muy prolongado con marcadas diferencias en disponibilidad de diferentes terapias biológicas para AR, también analizamos si el año de inicio del tratamiento con RTX influyó en la persistencia del mismo, sin observar diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,186$ ) (figura 24.C).



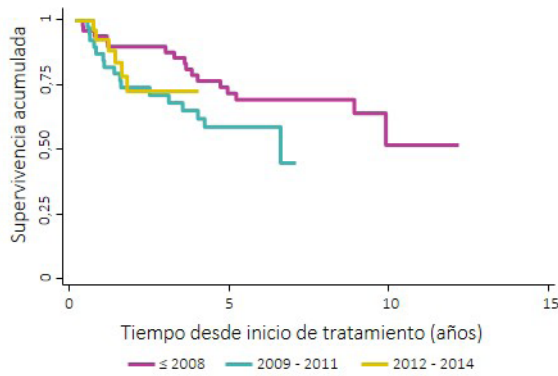


Figura 24. Efecto de las variables relacionadas con el tratamiento y otros factores.

A) Según el número de retratamientos consecutivos a pauta fija (Log Rank:  $p=0,449$ ) (Wilcoxon-Breslow-Genan:  $p=0,688$ ). B) Según la línea de terapia biológica de rituximab (Log Rank:  $p=0,213$ ). C) Según el año de inicio de rituximab (Log Rank:  $p=0,217$ ) (Wilcoxon-Breslow-Genan:  $p=0,186$ ).

### Análisis multivariable de los factores que afectan a la persistencia

Dado que varias variables se asociaron a la persistencia del tratamiento de forma significativa o casi significativa, se realizó un análisis multivariable por regresión de Cox para determinar que factores explicaban mejor la persistencia del tratamiento con RTX. La seropositividad de la AR y el uso de RTX en monoterapia fueron variables que se asociaron de forma independiente a la persistencia de RTX.

En los 3 modelos multivariados seleccionados los pacientes seropositivos tenían un riesgo 4 veces menor de suspensión que los seronegativos, y el uso de RTX en monoterapia influyó de forma negativa en la persistencia, tabla 12. En el modelo 1, el tratamiento de RTX en monoterapia en el primer ciclo aumentaba el riesgo de suspender 2,82 veces frente a los que tenían tratamiento asociado a FAMEsc (HR=2,82; 1,32-5,98;  $p=0,007$ ); en el modelo 2, aquellos que recibieron >50% de los ciclos en monoterapia tuvieron un riesgo de suspensión 2,32 veces mayor que los que recibieron ≤50% de los ciclos en monoterapia (HR=2,32; 1,07-5,06;  $p=0,034$ ); según el modelo 3, si el 100% de los ciclos de RTX fueran en monoterapia la probabilidad de suspender el tratamiento sería 3,10 veces mayor que en aquellos que siempre lo llevaron asociado a FAMEsc (HR=3,10; 1,37-7,02;  $p=0,007$ ).

Tabla 12. Variables asociadas a la duración de la respuesta en el modelo multivariable.

Variable	HR	IC 95%	p
<b>Modelo 1</b>			0,0052
FR y/o ACPA positivo, ref. negativo	0,25	0,10 - 0,67	0,0060
RTX en monoterapia en ciclo 1, ref. con FAMEsc concomitante	2,82	1,32 - 5,98	0,0070
<b>Modelo 2</b>			0,0166
FR y/o ACPA positivo, ref. negativo	0,26	0,10 - 0,70	0,0060
RTX >50% ciclos en monoterapia, ref. ≤50%	2,32	1,07 - 5,06	0,0340
<b>Modelo 3</b>			0,0050
FR y/o ACPA positivo, ref. negativo	0,25	0,09 - 0,66	0,0050
RTX 100% ciclos en monoterapia, ref. 0% monoterapia	3,10	1,37 - 7,02	0,0070

## Evaluación económica de diferentes esquemas de rituximab

### Análisis de minimización de costes con horizonte temporal a largo plazo

Los resultados de evaluación económica con horizonte temporal a largo plazo estimaron un coste anual por paciente tratado con RTX de 5.540,94 € en nuestra práctica clínica PCRITAR frente a 11.018,56 € con el esquema DRF6M y con 4.669,53 € con el esquema ECSMART.

Tabla 13. Costes directos sanitarios anuales para el análisis de horizonte temporal largo plazo.

	PCRITAR			DRF6M			DRF6M-PCRITAR	ECSMART			ECSMART - PCRITAR
	Coste unitario (€)	Cantidad	Coste (€)	Coste unitario (€)	Cantidad	Coste (€)	Diferencia de costes (€)	Coste unitario (€)	Cantidad	Coste (€)	Diferencia de costes (€)
<b>Costes del medicamento</b>			<b>4.583,70</b>			<b>9.500,96</b>	<b>4.017,24</b>			<b>3.790,77</b>	<b>-792,92</b>
Coste adquisición del medicamento	1.187,82	3,86	4.583,70	1.187,82	8,00	9.500,96	4.017,24	1.187,82	3,19	3.790,77	-792,92
<b>Costes de administración</b>			<b>521,04</b>			<b>1.108,00</b>	<b>586,96</b>			<b>332,40</b>	<b>-188,64</b>
Costes de Hospital de Día	277,00	1,88	521,04	277,00	4,00	1.108,00	586,96	277,00	1,20	332,40	-188,64
Coste de administración por enfermería	0,00	1,88	-	0,00	4,00	-	-	0	1,20	-	-
<b>Costes de monitorización</b>			<b>75,21</b>			<b>12,08</b>	<b>-32,39</b>			<b>75,21</b>	<b>-</b>
Coste de pruebas para prevenir toxicidad	12,08	1,50	18,12	12,08	1,00	12,08	-6,04	12,08	1,50	18,12	-
Coste de pruebas de efectividad	38,06	1,50	57,09	38,06	0,00	-	-26,35	38,06	1,50	57,09	-
<b>Costes efectos adversos</b>			<b>34,74</b>			<b>40,08</b>	<b>5,34</b>			<b>33,02</b>	<b>-1,72</b>
Coste medicamentos para prevenir RRP	2,52	1,88	4,74	2,52	4,00	10,08	5,34	2,52	1,20	3,02	-1,72
Coste determinación HBsAg y Anticore (anti - HBc) (sólo año 1)	30,00	1,00	30,00	30,00	1,00	30,00	-	30,00	1,00	30,00	-
<b>Costes de profesionales</b>			<b>325,74</b>			<b>357,44</b>	<b>31,70</b>			<b>270,17</b>	<b>-55,58</b>
Costes visitas médicas	78,00	3,61	281,84	78,00	4,00	312,00	30,16	78,00	3,00	234,00	-47,84
Costes visitas enfermera	16,90	1,33	22,53	16,9	0	0	22,53	16,90	1,33	22,53	-
Costes validación farmacéutica	4,53	1,88	8,52	4,53	4,00	18,12	9,59	4,53	1,20 €	5,43	-3,08
Coste de enfermera preparación S. Farmacia	6,83	1,88	12,85	6,83	4,00	27,32	14,47	6,83	1,20	8,20	-4,65
<b>Total Global (IC95%)</b>			<b>5.540,94</b>			<b>11.018,56</b>	<b>5.477,62</b>			<b>4.669,53</b>	<b>-871,41</b>

Abreviaturas: PCRITAR: Esquema Práctica clínica RITAR; DRF6M: Esquema dosis y retratamiento fijo; ECSMART: Esquema Estudio SMART. RRP: Reacción relacionada con la perfusión.

El ahorro anual total por optimización posológica de RTX que fue de 5.477,62 € con PCRITAR (-47,20%) y 6.349,03 € con ECSMART (-57,62%) frente a DRF6M, el esquema de dosis estándar.

El coste de adquisición del medicamento fue la partida que tuvo el mayor peso en el coste total, suponía del 82,73-86,22% del coste total, figura 25.

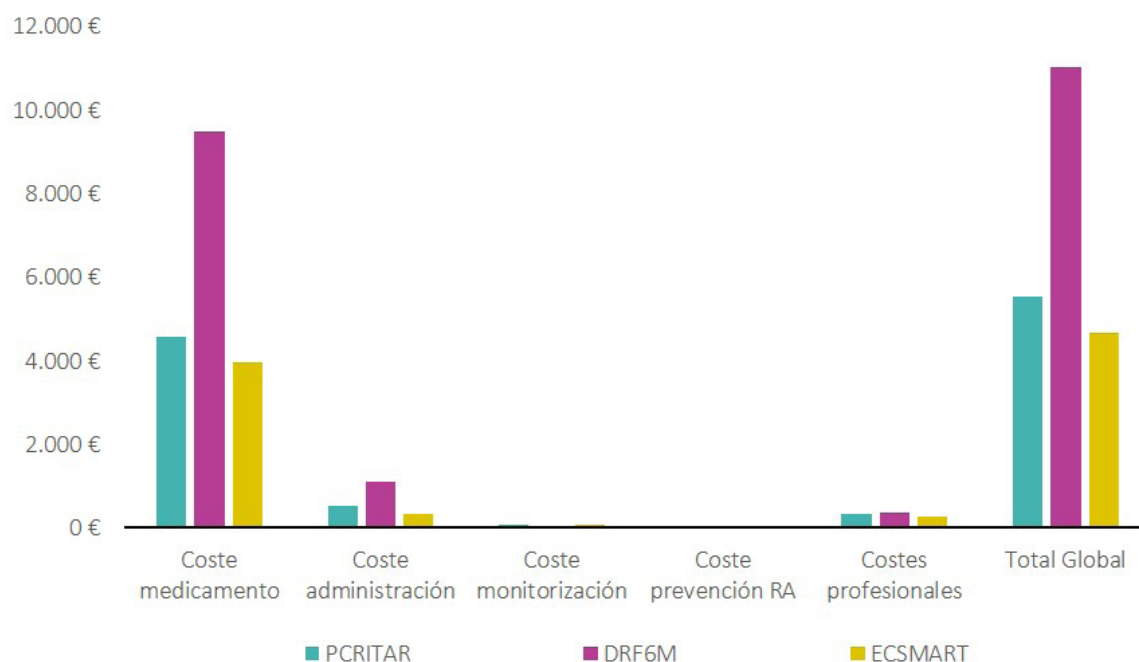


Figura 25. Costes anual y desglosado por tipo de coste en análisis con horizonte temporal a largo plazo.

Al analizar únicamente los costes de adquisición del medicamento, se observó un ahorro anual por optimización posológica de 4.916,75 € (-51,76%) con el esquema PCRITAR respecto al esquema DRF6M y un ahorro anual por optimización posológica del 5.542,23 € (-58,33%) frente a DRF6M. El esquema ECSMART supuso un ahorro anual de 625,48 € (-13,64%) frente a PCRITAR. Teniendo en cuenta únicamente los costes de adquisición del medicamento durante el periodo de estudio el coste fue 1.846.155,29 € en nuestra práctica clínica real PCRITAR, hubiese sido 4.465.451,20 € con el esquema DRF6M y 1.347.948,70 € con el esquema ECSMART. El ahorro total por optimización posológica fue de 2.619.295,91 € (-58,65%) con el esquema RITAR y de 3.117.502,5 € (-69,81%) con esquema SMART.

