



ORIGINAL

Evaluación de coste-efectividad mediante análisis teórico de minimización de costes del uso de dos mesalazinas gastrorresistentes de liberación prolongada en el manejo de la colitis ulcerosa en España



CrossMark

Javier P. Gisbert^{a,1}, Fernando Gomollón^{b,1} e Ignacio Méndez^{c,*}

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España

^b Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa», IIS Aragón, CIBEREHD, Zaragoza, España

^c OXON Epidemiology, Madrid, España

Recibido el 25 de marzo de 2015; aceptado el 29 de abril de 2015

Disponible en Internet el 10 de junio de 2015

PALABRAS CLAVE

Colitis ulcerosa;
Enfermedad
inflamatoria
intestinal;
Mesalazina;
5-ASA;
Análisis de costes

Resumen

Introducción: La prevalencia de la colitis ulcerosa (CU) en España y su carga económica asociada están aumentando. La mesalazina oral, tratamiento recomendado como primera línea para la CU leve-moderada, presenta sensibles diferencias en cuanto a formulaciones y precios.

Objetivos: Estudio de coste-efectividad entre las 2 formulaciones orales de mesalazinas gastrorresistentes de liberación prolongada que existen en España (Salofalk® y Mezavant®) en las fases de brote y de mantenimiento de la remisión.

Métodos: Adaptación de modelos económicos de manejo de la CU validados internacionalmente, al uso de mesalazinas gastrorresistentes de liberación prolongada en España: análisis de minimización de costes para el tratamiento del brote (árbol de decisión) y mantenimiento de la remisión (modelo de Markov).

Resultados: En el tratamiento del brote, Salofalk® 3 g/día domina (ofrece igual resultado en salud a menor coste) a Mezavant® en dosis de 3,6 y 4,8 g/día en cualquier estrategia de tratamiento que incluya mesalazinas gastrorresistentes de liberación prolongada. Comparado con Mezavant® a dosis de 2,4 g/día, Salofalk® resulta la opción más coste-efectiva. En el modelo de mantenimiento, las estrategias basadas en Salofalk® 3 g/día son también dominantes para todos los escenarios considerados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ignacio.mendez@oxonepi.com (I. Méndez).

¹ Ambos autores han contribuido por igual a este artículo.

KEYWORDS

Ulcerative colitis;
Inflammatory bowel
disease;
Mesalazine;
5-ASA;
Cost analysis

Conclusiones: El menor precio por gramo de Salofalk® hace que cualquier estrategia basada en Salofalk® sea más coste-efectiva que Mezavant® para el manejo de la CU leve-moderada, tanto para tratar el brote como para mantener la remisión.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Cost-effectiveness assessment through theoretical cost-minimization analysis of the use of two gastro-resistant modified-release mesalazine formulations in the management of ulcerative colitis in Spain

Abstract

Introduction: The prevalence of ulcerative colitis (UC) and its associated economic burden is increasing in Spain. Oral mesalazines, which are the recommended first-line treatment for mild-moderate UC, show considerable variability in their formulations and prices.

Objective: To carry out a cost-effectiveness assessment of the use of the two formulations of oral gastro-resistant modified-release mesalazine formulations marketed in Spain (Salofalk® and Mezavant®) for the phases of induction of remission and its maintenance.

Methods: We adapted internationally validated economic models for the management of UC to the Spanish setting. The adaptation focused on the use of oral gastro-resistant modified-release mesalazines. We conducted cost minimization analyses of remission induction (decision tree) and remission maintenance (Markov model).

Results: For the remission induction, Salofalk® 3 g/day was superior to (same effectiveness at lower costs) Mezavant® 3.6 g/day and 4.8 g/day in any treatment strategy that included oral gastro-resistant modified-release mesalazines. When compared with Mezavant® 2.4 g/day, Salofalk® was the most cost-effective option. For remission maintenance, all treatment strategies using Salofalk® were the most cost-effective option in all the scenarios considered.