Se analizó el coste diferencial de los comparadores frente al caso base. Como muestra la figura 26, el esquema DRF6M presentó un coste adicional del 107,25% en consumo de medicamento y del 112,65% en costes de administración debido al mayor número de infusiones. Todas las partidas fueron superiores excepto los costes de monitorización, que se redujeron un 83,94% debido a que se consideró necesario un menor número de pruebas en el tratamiento DRF6M porque no tenían objetivo de guiar la decisión sobre cuando tratar, al contrario que en los esquemas optimizados. La reducción de costes del esquema ECSMART frente al de PCRITAR se debió a que todos los ciclos sucesivos fueron 1 x 1.000 mg de RTX, con menor coste de medicamentos, administración y coste de profesionales asociado.

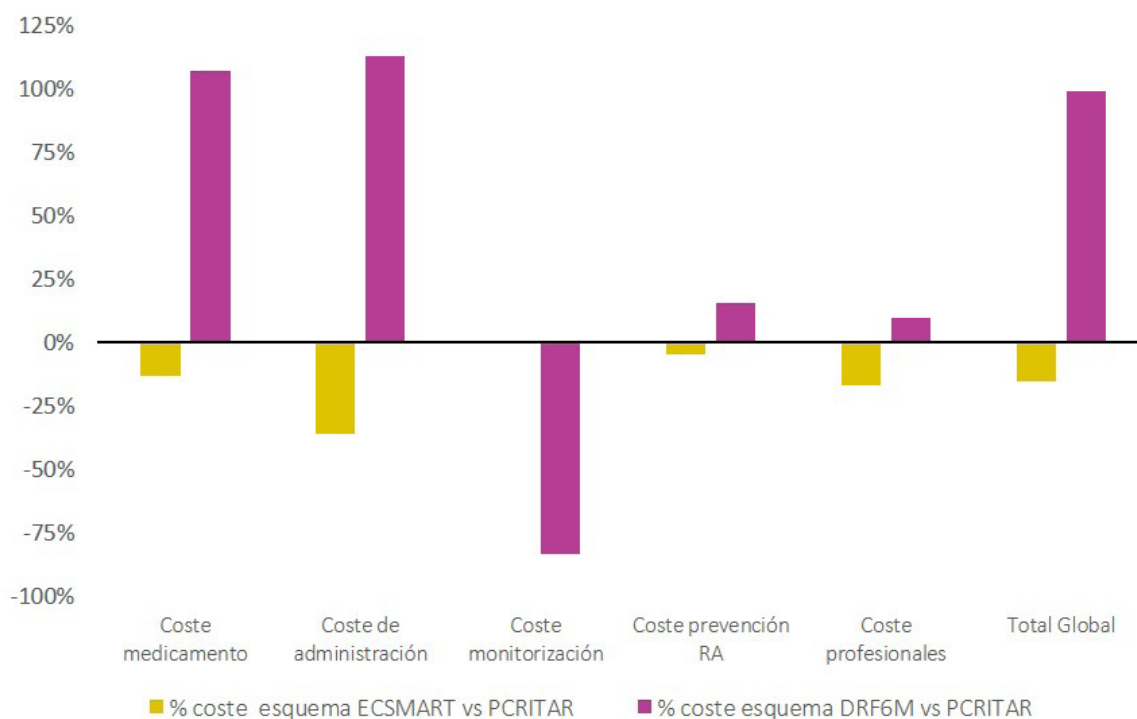


Figura 26. Porcentaje de coste diferencial por paciente y año respecto al caso base.

El análisis de sensibilidad de la evaluación económica con horizonte temporal a largo plazo consideró diferentes escenarios del esquema PCRITAR, figura 27. El mejor escenario considerado fue utilizar un esquema de ciclos 1 x 1.000 mg de RTX con intervalo de retratamiento cada 12 meses cuyo coste sería 3.075,70 €/año, el peor escenario considerado fue el esquema 2 x 1.000 mg de RTX con intervalo de retratamiento cada 6 meses cuyo coste sería de 10.990,51 €. Si cambiara la dosis de todos ciclos a 1 x 1.000 mg sin cambio en la frecuencia de retratamiento el coste sería 3.331,97 €/año y si fueran de 2 x 1.000 mg sería de 10.457,43 €. Los cambios en la dosis por ciclo, en la frecuencia de retratamiento y en el precio de adquisición de RTX fueron las variables que produjeron una mayor variabilidad en el coste. El coste de la administración en hospital de día presentó una variación en el coste anual de ±312,62 €. Los escenarios de incertidumbre de visitas de seguimiento médico supusieron ±101,62 €, sobre las pruebas de monitorización ±41,62 € y de enfermería ±16,90 €.

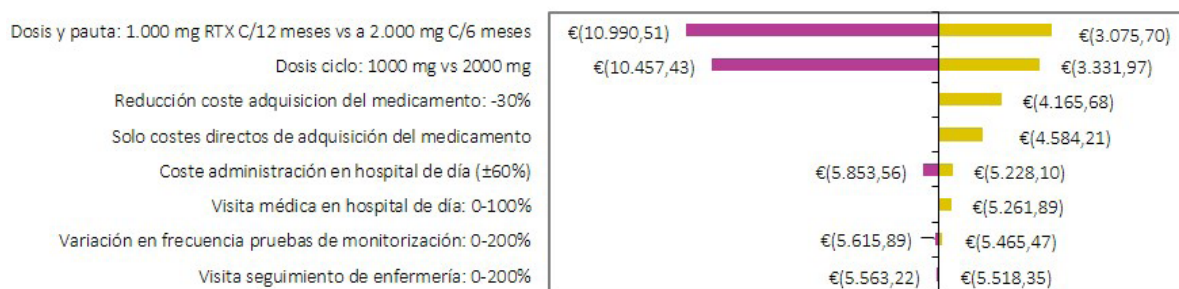


Figura 27. Gráfico de tornado del análisis de sensibilidad del AMC con horizonte temporal a largo plazo.

### Análisis de minimización de costes con horizonte temporal a corto plazo

Los resultados de la evaluación económica con horizonte temporal a 3 años estimaron un coste anual por paciente tratado con RTX de 6.476,69 € en nuestra práctica clínica PCRITAR frente a 11.365,95 € con el esquema DRF6M y con 4.793,63 € el esquema ECSMART.

El coste total del esquema de RTX se desglosó por años para un análisis más detallado. El coste del esquema PCRITAR se estimó en 9.738,21 € el primer año, 4.854,39 €/año el segundo y 4.837,49 €/año el tercero, presentado en la tabla 14.

Tabla 14. Costes directos sanitarios incluidos en el análisis con horizonte temporal a 3 años.

	PCRITAR			DRF6M			DRF6M-PCRITAR	ECSMART			ECSMART - PCRITAR
	Coste unitario (€)	Cantidad	Coste (€)	Coste unitario (€)	Cantidad	Coste (€)	Diferencia de costes (€)	Coste unitario (€)	Cantidad	Coste (€)	Diferencia de costes (€)
<b>Costes del medicamento</b>			<b>16.246,64</b>			<b>28.502,88</b>	<b>12.256,24</b>			<b>11.876,20</b>	<b>- 4.370,44</b>
Coste adquisición del medicamento año 1	1.187,62	6,84	8.123,32	1.187,62	8,00	9.500,96	1.377,64	1.187,62	6,00	7.125,72	- 997,60
Coste adquisición del medicamento año 2	1.187,62	3,42	4.061,66	1.187,62	8,00	9.500,96	5.439,30	1.187,62	2,00	2.375,24	- 1.686,42
Coste adquisición del medicamento año 3	1.187,62	3,42	4.061,66	1.187,62	8,00	9.500,96	5.439,30	1.187,62	2,00	2.375,24	- 1.686,42
<b>Costes de administración</b>			<b>1.894,68</b>			<b>3.324,00</b>	<b>1.429,32</b>			<b>1.385,00</b>	<b>- 509,68</b>
Costes de Hospital de Día año 1	277,00	3,42	947,34	277,00	4,00	1.108	160,36	277,00	3,00	831,00	- 116,34
Costes de Hospital de Día año 2	277,00	1,71	473,67	277,00	4,00	1.108	634,33	277,00	1,00	277,00	- 196,67
Costes de Hospital de Día año 3	277,00	1,71	473,67	277,00	4,00	1.108	634,33	277,00	1,00	277,00	- 196,67
Coste de administración por enfermera	-	6,84	-	-	12,00	-	0	-	5,00	-	-
<b>Costes de monitorización</b>			<b>250,70</b>			<b>50,41</b>	<b>200,56</b>			<b>250,70</b>	<b>-</b>
Coste de pruebas para prevenir toxicidad año 1	12,08	3,00	36,24	12,08	1,00	12,08	24,16	12,08	3,00	36,24	-
Coste de pruebas para prevenir toxicidad año 2	12,08	1,00	12,08	12,08	0,00	-	12,08	12,08	1,00	12,08	-
Coste de pruebas para prevenir toxicidad año 3	12,08	1,00	12,08	12,08	0,00	-	12,08	12,08	1,00	12,08	-
Coste de pruebas de efectividad año 1	38,06	3,00	114,18	38,06	1,00	38,06	83,44	38,06	3,00	114,18	-
Coste de pruebas de efectividad año 2	38,06	1,00	38,06	38,06	0,00	-	38,06	38,06	1,00	38,06	-
Coste de pruebas de efectividad año 3	38,06	1,00	38,06	38,06	0,00	-	38,06	38,06	1,00	38,06	-
<b>Costes efectos adversos</b>			<b>47,24</b>			<b>60,24</b>	<b>13,00</b>			<b>42,60</b>	<b>- 4,64</b>
Coste medicamentos para prevenir RRP (premedicación)	2,52	6,84	17,24	2,52	12,00	30,24	13,00	2,52	5,00	12,60	- 4,64
Coste determinación HBsAg y Anticore (anti - HBc)	30,00	1,00	30,00	30,00	1,00	30,00	-	30,00	1,00	30,00	-
<b>Otros costes asistenciales</b>			<b>990,82</b>			<b>1236,24</b>	<b>245,24</b>			<b>826,40</b>	<b>- 164,42</b>

	PCRITAR			DRF6M			DRF6M-PCRITAR	ECSMART			ECSMART - PCRITAR
	Coste unitario (€)	Cantidad	Coste (€)	Coste unitario (€)	Cantidad	Coste (€)	Diferencia de costes (€)	Coste unitario (€)	Cantidad	Coste (€)	Diferencia de costes (€)
Costes visitas médicas año 1	78,00	5,42	422,76	78,00	4,00	312,00	- 110,76	78,00	5,00	390,00	- 33,00
Costes visitas médicas año 2	78,00	2,71	211,38	78,00	4,00	312,00	100,62	78,00	2,00	156,00	- 55,38
Costes visitas médicas año 3	78,00	2,71	211,38	78,00	4,00	312,00	100,62	78,00	2,00	156,00	- 55,38
Costes visitas enfermera año 1	16,90	1,00	16,90	16,90	0,00	-	16,90	16,90	1,00	16,90	-
Costes visitas enfermera año 2	16,90	2,00	33,80	16,90	0,00	-	33,80	16,90	2,00	33,80	-
Costes visitas enfermera año 3	16,90	1,00	16,90	16,90	0,00	-	16,90	16,90	1,00	16,90	-
Costes validación farmacéutica	4,53	6,84	30,74	4,53	12,00	54,36	23,37	4,53	5,00	22,65	- 8,34
Coste enfermera de preparación en farmacia año 1	6,83	3,42	23,36	6,83	4,00	81,96	58,60	6,83	3,00	20,49	- 2,87
Coste enfermera de preparación en farmacia año 1	6,83€	1,71	11,68	6,83	4,00	81,96	70,28	6,83	1,00	6,83	- 4,85
Coste enfermera de preparación en farmacia año 1	6,83	1,71	11,68	6,83	4,00	81,96	70,28	6,83	1,00	6,83	- 4,85
<b>Total global 3 años</b>			<b>19.430,08</b>			<b>32.971,52</b>	<b>13.541,44</b>			<b>14.380,90</b>	<b>- 5.049,18</b>
<b>Total anual medio</b>			<b>6.476,69</b>			<b>10.990,51</b>	<b>4.513,81</b>			<b>4.793,63</b>	<b>- 1.683,06</b>
<b>Total año 1</b>			<b>9.738,21</b>			<b>11.018,56</b>	<b>1.280,35</b>			<b>8.583,42</b>	<b>- 1.154,80</b>
<b>Total año 2</b>			<b>4.854,39</b>			<b>10.976,48</b>	<b>6.122,09</b>			<b>2.907,19</b>	<b>- 1.947,19</b>
<b>Total año 3</b>			<b>4.837,49</b>			<b>10.976,48</b>	<b>6.138,99</b>			<b>2.890,29</b>	<b>- 1.947,19</b>

Abreviaturas: PCRITAR: Esquema Práctica clínica RITAR; DRF6M: Esquema dosis y retratamiento fijo; ECSMART: Esquema Estudio SMART. RRP: Reacción relacionada con la perfusión.

El ahorro anual total por optimización posológica de RTX que fue de 4.513,81 € (-41,07%) con PCRITAR y 6.196,87 € (-56,38%) con ECSMART frente al DRF6M, el esquema más utilizado en nuestro entorno.

El coste en medicamento supuso desde 82,58% a 86,42% en el horizonte a corto plazo, fue la partida con mayor peso en el coste medio anual, representado en la figura 28.

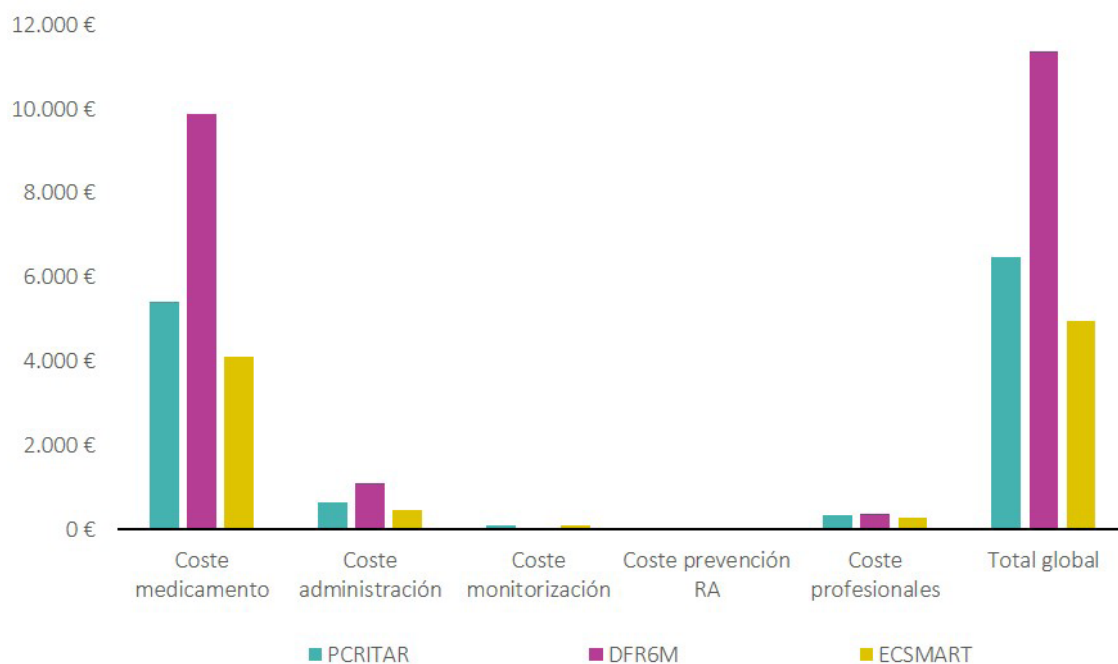


Figura 28. Coste anual y desglosado por tipo de coste en análisis horizonte temporal 3 años.

Al analizar únicamente los costes de adquisición del medicamento, se observó un ahorro anual por optimización posológica de 4.513,41 € (-41,07%) con esquema PCRITAR y de 6.196,87 € (-56,45%) el esquema ECSMART respecto al esquema de dosis estándar DRF6M. Los costes medios anuales fueron más altos en el análisis con horizonte temporal de 3 años debido al mayor peso del coste del primer año, que fue mayor porque se administraron 2 ciclos de RTX mientras que en los años sucesivos solo se administró uno.

En la figura 29 quedan reflejadas las diferencias en el coste anual según el año del análisis.

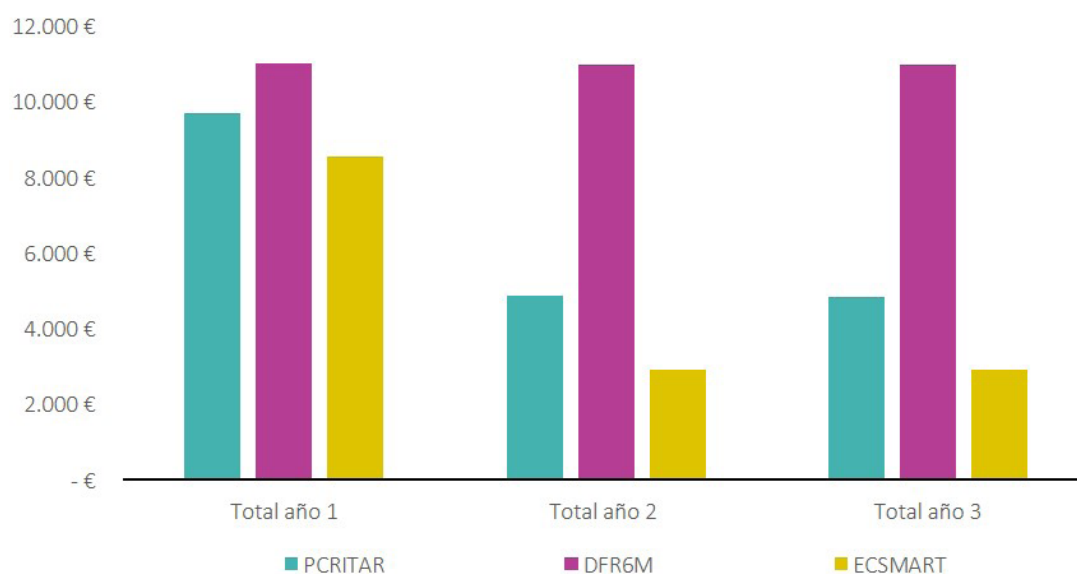


Figura 29. Costes globales por año del caso base y los comparadores en horizonte temporal 3 años.

De forma análoga al horizonte temporal a largo plazo, se analizó el coste diferencial de los comparadores frente al caso base con el horizonte temporal a 3 años. Como muestra la figura 30, el esquema DRF6M presentó un coste adicional del 75,44% en consumo de medicamento y en costes de administración debido al mayor número de infusiones. Sin embargo, se estimó un coste diferencial un 30% más bajo en valor absoluto que en el horizonte a largo plazo debido al mayor peso del coste del primer año sobre el total. Todas las partidas fueron superiores excepto los costes de monitorización, en línea al análisis con horizonte temporal alto, que se redujeron un 85,54%. El coste diferencial del ECSMART frente al PCRITAR fue del 25,90% para el medicamento y los costes de administración debido a que todos los ciclos sucesivos fueron 1 x 1.000 mg de RTX.

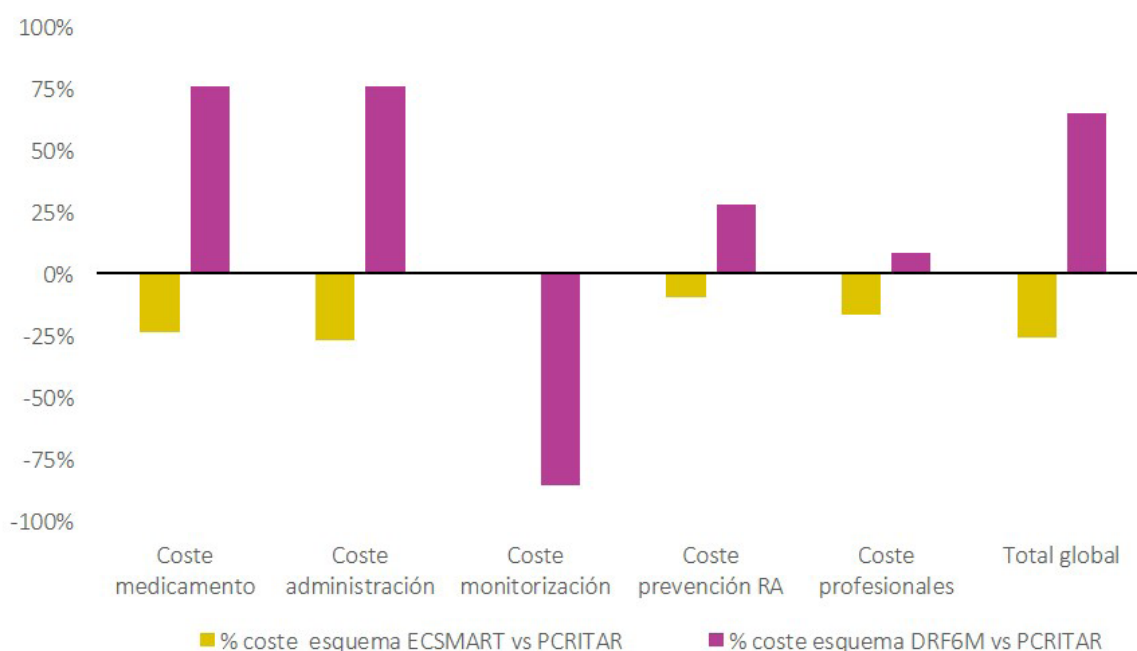


Figura 30. Porcentaje de coste diferencial por paciente y año respecto al caso base en horizonte temporal a 3 años.

Analizando exclusivamente el coste de adquisición del medicamento frente al esquema DRF6M más utilizado en práctica clínica, el esquema PCRITAR supuso una reducción de 4.085,41 € (-43,00%) y el esquema ECSMART una reducción de 5.542,23 € (-58,38%), en la figura 31 se representa el coste por año de cada alternativa.

El análisis de sensibilidad consideró diferentes escenarios sobre el esquema PCRITAR, figura 30. El mejor escenario considerado fue ciclos de 1 x 1.000 mg y retratamiento cada 12 meses, con lo que el tratamiento tendría un coste anual de 3.075,70 €, el peor escenario correspondería al esquema DRF6M con coste total anual de 10.990,51 €.

Si cambiara la dosis en todos los ciclos a 1 x 1.000 mg de RTX sin cambio en la frecuencia de retratamiento, el coste anual se reduciría a 3.436,29 €/año y si fuera de 2 x 1.000 mg RTX sería 10.990,51 €. En caso de que solo se incluyeran los costes directos de adquisición del medica-

mento, el coste anual sería de 5.415,55 € para el caso base. Si el coste de adquisición de RTX fuera un 30% menor por oferta o por aparición de biosimilares el coste anual se reduciría a 4.851,93 €/año.

La variación en el coste de administración en hospital de día supondría ±378,79 €. La incertidumbre en las visitas de seguimiento de reumatólogo supondría ±88,92€, en pruebas de monitorización ±74,72 € y en la enfermera especializada ±19,71 € sobre el coste anual del tratamiento.

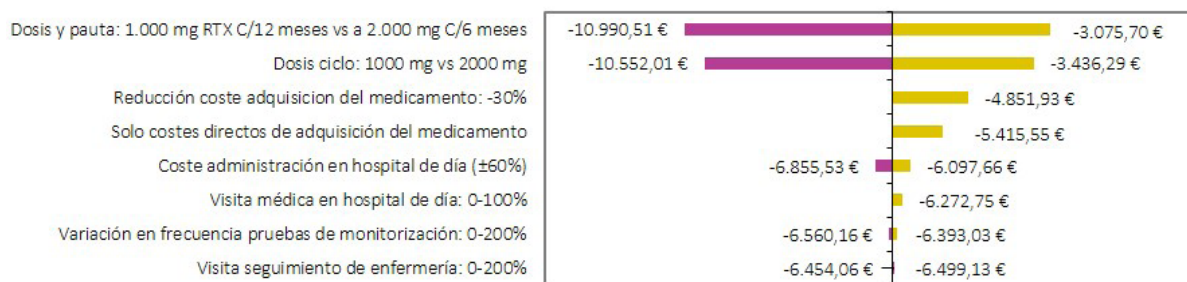


Figura 31. Gráfico de tornado del análisis de sensibilidad con horizonte temporal 3 años.

Tras evaluar los resultados del análisis de minimización de costes el esquema ECSMART fue el más eficiente en la practica clínica, independientemente del horizonte temporal considerado.



## DISCUSIÓN

El estudio RITAR describe las diferentes estrategias de utilización de RTX en la práctica clínica real a lo largo 12 años y aporta información significativa sobre cómo ha evolucionado el uso de RTX en el Hospital Universitario de La Princesa para el tratamiento de la artritis reumatoide.

La duración de la respuesta de un medicamento en la práctica clínica real, la supervivencia a largo plazo, los factores que la determinan y el coste asociado al tratamiento son algunas de las preguntas de investigación más relevantes para orientar decisiones terapéuticas, tanto a nivel clínico individual como de gestión de recursos sanitarios. En este sentido, los resultados del Estudio RITAR responden a estas preguntas de investigación, demostrando que la mediana duración de la respuesta de los ciclos de RTX con dosis reducida de es 10 meses, su persistencia de 10 años y el ahorro anual medio asociado al esquema de tratamiento optimizado de práctica clínica es del 41-47% respecto al esquema estándar de tratamiento de RTX.

### **Generalización de los resultados según las características de los pacientes y la enfermedad**

En RITAR, la mayoría de los pacientes estudiados fueron mujeres (80,70%), con 50 años (40-58) al diagnóstico de la artritis reumatoide y 60 años (51-69) al inicio del tratamiento con RTX, el 26,30% presentaban 2 o más comorbilidades y el 40,35% de los pacientes presentaron una o más manifestaciones extraarticulares de la enfermedad. Estas características pueden considerarse las características de una población de AR prevalente (75) y son similares a las descritas en otros estudios de RTX (65, 76, 77).

En la cohorte global el 93% de los pacientes presentaron autoanticuerpos FR y/o ACPA positivos. Esta proporción de seropositivos fue mayor que en el ensayo clínico SMART (65), donde el 85-89% de los pacientes que recibieron RTX eran seropositivos. En el estudio de persistencia de Oldroyd et al (78) solo estuvieron disponibles los datos de FR con un 68% seropositivos.

Sin embargo, la proporción de seropositivos de los primeros 5 años del Estudio RITAR son similares a las del estudio SMART y denota que a partir de 2009 en el Hospital Universitario de La Princesa se tendió a seleccionar principalmente a pacientes seropositivos para el tratamiento con RTX.

La actividad basal de la artritis reumatoide medida por DAS28 era 5,36 (4,77-5,95), considerada alta actividad de la enfermedad (DAS28>5,1). La capacidad funcional física basal medida por HAQ fue 1,38 (0,75-1,75), un valor similar a la situación de inicio de tratamiento biológico en España (79).

### **Análisis de utilización de rituximab en la práctica clínica**

RTX se utiliza fundamentalmente en segunda línea de tratamiento biológico según las recomendaciones (13, 22, 24), se prescribió en primera línea en uno de cada 5 pacientes principalmente hasta el año 2011. No obstante, no hemos podido esclarecer los motivos en todos los casos, probablemente fueron económicos, por contraindicaciones de uso de anti-TNF como neoplasias o tuberculosis latente, por preferencia del paciente por su estilo de vida, etc. Este uso se vería avalado por el ensayo clínico ORBIT (29), que demostró no inferioridad de RTX frente a ADA en 1ª línea de FAMEb. El estudio de efectividad y seguridad de RTX a largo plazo finés de Valleala et al (80) utilizó RTX en primera línea en el 28% de los pacientes, una proporción más elevada que en nuestra cohorte.

Posteriormente a 2012, el uso de RTX en 1ª línea declinó de forma manifiesta, posiblemente por la aprobación de otros fármacos (Inhibidores del receptor de IL-6 e Inhibidores de la coestimulación CD80/CD86).

Aunque al inicio de la comercialización de RTX se planteó de forma general el uso de RTX 2 x 1.000 mg cada 6 meses (37), en nuestra práctica clínica esta dosis estándar fue reemplazada por una dosis por ciclo optimizada de 1 x 1.000 mg en casi 1 de cada 3 ciclos, con pauta de retratamiento a demanda principalmente. El patrón más habitual consistía en iniciar el tratamiento a dosis 2 x 1.000 mg y reducir la dosis a 1 x 1.000 mg a partir del tercer ciclo de RTX en aquellos pacientes que habían tenido buena respuesta EULAR (36). Nuestros resultados no muestran diferencias en la duración de la respuesta entre la dosis por ciclo 1 x 1.000 mg RTX y 2 x 1.000 mg RTX, apoyando los datos del metaanálisis de Bredemeier et al (49, 50) y el estudio de Vital et al (45) que la dosis no parece estar relacionada con la efectividad. Las razones principales para utilizar una dosis optimizada de RTX son económicas y de seguridad, para reducir el riesgo de reacciones adversas como hipogammaglobulinemia e infecciones graves por menor una dosis acumulada de RTX, en concordancia con Bredemeier et al (49, 50) y Henry et al (76).

Numerosos ensayos clínicos de fase III han comparado la dosis 2 x 1.000 mg frente a la dosis

2 x 500 mg obteniendo resultados de eficacia y seguridad similares a 6-12 meses, a excepción de la progresión radiológica en el estudio IMAGE, que fue superior en el brazo de 2 x 1.000 mg (30). En nuestra práctica se considera la dosis optimizada con una sola infusión de 1.000 mg en lugar de 2 x 500 mg por motivos económicos y organizativos de hospital de día, que es una unidad con alta demanda y un número de puestos limitados (81). Además el coste de la administración, monitorización, prevención de las RA y los costes de profesionales serían el doble.

Como hemos expuesto en los resultados, el esquema de retratamiento del estudio SMART es más agresivo en optimización que el esquema utilizado en nuestra práctica clínica. Sin embargo, en los últimos años la tendencia es utilizar el esquema 1 x 1.000 mg desde el primer ciclo de RTX, que en una gran parte de pacientes se obtiene una buena depleción de células B de acuerdo con los resultados de Vital et al (45).

En el tratamiento de mantenimiento, la pauta de retratamiento fijo cada 6 meses fue minoritaria y se abandonó en el año 2010 por el retratamiento de RTX a demanda cuando se produce una recaída, idealmente en la fase inicial. El Documento Consenso sobre el Uso de RTX en Artritis Reumatoide (36) indicaba que el esquema de retratamiento óptimo de RTX no estaba bien establecido, dando como posibles opciones el retratamiento a demanda cuando se producía una recaída y el retratamiento programado sin que existiera deterioro, por ejemplo cada 6 meses. No obstante, ya existían datos que apoyaban el retratamiento a demanda según la estrategia “treat to target” mientras que el retratamiento programado podía estar asociado a sobretratamiento en algunos pacientes (36). La publicación del Consenso SER-SEFH de Recomendaciones para la Optimización de Terapias Biológicas en pacientes con Artritis Reumatoide, Espondilitis Anquilosante y Artritis Psoriásica (48) recomendaba tratar con RTX preferentemente a pacientes seropositivos, con una dosis individualizada u optimizada según la estrategia “treat to target”, basada en el objetivo terapéutico o en la definición de recaída. Diversos estudios habían relacionado previamente hipogammaglobulinemia con dosis acumuladas de RTX, especialmente en pacientes con niveles bajos al inicio del tratamiento. Por un lado, los resultados de utilización de RTX en los pacientes del registro AIR (82) sugerían que el riesgo de infecciones es más alto cuando los niveles de Ig G son inferiores a 6 g/l y cuando existen comorbilidades pulmonares o cardíacas. La recomendación para mejorar el riesgo-beneficio es tratar a pacientes seropositivos, evaluar la respuesta a los 3-4 meses tras la administración de RTX y retratar con otro ciclo cuando el objetivo terapéutico se pierde ( $DAS28 < 3,2$ ), sin dejar que la actividad de la enfermedad aumente a actividad alta. Este esquema ha demostrado ser efectivo y permite reducir la dosis acumulada de RTX frente a los pacientes que reciben RTX cada 6 meses de forma programada. Por otro lado, la efectividad de RTX no parece estar relacionada con la dosis prescrita, como apuntan nuestros resultados (64) y los últimos datos publicados del registro AIR (76, 83).

En 2019 la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Canadiense ha analizado la evi-

dencia disponible de RTX con retratamiento fijo cada 6 meses o a demanda. En sus resultados e implicaciones señala que la efectividad sigue sin estar firmemente establecida y no se han establecido conclusiones sobre que esquema de retratamiento alcanza mejores resultados para los pacientes (84). En la ficha técnica de RTX (25) la recomendación es evaluar la actividad a los 6 meses, repetir el tratamiento si queda actividad residual, si no se debe retrasar hasta que se reactive la enfermedad. De hecho, el estudio de extensión a 5 años del ensayo pivotal REFLEX permitía el retratamiento si quedaba actividad y la frecuencia de retratamiento reportada fue de 0,98 años en el ciclo 1-2 (n=317), 1,06 años en el ciclo 2-3 (n=259), 1,02 en el ciclo 3-4 (n=195), 0,91 años en el ciclo 4-5 (n=122) (85). Según los datos comentados anteriormente y nuestros resultados de duración de la respuesta, persistencia y económicos, apoyamos la estrategia de que el retratamiento depende de la duración de la respuesta en cada paciente y debe realizarse a demanda cuando aparecen los primeros síntomas de recaída, sin permitir que se llegue a un estado de actividad alta.

En el estudio RITAR, RTX va asociado a uno o más FAMEsc concomitantes en el 85,80% del total de ciclos, siendo los más frecuentes MTX y/o LEF de acuerdo con las recomendaciones (24, 37). Narváez et al compararon la efectividad y seguridad de RTX asociado a MTX o a LEF, con resultados de efectividad y seguridad similar entre ambos esquemas y sus conclusiones fueron que en la práctica clínica MTX es de primera elección y, en caso de contraindicación o intolerancia a MTX, LEF es una alternativa válida (86). En nuestra práctica clínica el 14,20% de los ciclos de RTX se prescribieron en monoterapia. Al analizar el uso de RTX en monoterapia, el 16,67% de los pacientes iniciaron en monoterapia en el primer ciclo y esta proporción fue aumentando en los tratamientos que iniciaron a partir de 2012, pasando del 11,10% al 23,60%. Las razones de esta tendencia no están claras y deberían ser revisadas. Desde las primeras descripciones de la utilidad de RTX en AR, se demostró que RTX en combinación con MTX proporciona mejores tasas de respuesta que en monoterapia, y en ambos casos es superior a placebo (39). Otros estudios de práctica clínica real han descrito que para aquellos pacientes que no toleran MTX, LEF puede ser una buena opción (80, 86, 87). Einarsson et al (88) establecieron como posible hipótesis que los mecanismos de acción combinados sobre células T (MTX) y células B (RTX) tienen una acción sinérgica tanto en la efectividad como en la tolerabilidad. No obstante, el uso de RTX en monoterapia en nuestra práctica clínica fue inferior al 29% descrito en la cohorte de Narváez et al (77). El proyecto EmAR-II (79), un estudio transversal de Variabilidad en el Manejo de la Artritis Reumatoide y Espondiloartritis, reveló una media de tratamientos biológicos en monoterapia del 19,70% en una muestra estratificada de pacientes de todas las Comunidades Autónomas.

La duración de la respuesta de cada ciclo de RTX en nuestra práctica clínica fue de 10 meses (64), lo que permite un intervalo de retratamiento cómodo y con aceptable control de la enfermedad en una gran parte de los pacientes. Otros estudios presentaron un intervalo

de retratamiento desde 8,5 meses en los ensayos clínicos SMART (65) y RESET (89) hasta 12 meses en la fase de extensión del ensayo clínico pivotal REFLEX (85) o 11-13 meses en el estudio a largo plazo finés de Valleala et al (80). En el estudio finés se señalaba que el enfoque de retratamiento fue tras recaída en una proporción considerable de pacientes y la media de actividad DAS28 basal antes de cada ciclo fue cada vez menor en los ciclos sucesivos, lo que concuerda con nuestros resultados. En el ensayo SMART se retrataba con un nuevo ciclo de RTX cuando se perdía el objetivo terapéutico ( $\text{DAS28} > 3,2$ ), el intervalo de retratamiento fue 6,5 meses hasta el primer retratamiento, 8,6 meses hasta el 2º retratamiento en el brazo de retratamiento con 1 x 1.000 mg de RTX y 8,4 meses en el brazo de retratamiento con 2 x 1.000 mg de RTX (65).

Los factores asociados a la duración de la respuesta en nuestro modelo multivariable son recibir tres o más ciclos de RTX y edad mayor de 65 años. Estos factores podían presentar cierto sesgo de indicación, dado que los pacientes que presentan mala respuesta tras el ciclo 1-2 de RTX habitualmente suspenden el tratamiento antes del tercer ciclo. Además, posiblemente se retrasó el retratamiento con RTX en los pacientes ancianos por razones de seguridad. Otras variables que tendieron a asociarse a una mayor duración de la respuesta fueron la seropositividad y un máximo de dos tratamientos biológicos previos. De media, los pacientes seropositivos tuvieron una duración de la respuesta 3 meses más larga que los pacientes seronegativos, de acuerdo con estudios previos (7, 42). Este hallazgo es coherente con la hipótesis de que la patogénesis de la enfermedad en los pacientes con autoanticuerpos positivos es más dependiente de células B (6). Por otra parte, los pacientes que recibieron 3 o más tratamientos biológicos previos tuvieron una duración de la respuesta 2 meses más corta que aquellos en los que RTX se prescribió en primera o segunda línea, de acuerdo con la ya conocida menor respuesta del tratamiento en los pacientes más refractarios (77) y apoyaría el que RTX se use en 1ª línea para mejorar su tasa de respuesta.

En resumen, nuestros resultados sugieren que después de un primer ciclo de 2 x 1.000 mg RTX los retratamientos podrían programarse a demanda con dosis optimizada de 1 x 1.000 mg, porque se detecta un menor número de células B en las fases iniciales de la recaída cuando se usa RTX con retratamiento a demanda (90). Para evitar recaídas graves de la enfermedad durante el uso de RTX a demanda se puede monitorizar la repoblación de linfocitos B, aunque su utilización es mayor en los pacientes concordantes (43). En los pacientes discordantes que siguen inactivos meses después de la repoblación los ciclos sucesivos suelen ayudar a predecir la recaída (28), pues el tiempo desde la repoblación de células B hasta el inicio de los síntomas suele ser característica de cada paciente (datos no publicados) como lo demuestra que la actividad pre-ciclo vaya disminuyendo.

## Estudio de persistencia a largo plazo de rituximab en la práctica clínica

En el estudio RITAR la mediana de persistencia del tratamiento con RTX fue de aproximadamente 10 años y la tasa de incidencia de discontinuación de RTX de 7,67 por cada 100 pacientes-año. Nuestros resultados son muy diferentes a la supervivencia de 1,2 años, con una tasa de incidencia de discontinuación de 44,3 por cada 100 pacientes-año descrita por León et al (91) en un estudio de persistencia a largo plazo del global de terapias biológicas utilizadas en AR en otro hospital terciario de la Comunidad de Madrid, en un periodo de tiempo similar al que nosotros describimos (2000-2013). La discrepancia podría ser debida a que este estudio consideró evento la discontinuación de tratamiento por decisión del paciente, mejoría según criterio médico y otras causas, como embarazo o cirugía electiva. Otros estudios de persistencia apuntan a medianas de supervivencia de RTX de 4 años en periodos de estudio más cortos (76, 78, 83, 87, 88, 92). Nuestra tasa de incidencia de discontinuación es acorde a 6-7 eventos por cada 100 pacientes-año descrita en el registro de terapias biológicas alemán (87). Nuestros resultados coinciden con los de Oldroyd et al (78), un estudio de persistencia a largo plazo a partir de los datos del registro británico British Society of Rheumatology Biologics Register for RA (BSRBR-RA) con una tasa de retención similar en pacientes con y sin experiencia previa a biológicos, lo que favorecería la elección de RTX frente a un segundo antiTNF ya que presentan menor supervivencia cuando ya ha habido un fracaso previo a estos fármacos (93).

En nuestra práctica clínica los motivos de discontinuación más frecuentes son falta de efectividad, seguido de problemas de seguridad, muerte achacable a RTX y no encontramos ninguna discontinuación por remisión prolongada. En el estudio de Oldroyd et al (78) tras falta de efectividad la segunda causa descrita fue muerte por cualquier causa, por el contrario en nuestro análisis diferenciamos las muertes relacionadas con RTX de las muertes por otras causas. En el estudio de Gottenberg et al (83), la supervivencia de RTX a 24 meses fue del 68,60% y los motivos de discontinuación más frecuentes fueron falta de efectividad, problemas de seguridad, otras razones y muerte por cualquier causa. En este estudio se consideró discontinuación por falta de efectividad el inicio de un FAMEsc asociado a RTX y el aumento de la dosis diaria de glucocorticoide oral de más de 10 mg/día durante 2 visitas seguidas (83), mientras que nuestro estudio no tuvimos en cuenta estas circunstancias. Tras analizar varios estudios consideramos que los motivos de discontinuación no son fácilmente comparables debido a que el criterio de evento no fue el mismo.

En el estudio RITAR, la persistencia de RTX en pacientes seropositivos es 3 veces mayor que en los seronegativos según el análisis bivariable y el multivariable. Nuestros resultados apoyan una mayor efectividad de RTX para formas seropositivas de AR, de acuerdo con el metaanálisis de ensayos clínicos de Isaacs et al (42) y con el estudio de persistencia en práctica clínica habitual de Oldroyd et al (78). Este resultado también es acorde al Consenso SER-SEFH de Recomendaciones para la Optimización de Biológicos en pacientes con artritis reumatoide

(48), que recomienda usar RTX en los pacientes seropositivos ya que son los que obtienen una respuesta clínica mayor y más duradera.

En nuestra población el 16,67% de los pacientes iniciaron RTX en monoterapia por contraindicación o intolerancia a FAMEsc, entre otras razones. Nuestros resultados indican que el riesgo de discontinuación de RTX en monoterapia aumenta 2-3 veces más que cuando RTX va asociado a FAMEsc, tanto en el primer ciclo como en el total de ciclos de RTX recibidos. Todo ello respalda nuestro hallazgo de que el uso de RTX en monoterapia se asocia a menor persistencia y debería evitarse en lo posible y sugiere que no sería la terapia biológica idónea para pacientes que no toleran FAMEsc.

Otra de las fortalezas del estudio es el análisis en profundidad de múltiples ciclos de tratamiento con diferentes dosis y pautas de administración, que arrojan algunos resultados relevantes para la práctica diaria. Las dosis de 1.000 mg por ciclo y la pauta de retratamiento a demanda no se asoció a una menor persistencia a largo plazo de RTX. Sin embargo, la dosis acumulada mayor de 2.000 mg de RTX al año sí se asoció a una menor persistencia. Esto puede relacionarse con que los pacientes con peor respuesta a RTX fueron retratados con ciclos más frecuentes y con dosis estándar, y finalmente acabarían suspendiendo el tratamiento por falta de efectividad. Esta práctica no se ha relacionado con una mayor efectividad. Otra explicación podría ser que los pacientes con mayor dosis acumulada anual sufren complicaciones con mayor frecuencia como hipogammaglobulinemia y riesgo de infecciones. Por lo tanto, esquemas menos agresivos como el uso de ciclos de 1.000 mg de RTX en pauta a demanda podrían ser de elección para evitar reacciones adversas. En base a lo anteriormente comentado, una selección inteligente de pacientes candidatos a continuar el tratamiento optimizado de RTX sería utilizar ciclos de 1 x 1.000 mg y seleccionar a los pacientes que presenten una duración de la respuesta mayor de 8 meses, lo que se asegura una dosis acumulada anual menor de 2.000 mg de RTX.

### **Evaluación económica de diferentes esquemas de rituximab en la práctica clínica**

El análisis de minimización de costes estimó que el esquema de RTX de nuestra práctica clínica fue más eficiente que el esquema de RTX estándar con ciclos de dosis 2 x 1.000 mg y retratamiento cada 6 meses. La opción más eficiente fue el esquema de retratamiento basado en la estrategia SMART, debido a que su posología presenta menor dosis por ciclo y un retratamiento cada 9 meses, lo que lleva asociado menores costes directos sanitarios.

En la identificación de costes unitarios se utilizaron principalmente precios oficiales y precios públicos de asistencia sanitaria debido a que el proceso de atención sanitaria se enmarca dentro de un hospital público. Otra razón importante de su utilización fue para poder aumentar la transferibilidad del estudio a otros contextos. Solo en algún caso limitado en el que no estuvo

disponible el precio público u oficial se utilizó el coste asistencial del hospital, por ejemplo, en pruebas de laboratorio y en fungibles, estos últimos no incluidos en el análisis por ser considerados irrelevantes.

El coste del medicamento supone el 85% del coste total del tratamiento. Analizando únicamente los costes de adquisición de RTX, el esquema de práctica clínica PCRITAR supone un ahorro del 43-52% frente al esquema DRF6M y el esquema ECSMART un ahorro del 56-58%, un ahorro similar al 65% que estimaron Henry et al en un análisis a largo plazo de RTX los sobre pacientes incluidos en el registro multicéntrico francés AIR a 5 años (76, 94). El ahorro observado en los esquemas a dosis optimizadas se relaciona positivamente en el tiempo, presentando mayor ahorro a mayor horizonte temporal. Al comparar los dos análisis con diferente horizonte temporal, se observa que los costes a 3 años fueron mayores en los esquemas de RTX a dosis optimizadas debido a que en corto plazo tiene un peso mayor el coste del medicamento en el primer año, que se administran dos ciclos frente a los años sucesivos donde solo se administra uno. Sin embargo, en el análisis con horizonte temporal a largo plazo el coste del primer año de tratamiento se reparte en un periodo más largo, impactando menos en el coste medio anual del tratamiento. Si todos los pacientes alcanzaran un seguimiento 12 años, el coste anual medio del esquema PCRITAR sería más bajo ya que a partir del 6º ciclo la proporción de ciclos de 1 x 1.000 mg es mayoritaria frente a la de 2 x 1.000 mg.

Brademeier et al (49, 50) encontraron una tendencia de mayor efectividad en los grupos de dosis estándar, sin embargo las diferencias de eficacia se consideraron marginales con relación a la reducción económica tan relevante (76).

En el análisis de sensibilidad destacó una alta variabilidad en el coste de los escenarios con incertidumbre en la dosis, frecuencia de retratamiento con RTX o coste de adquisición sobre el coste anual del tratamiento con RTX. Los costes de administración en hospital de día mostraron una variación leve y los costes de visitas de seguimiento por el reumatólogo, enfermera y las pruebas de laboratorio tuvieron un impacto mínimo en el coste medio anual.

Durante la realización del estudio en práctica clínica PCRITAR se observó que el uso de RTX a dosis optimizadas, retratamientos a demanda y la monitorización del tratamiento fueron evolucionando por la experiencia de utilización de RTX de los reumatólogos y por los cambios en estándares de práctica clínica. Desde nuestra experiencia, para que la estrategia de RTX con dosis optimizadas sea exitosa el menor coste del medicamento debe ser compensado con un seguimiento clínico estrecho. En nuestra práctica clínica se estimaron visitas médicas y de enfermería para seguimiento de la actividad de la enfermedad cada 2 meses a partir del sexto mes. Las visitas médicas, de enfermera especializada y de pruebas de laboratorio tuvieron un impacto bajo en el coste anual del tratamiento pero supuso un aumento de carga asistencial para el médico el evaluar a los pacientes en tratamiento con RTX cada 4 meses para realizar un seguimiento estrecho y para identificar la frecuencia de recaída del paciente con el fin de

programar, e idealmente anticipar, el retratamiento a la recaída.

Se observó cierta tendencia de utilización de esquemas optimizados en algunos facultativos, lo que sugiere que la probabilidad de ser tratado con dosis reducida de RTX podría estar relacionada con el facultativo además de con el contexto clínico del paciente. También tuvo un papel destacado la enfermera especializada para identificar el inicio de los síntomas de una recaída, administrar corticoides parenterales para tratar los síntomas agudos, si fuera necesario, y programar una visita extra con su reumatólogo de referencia. El farmacéutico tuvo un papel relevante en la fase de validación del tratamiento, con una revisión adicional de los parámetros de efectividad y seguridad y coordinando la elaboración del medicamento en comunicación directa con el reumatólogo del hospital de día.

Existen pocos estudios comparativos directos de RTX frente a otros FAMEb. Sin embargo, los resultados del estudio ORBIT (29), un análisis de coste-utilidad que analizó los costes directos de adquisición del medicamento RTX y ADA, administración, visitas médicas, pruebas de monitorización, resultaron unos costes directos menores con RTX. Debido a la falta de diferencias en eficacia, seguridad y utilidad, el tratamiento de RTX en 1ª línea demostró ser no inferior al tratamiento con anti-TNF en pacientes seropositivos y naive a tratamientos biológicos, presentando RTX un mejor coste-utilidad a 12 meses (29).

Las principales fortalezas de este estudio postcomercialización es que da información complementaria a los ensayos clínicos, aportando datos de pacientes reales y además comparando esquemas de tratamiento diferentes a los autorizados en ficha técnica. En la evaluación económica de RTX las fortalezas son las que derivan de proceder de un estudio en práctica clínica real, sobre pacientes reales y de larga duración. RTX, por la heterogeneidad en sus pautas, por su frecuencia de retratamiento variable y por la dificultad para recoger el momento de la discontinuación es un fármaco que tiene una evaluación y análisis complicado. Los resultados de este estudio son valiosos porque permiten aumentar la información y sacar conclusiones para la toma de decisiones, para la selección del esquema de RTX más eficiente en la práctica clínica. La decisión de iniciar el tratamiento con RTX, la dosis y pauta a utilizar o la decisión de suspensión del tratamiento se basó en la práctica y experiencia del reumatólogo, que pudo tener una mayor tendencia al manejo con pautas a demanda por la familiaridad con el medicamento adquirida en los ensayos clínicos iniciales.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones derivadas de su diseño retrospectivo como falta de datos, pérdidas de seguimiento. No disponíamos de un registro estructurado de actividad de la enfermedad en el seguimiento y los datos perdidos impidieron analizar el impacto de las variaciones de actividad en las pautas de utilización de RTX. En el estudio RITAR las determinaciones de ACPA basales no estuvieron disponibles en los periodos iniciales del estudio y por esta razón se presentan los biomarcadores de forma conjunta. La incorporación de marcadores de células B como CD19+ o el recuento de inmunoglobulinas Ig G no han sido

práctica estandarizada durante gran parte del periodo de estudio, por lo que no se pudo analizar su impacto en la persistencia, pero actualmente están incorporadas en la práctica clínica. Algunas limitaciones del análisis de minimización de costes fueron debidas al carácter teórico inherente a cualquier evaluación económica, así como las derivadas de las asunciones realizadas. La variable principal a comparar fue la dosis por ciclo de RTX y el intervalo de retratamiento, que fue una variable secundaria de efectividad en los estudios de los comparadores y está relacionada con la duración de la respuesta en los esquemas con retratamiento a demanda. La información sobre eficacia y efectividad estuvo sustentada por una evidencia limitada y con posibles limitaciones metodológicas.

Los datos, los métodos y los resultados del análisis de minimización de costes puede ser reproducibles en otro centro y consideramos que este estudio es transferible. Sin embargo, nuestro caso base solo es generalizable en los centros que utilicen RTX con retratamiento a demanda para tratar una recaída o cuando la actividad aumenta. No tenemos constancia si todos los hospitales de nuestro entorno utilizan este esquema en su práctica clínica diaria.

## CONCLUSIONES

1. Rituximab se debe utilizar preferentemente en pacientes con artritis reumatoide con FR y/o ACPA positivos.
2. La dosis por ciclo no tiene un papel relevante en la duración de la respuesta ni en la persistencia. Se podría considerar la optimización de RTX para el tratamiento de pacientes con AR en base a los resultados de efectividad disponible, si se dispone de recursos asistenciales para un seguimiento estrecho.
3. Prescribir RTX asociado a un fármaco modificador de la enfermedad sintético convencional, ya que según nuestros resultados el uso de RTX en monoterapia se asocia a menor persistencia a largo plazo.
4. La pauta de retratamiento de RTX sigue sin estar bien establecida. Desde nuestra experiencia recomendamos el retratamiento a demanda cuando se pierde el objetivo terapéutico ( $DAS28 > 3,2$ ) o se produce una recaída, se recomienda retratar en la fase inicial de una recaída sin dejar que se llegue a alta actividad. Consideramos que pauta de retratamiento fija cada 6 meses no se debería seguir utilizando en el tratamiento de mantenimiento de RTX en la práctica clínica.
5. Desde el punto de vista económico, el uso de dosis optimizada y pauta de retratamiento a demanda supone una reducción de costes de adquisición de medicamento del 43-52%. Es necesario tener en cuenta que el tratamiento de mantenimiento a demanda exigen una monitorización más estrecha de los pacientes.
6. Desde el punto de vista de los costes, es eficiente monitorizar marcadores de células B para evaluar la efectividad del tratamiento con RTX y el recuento de Ig G para evitar reacciones adversas como hipogammaglobulinemia y un mayor riesgo de infecciones.



## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-38.
2. GUIPCAR Gdtdl. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Madrid.: Sociedad Española de Reumatología; 2019. Available from: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2019/04/Guia-de-Practica-Clinica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>.
3. Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(1):88-95.
4. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MA, Carmona L, Group SS. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(7):1088-92.
5. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*. 2018;320(13):1360-72.
6. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4:18001.
7. Martin-Mola E, Balsa A, Garcia-Vicuna R, Gomez-Reino J, Gonzalez-Gay MA, Sanmarti R, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies and their value for predicting responses to biologic agents: a review. *Rheumatology international*. 2016;36(8):1043-63.
8. Mankia K, Emery P. Review: Preclinical Rheumatoid Arthritis: Progress Toward Prevention. *Arthritis & Rheumatology*. 2016;68(4):779-88.
9. Finckh A, Liang MH, van Herckenrode CM, de Pablo P. Long-term impact of early treatment

on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthritis and rheumatism*. 2006;55(6):864-72.

10. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1988;31(3):315-24.

11. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(9):2569-81.

12. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, Bathon J, Boers M, Bombardier C, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(10):1360-4.

13. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(3):492-509.

14. Gonzalez-Alvaro I, Castrejon I, Carmona L, Act-Ray P, groups Es. The comparative responsiveness of Hospital Universitario Princesa Index and other composite indices for assessing rheumatoid arthritis activity. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214717.

15. Gonzalez-Alvaro I, Castrejon I, Ortiz AM, Toledano E, Castaneda S, Garcia-Vadillo A, et al. Cut-Offs and Response Criteria for the Hospital Universitario La Princesa Index (HUPI) and Their Comparison to Widely-Used Indices of Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *PLoS One*. 2016;11(9):e0161727.

16. Castrejon I, Carmona L, Ortiz AM, Belmonte MA, Martinez-Lopez JA, Gonzalez-Alvaro I. Development and validation of a new disease activity index as a numerical sum of four variables in patients with early arthritis. *Arthritis care & research*. 2013;65(4):518-25.

17. Riel PLCMv. DAS calculator [www.das-score.nl](http://www.das-score.nl)2019 [Available from: <https://www.das-score.nl/das28/DAScalculators/dasculators.html>].

18. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(1):3-15.

19. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(4):631-7.

20. Smolen JS. Treat-to-target: rationale and strategies. *Clinical and experimental rheumato-*

logy. 2012;30(4 Suppl 73):S2-6.

21. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(8):1479-85.

22. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis care & research*. 2016;68(1):1-25.

23. Balsa A. Definiendo la remisión en la artritis reumatoide: nuevos criterios de la ACR/EULAR. *Reumatol Clin*. 2011;6S3:S12-5.

24. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(6):960-77.

25. Mabthera (rituximab) Ficha técnica rituximab Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [30/04/2019]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/98067002/FT\\_98067002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/98067002/FT_98067002.pdf).

26. Castañeda S, Gonzalez-Alvaro I. Novelties in the therapeutic scene of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2017;13(2):63-5.

27. Sanmarti R, Garcia-Rodriguez S, Alvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Caliz R, et al. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2015;11(5):279-94.

28. Becerra Fernández E. Artritis reumatoide y terapia de depleción de linfocitos B: relaciones entre la expresión de receptores del factor activador de linfocitos B y los patrones de recaída clínica. Biblioteca Universidad Complutense de Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2015.

29. Porter D, van Melckebeke J, Dale J, Messow CM, McConnachie A, Walker A, et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *The Lancet*. 2016;388(10041):239-47.

30. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, Peterfy CG, van Vollenhoven RF, Stohl W, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(1):39-46.

31. van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB. Longterm Safety of Ri-

tuximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(10):1761-6.

32. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(9):2793-806.

33. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(5):1390-400.

34. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(9):1629-35.

35. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, Tremblay JL, Carreno L, Armstrong G, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(9):1683-93.

36. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dorner T, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(6):909-20.

37. Martin Mola E, Hernandez B, Garcia-Arias M, Alvaro-Gracia JM, Balsa A, Reino JG, et al. Consensus on the Use of Rituximab in Rheumatoid Arthritis. A document with evidence-based recommendations. *Reumatol Clin*. 2011;7(1):30-44.

38. Teng YK, Wheeler G, Hogan VE, Stocks P, Levarht EW, Huizinga TW, et al. Induction of long-term B-cell depletion in refractory rheumatoid arthritis patients preferentially affects autoreactive more than protective humoral immunity. *Arthritis research & therapy*. 2012;14(2):R57.

39. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350(25):2572-81.

40. Leandro MJ, Cambridge G, Ehrenstein MR, Edwards JC. Reconstitution of peripheral blood B cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(2):613-20.

41. Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein MR, Salden M, Bodman-Smith M, et al.

Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(8):2146-54.

42. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, Tak PP, Wang J, Lei G, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(3):329-36.

43. Cambridge G, De La Torre I. Response to Rituximab: Has the Original Hypothesis Been Confirmed? *Current Pharmaceutical Design*. 2015;21(2):212-20.

44. Cambridge G, Stohl W, Leandro MJ, Migone TS, Hilbert DM, Edwards JC. Circulating levels of B lymphocyte stimulator in patients with rheumatoid arthritis following rituximab treatment: relationships with B cell depletion, circulating antibodies, and clinical relapse. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(3):723-32.

45. Vital EM, Rawstron AC, Dass S, Henshaw K, Madden J, Emery P, et al. Reduced-dose rituximab in rheumatoid arthritis: efficacy depends on degree of B cell depletion. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(3):603-8.

46. Leandro MJ, Becerra-Fernandez E. B-cell therapies in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(4):535-48.

47. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Reactivación de la Hepatitis B secundaria a tratamiento inmunosupresor. Información para profesionales sanitarios. In: *Medicamentos de Uso Humano S*, editor. 2014.

48. González-Álvaro I, Martínez-Fernández C, Dorantes-Calderón B, García-Vicuna R, Hernández-Cruz B, Herrero-Ambrosio A, et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(7):1200-9.

49. Bredemeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low- versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis care & research*. 2014;66(2):228-35.

50. Bredemeier M, Campos GG, de Oliveira FK. Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing low- versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*. 2015;34(10):1801-5.

51. Puig-Junoy J O-MJ, Trapero-Bertrán M, Abellán-Perpiñán JM, Brosa-Riestra M y Servei Català de la Salut (CatSalut). Guía y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario de medicamentos en el ámbito del CatSalut. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Servei Català de la Salut; 2014. Available from: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1057/guia\\_recomanacions\\_avaluacions\\_economicques\\_medicaments\\_catsalut\\_2014\\_cas](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1057/guia_recomanacions_avaluacions_economicques_medicaments_catsalut_2014_cas).

pdf?sequence=2.

52. Ortega Eslava A MGR, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos: SEFH. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.; 2016. Available from: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis>.

53. Lajas C, Abasolo L, Bellajdel B, Hernandez-Garcia C, Carmona L, Vargas E, et al. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. *Arthritis and rheumatism*. 2003;49(1):64-70.

54. Instituto de Investigación Sanitaria de la Princesa. Unidad de Terapias Biológicas 2017 [Available from: <https://www.iis-princesa.org/infraestructuras/unidad-de-terapias-biologicas/>].

55. Ramírez Herráiz E. Impacto Económico De La Utilización De Los Antagonistas Del Factor De Necrosis Tumoral En Artropatías Inflamatorias: Universidad de Granada; 2015.

56. Álvaro-Gracia JM. Unidad de Terapias Biológicas de La Princesa (UTB) multidisciplinar del Hospital Universitario de La Princesa (HUP). Gestion Racional y Registro de Terapias Biológicas. 2014. In: Buenas Prácticas en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Available from: [https://www.msccbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/BBPP\\_2014/Anexo\\_I\\_Def\\_BBPP\\_Reumatic\\_Musculoesq\\_C7\\_MADRID\\_2014.pdf](https://www.msccbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/BBPP_2014/Anexo_I_Def_BBPP_Reumatic_Musculoesq_C7_MADRID_2014.pdf).

57. Roman Ivorra JA, Rosas Gomez-Salazar J, Calvo Catala J, Grupo para el estudio de los hospitales de día de reumatología de la Sociedad Valenciana de R. Implantación de un modelo de hospital de día: propuesta de medidas que garanticen las necesidades específicas de los servicios de reumatología de la Comunidad Valenciana (España). *Reumatol Clin*. 2011;7(6):421-2.

58. Casaus Lara ME, Tarno Fernández ML, Martín de Rosales AM, García Salom P, López Cabezas C, al DPCe. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 2014. Available from: [https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP\\_JUNIO\\_2014\\_VF.pdf](https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf).

59. Martínez-Tutor MJ. Evaluación económica de la centralización de mezclas intravenosas. *Farm Hosp*. 2006;30(6):351-8.

60. España. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado* 2006.

61. España. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado* 2015. p. 62935 a 3030.

62. España. Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias. Texto consolidado 28 marzo 2014. Boletín Oficial del Estado 2003.
63. J. Esteve-Vives, E. Batlle-Gualda, A. Reig, Española Grupo Para la Adaptación del HAQ a la población española. Versión Española del Health Assessment Questionnaire (HAQ). Available from: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/07/HAQ-SER-SPANISH-QUESTIONNAIRE.pdf>.
64. Cañamares-Orbis I, Merino L, Lopez J, Llorente I, Garcia-Vadillo A, Ramirez E, et al. Experience With the Use of Rituximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in a Tertiary Hospital in Spain: RITAR Study. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2018.
65. Mariette X, Rouanet S, Sibilia J, Combe B, Le Loet X, Tebib J, et al. Evaluation of low-dose rituximab for the retreatment of patients with active rheumatoid arthritis: a non-inferiority randomised controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(8):1508-14.
66. Schmier J, Ogden K, Nickman N, Halpern MT, Cifaldi M, Ganguli A, et al. Costs of Providing Infusion Therapy for Rheumatoid Arthritis in a Hospital-based Infusion Center Setting. *Clinical Therapeutics*. 2017;39(8):1600-17.
67. Nolla JM, Martin E, Llamas P, Manero J, Rodriguez de la Serna A, Fernandez-Miera MF, et al. An estimate of the cost of administering intravenous biological agents in Spanish day hospitals. *Therapeutics and clinical risk management*. 2017;13:325-34.
68. Nomenclátor oficial de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. In: Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia Ministerio de Salud, Servicios Sociales e Igualdad, editor. Intranet: Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios Servicio Madrileño de Salud; 2015.
69. España. Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. BOE 2010.
70. Comunidad de Madrid. Orden 713/2013, de 6 de septiembre, por la que se fijan los precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de la Red de Centros de la Comunidad de Madrid. Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid, de 10 de septiembre de 2013. Madrid 2013. p. 8-30.
71. Generalitat Valenciana. Ley 7/2014, de 22 de diciembre, de Medidas Fiscales, de Gestión Administrativa y Financiera, y de Organización de la Generalitat. Diari Oficial de la Comunitat Valenciana 2014.
72. Servicio de Contabilidad Analítica Hospital Universitario de la Princesa. Resultados de la gestión analítica año 2015. GESCOT (Gestión de Costes). In: SERMAS, editor. 10G 9I ed 2015.

73. Comunidad de Madrid. Acuerdo de 12 de junio de 2014, del Consejo de Gobierno, por el que se actualiza el Catálogo de Servicios y Actividades de Naturaleza Sanitaria susceptibles de ser retribuidos mediante precios públicos en el ámbito de la Comunidad de Madrid. In: Sanidad Cd, editor. Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid, de 10 de julio. 2014. p. 57-67.
74. Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes M<sup>a</sup> D, López-Briz E, Puigventós Latorre F. Instrumento EXCEL de ayuda para la evaluación económica. In: EXCEL\_ayuda\_Guia\_EE\_e\_IP\_GENESIS\_03-03-2018, editor.: SEFH. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
75. Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmarti R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(9):897-900.
76. Henry J, Gottenberg JE, Rouanet S, Pavy S, Sellam J, Tubach F, et al. Doses of rituximab for retreatment in rheumatoid arthritis: influence on maintenance and risk of serious infection. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(3):538-47.
77. Narváez J, Díaz-Torne C, Ruiz JM, Hernández MV, Torrente-Segarra V, Ros S, et al. Predictors of response to rituximab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to anti-TNF agents or traditional DMARDs. *Clinical and experimental rheumatology*. 2011;29(6):991-7.
78. Oldroyd AGS, Symmons DPM, Sergeant JC, Kearsley-Fleet L, Watson K, Lunt M, et al. Long-term persistence with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2018;57(6):1089-96.
79. Sociedad Española de Reumatología. Proyecto EMAR II. Variabilidad en el manejo de la artritis reumatoide y las espondiloartritis en España. Informe de Resultados. 2011, actualizado 2015 15/5/2019:[86 p.]. Available from: [https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/EMAR\\_Informe.pdf](https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/EMAR_Informe.pdf).
80. Valleala H, Korpela M, Hienonen-Kempas T, Immonen K, Lahteenmaki J, Uusitalo T, et al. Long-term real-life experience with rituximab in adult Finnish patients with rheumatoid arthritis refractory or with contraindication to anti-tumor necrosis factor drugs. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2015;21(1):24-30.
81. Hernandez Miguel MV, Martin Martinez MA, Corominas H, Sanchez-Piedra C, Sanmarti R, Fernandez Martinez C, et al. Variability in Rheumatology day care hospitals in Spain: VALORA study. *Reumatol Clin*. 2017;13(1):10-6.
82. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(9):2625-32.
83. Gottenberg JE, Morel J, Perrodeau E, Bardin T, Combe B, Dougados M, et al. Comparative

effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study. *BMJ*. 2019;364:l67.

84. Perras C, Singh K, Ahuja T, McCormack S. Rituximab Maintenance Therapy to Treat Rheumatoid Arthritis. *CADTH Technology Review: Optimal Use 360 Report* [Internet]. 2019; 18:[10 p.]. Available from: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/hta-he/HO0002-HE0021-rituximab-for-RA.pdf>.

85. Keystone EC, Cohen SB, Emery P, Kremer JM, Dougados M, Loveless JE, et al. Multiple courses of rituximab produce sustained clinical and radiographic efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to 1 or more tumor necrosis factor inhibitors: 5-year data from the REFLEX study. *The Journal of rheumatology*. 2012;39(12):2238-46.

86. Narváez J, Díaz-Torné C, Ruiz JM, Hernández MV, Torrente-Segarra V, Ros S, et al. Comparative effectiveness of rituximab in combination with either methotrexate or leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2011;41(3):401-5.

87. Richter A, Strangfeld A, Herzer P, Wilden E, Bussmann A, Listing J, et al. Sustainability of Rituximab Therapy in Different Treatment Strategies: Results of a 3-Year Followup of a German Biologics Register. *Arthritis care & research*. 2014;66(11):1627-33.

88. Einarsson JT, Evert M, Geborek P, Saxne T, Lundgren M, Kapetanovic MC. Rituximab in clinical practice: dosage, drug adherence, Ig levels, infections, and drug antibodies. *Clinical rheumatology*. 2017;36(12):2743-50.

89. Haraoui B, Bokarewa M, Kallmeyer I, Bykerk VP, Investigators R. Safety and effectiveness of rituximab in patients with rheumatoid arthritis following an inadequate response to 1 prior tumor necrosis factor inhibitor: the RESET Trial. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(12):2548-56.

90. Lopez J, Merino L, Piris L, Herrera FS, Llorente I, Humbria A, et al. Rituximab induces a lasting, non-cumulative remodelling of the B-cell compartment. *Clinical and experimental rheumatology*. 2018.

91. Leon L, Rodriguez-Rodriguez L, Rosales Z, Gomez A, Lamas JR, Pato E, et al. Long-term drug survival of biological agents in patients with rheumatoid arthritis in clinical practice. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2016;45(6):456-60.

92. Brodszky V, Biro A, Szekanecz Z, Soos B, Baji P, Rencz F, et al. Determinants of biological drug survival in rheumatoid arthritis: evidence from a Hungarian rheumatology center over 8 years of retrospective data. *Clinicoeconomics and Outcomes Research*. 2017;9:139-47.

93. Harrold LR, Reed GW, Magner R, Shewade A, John A, Greenberg JD, et al. Comparative effectiveness and safety of rituximab versus subsequent anti-tumor necrosis factor therapy in

patients with rheumatoid arthritis with prior exposure to anti-tumor necrosis factor therapies in the United States Corrona registry. *Arthritis research & therapy*. 2015;17:256.

94. Seror R, Mariette X. Cost-effectiveness of rituximab strategies in rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2017;389(10067):365-6.

**ANEXOS**



## Anexo 1: Lista de verificación análisis de minimización de costes del Estudio RITAR.

62

**Tabla EE. 2.** Lista de verificación diseñada para estudios de evaluación económica de medicamentos

Pregunta de investigación y objetivo del estudio	Respuestas			
	Sí	No	En parte	No Procede
1. El objetivo y la pregunta de investigación se establecen de forma clara	X			
2. Se realiza análisis por subgrupos (edad, sexo, grado de gravedad, niveles de riesgo) en caso que existan diferencias relevantes entre ellos en los resultados en salud y/o costes.		X		
<b>Perspectiva</b>				
3. Se adopta la perspectiva del Servei Català de la Salut financiador			X	
4. En caso de incluir la perspectiva social, ésta se presenta de forma separada y diferenciada				X
<b>Opciones a comparar</b>				
5. Se compara la intervención, como mínimo, con la práctica clínica más empleada y con la más eficaz (efectiva)/segura	X			
6. Se justifica claramente el comparador o comparadores empleados	X			
<b>Tipos de evaluación</b>				
7. Se justifica la elección de análisis coste utilidad (ACU) o coste efectividad (ACE)				X
8. En caso de no realizarse ACU o ACE, se justifica adecuadamente el tipo de análisis empleado	X			
<b>Datos de eficacia/efectividad y seguridad</b>				
9. Descripción de la fuentes de datos de eficacia, efectividad y seguridad	X			
10. Descripción de la indicación, dosis, forma de administración del medicamento y duración del tratamiento	X			
11. En caso de una revisión sistemática, se detallan el diseño y los métodos	X			
12. Los datos sobre eficacia, efectividad y seguridad empleados están justificados a partir de una revisión sistemática			X	
<b>Medida de resultados</b>				
13. Años de vida ajustados por calidad (AVAC) como medida de resultado		X		
14. En caso del AVACs, se utilizan las tarifas oficiales de los instrumentos EQ-5D o SF-6D para España				X
15. En caso de no emplearse el EQ-5D o SF-6D, se justifica debidamente el instrumento alternativo empleado y la exclusión los instrumentos citados				X
16. En caso de no emplear como medida de resultado los AVAC, se justifican los motivos	X			
17. En caso de realizar un ACE, la medida de resultado es el año de vida ganado (AVG)				X
18. Si los resultados no se expresan en ninguna de las medidas anteriores, justificar el indicador empleado y la razón por la que no se emplean AVAC o AVG	X			

Guía y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario de medicamentos en el ámbito del CatSalut

Versión 1.0

© Servei Català de la Salut (CatSalut), 2014

Utilización de recursos y costes	Sí	No	En parte	No Procede
19. Los costes empleados provienen de las bases de datos recomendadas como preferentes por el Servei Català de la Salut financiador	X			
20. Se reportan por separado las unidades físicas de los recursos sanitarios y los datos de precios o costes unitarios			X	
21. Justificación de las fuentes empleadas para la obtención de los costes sanitarios, en caso de no ajustarse a las recomendadas por el CatSalut	X			
22. En caso de incluir recursos no sanitarios, éstos se presentan separadamente de los costes sanitarios				X
23. Se detallan los métodos de valoración empleados y las fuentes empleadas para la estimación de los costes no sanitarios				X
24. Se explicita el año base empleado para los cálculos	X			
<b>Horizonte temporal de los costes y beneficios</b>				
25. El horizonte temporal es el más adecuado para captar todos los efectos diferenciales de las intervenciones sobre la salud y los recursos empleados	X			
26. Se utiliza un análisis complementario a corto plazo (3-5 años)	X			
<b>Descuentos para costes y beneficios</b>				
27. Se descuentan ambos costes y resultados a una tasa única del 3%				X
<b>Técnicas de modelización</b>				
28. Justificación de la elección del modelo, los parámetros y los supuestos clave del mismo		X		
29. Se incluye un representación gráfica del modelo (sea un árbol de decisión o Markov)		X		
30. Descripción de los parámetros y variables empleados, su valor medio, su desviación estándar/intervalo de confianza y su distribución estadística		X		
31. En caso de un modelo de Markov, se explicitan y justifican los ciclos y las probabilidades de transición		X		
<b>Variabilidad e incertidumbre</b>				
32. Análisis de sensibilidad: se describen los parámetros, estructura y elecciones metodológicas	X			
33. Análisis de sensibilidad determinístico univariante y de valores extremos (mejor y peor escenarios)	X			
34. En el caso de los modelos, se realiza un análisis de sensibilidad probabilístico y se representa con el plano coste-utilidad (o coste efectividad) y la curva de aceptabilidad				X
<b>Equidad (si se considera necesario)</b>				
35. El análisis de equidad se presenta separadamente del caso principal y sus argumentos son transparentes		X		
<b>Presentación de los resultados</b>				
36. Análisis separado de costes y beneficios en salud incrementales			X	
37. Razón coste-resultado en salud incremental comparando las alternativas relevantes			X	
38. Desviación estándar o intervalo de confianza del 95% de: costes, resultados en salud y razón coste-resultado incremental			X	

Transferibilidad de los resultados	Sí	No	En parte	No Procede
39. Las fuentes de datos sobre costes y resultados son los relevantes para el <del>Servei Català de la Salut</del> financiador	X			
40. El análisis es transparente en la descripción de los datos y en las hipótesis seguidas, facilitando la transferibilidad de sus resultados y conclusiones a otros contextos distintos del original	X			
<b>Limitaciones del trabajo</b>				
41. Las limitaciones o puntos débiles del análisis se presentan de manera crítica y transparente	X			
42. Las desviaciones respecto al caso base se justifican adecuadamente	X			
<b>Conclusiones</b>				
43. Las conclusiones responden a la pregunta de investigación y se desprenden claramente de los resultados obtenidos	X			
<b>Conflicto de intereses</b>				
44. Se detalla el financiador del estudio	X			
45. Se informa sobre el posible conflicto de intereses de los autores	X			

Nota: adaptado y ampliado a partir de López-Bastida et al., 2009, 2010



## Anexo 2. Publicaciones del grupo de investigación

**Iciar Cañamares-Orbis**, Leticia Merino, Irene Llorente, Juana Benedí, Rosario García-Vicuña, Alberto Morell Baladrón, Isidoro González-Álvaro, Esther Ramírez Herráiz. **Factores asociados a la persistencia a largo plazo de rituximab en artritis reumatoide en practica clínica: Estudio RITAR.** Medicina Clínica (en evaluación).

**Iciar Cañamares<sup>1†</sup>**, Leticia Merino<sup>2‡</sup>, Irene Llorente<sup>2</sup>, Juana Benedí<sup>3</sup>, Rosario García-Vicuña<sup>2</sup>, Alberto Morell<sup>1</sup>, Isidoro González-Álvaro<sup>2\*</sup>, Esther Ramírez<sup>1\*</sup>. **Long term rituximab persistence for rheumatoid arthritis in the real World: the RITAR Study.** Ann Rheum Dis 2019;78 (Suppl 2):A1644.

**Iciar Cañamares-Orbis<sup>15\*</sup>**, Leticia Merino<sup>28\*</sup>, Jorge López<sup>39</sup>, Irene Llorente<sup>2</sup>, Alberto García-Vadillo<sup>2</sup>, Esther Ramírez<sup>1</sup>, Juan Pedro López-Bote<sup>1</sup>, Juana Benedí<sup>4</sup>, Cecilia Muñoz-Calleja<sup>3</sup>, José M<sup>a</sup> Álvaro-Gracia<sup>2</sup>, Santos Castañeda<sup>2</sup>, Isidoro González-Álvaro. **Experience with the use of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in tertiary Hospital in Spain. RITAR Study.** JCR: Journal of Clinical Rheumatology. 2018 (ahead-of-print) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30001257>

**Cañamares Orbis I**, Merino Meléndez L, Llorente Cubas I, Ramírez Herráiz E, Morell Baladrón, González Álvaro I. **Análisis de utilización de rituximab en pacientes con artritis reumatoide en la práctica clínica 2003-2014.** 60 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Valencia 11-13 noviembre 2015.

Arredondo M., Sala L., **Cañamares I.**, Ramírez-Herráiz E., González-Álvaro I., López Bote JP, Morell A, García-Vicuña R, Álvaro-Gracia JM. **Dose optimization of Biological Therapies in Rheumatoid Arthritis in Clinical Practice.** Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2014; Paris, France 11-14 June 2014. Ann Rheum Dis 2014;73(Suppl 2):2-1247.

Arredondo M, **Cañamares I**, Ramírez-Herráiz E, Gonzalez-Alvaro I, García-Vadillo A, Morell A, García-Vicuña R, Álvaro-Gracia JM. **Down-Titration of Biological Therapies In Rheumatoid Arthritis In Daily Clinical Practice.** American College of Rheumatology Annual Meeting (ACR), 2013; San Diego, CA October 25-30, 2013. Arthritis Rheum 2013;65 (Suppl 10):481.

**Cañamares Orbis I**, Arredondo Calvo M, Aranguren Oyarzabal A, García de Yébenes Prous MJ, Álvaro-Gracia Álvaro JM, Morell Baladrón A. **Evolución de la Primera Línea de Terapia Biológica en artritis reumatoide: 2000-2012.** 58º Congreso Nacional de Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; Málaga, 22-25 Octubre 2013. Farm Hosp 2013; 37 (Supl.1):333.





Icía Cañamares Orbís



UNIVERSIDAD  
COMPLUTENSE  
MADRID

Facultad de Farmacia

Departamento de Farmacología,  
Farmacognosia y Botánica