Conclusion: Because of the lower cost per gram of Salofalk®, any treatment strategy based on this drug is more cost-effective than Mezavant® for the treatment of mild-moderate UC, whether for the induction of remission or for its maintenance.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica del tracto gastrointestinal, de etiología parcialmente conocida, que afecta fundamentalmente al colon¹. La enfermedad cursa con brotes de actividad o recaídas, seguidos de periodos de remisión de duración imprevisible^{2,3}. La gravedad y la extensión son variables entre los diversos pacientes⁴, y en el mismo paciente a lo largo del tiempo, lo que obliga a seleccionar estrategias de tratamiento diferentes adaptadas a cada una de estas situaciones clínicas⁵.

En España, al igual que en otros países europeos, se ha observado un aumento progresivo de las tasas de incidencia de la CU⁶, y se estima un total de 6-10 nuevos casos por cada 100.000 habitantes/año⁷⁻⁹, con un impacto cada vez mayor en la población más joven¹⁰. Dado el carácter crónico de la enfermedad y su baja mortalidad, las tasas de prevalencia se han incrementado considerablemente, así como la carga económica que supone esta enfermedad para el Sistema Nacional de Salud.

El objetivo fundamental del tratamiento de la CU es conseguir y mantener la remisión de la enfermedad. El tratamiento de los pacientes con CU de leve a moderada se basa fundamentalmente en el uso de derivados del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA)^{4,11}. En la actualidad existe

amplia evidencia científica que avala la eficacia, la efectividad y la seguridad de la mesalazina como primera línea de tratamiento, tanto en el momento del brote como para el mantenimiento de la remisión en la CU de leve a moderada¹²⁻¹⁶. Por otro lado, se ha observado un aumento del coste total de esta enfermedad¹⁷, con gran variabilidad entre los diferentes países europeos¹⁸, y el impacto del diferente manejo de los derivados del 5-ASA en cada uno de estos países ha resultado ser un factor determinante¹⁹.

En la actualidad disponemos de una gran variedad de presentaciones, dosis, vías de administración, formulaciones y marcas de 5-ASA, que se diferencian principalmente por la forma de liberación de la mesalazina activa en el colon, así como por la dosis²⁰. Sin embargo, en España, dentro de esta gran variedad y entre las presentaciones orales con indicación de uso en una única dosis diaria, solo Mezavant® (comprimidos de 1,2 g) y Salofalk® (granulado disponible en varias dosis) combinan el ser simultáneamente gastrorresistentes y de liberación prolongada. Según lo expuesto en la última actualización de la Guía NICE para el tratamiento de la CU, la *British National Formulary*²¹ establece que las características de liberación de las diferentes preparaciones orales de mesalazina pueden variar, y que dichas preparaciones no deben considerarse intercambiables y, por tanto, deben compararse unas con otras de

forma independiente. Los estudios y metaanálisis que comparan estas preparaciones gastrorresistentes de liberación prolongada¹²⁻¹⁶ demuestran que no existen diferencias en la efectividad o seguridad entre ellas, por lo que determinar el perfil de coste-efectividad es particularmente relevante para llevar a cabo una adecuada elección del tratamiento.

Por ello, el objetivo del presente estudio fue valorar el coste-efectividad comparado de las formulaciones gastrorresistentes y de liberación prolongada de mesalazina, Salofalk® con respecto a Mezavant®, en términos de minimización de costes para el tratamiento de los brotes y el mantenimiento de la remisión en la CU leve-moderada.

Métodos

El presente estudio incluye una evaluación económica mediante la adaptación a España de modelos previamente validados internacionalmente por expertos clínicos, representantes de la industria farmacéutica y autoridades reguladoras de precio y reembolso¹³. Dichos modelos de simulación de coste-efectividad ponen en relación la ganancia en salud, medida como utilidad, obtenida mediante intervenciones alternativas, con los costes incurridos para la obtención de dichos resultados con cada intervención. Las intervenciones alternativas que se compararon fueron las distintas preparaciones orales gastrorresistentes de acción prolongada de mesalazina de uso en una única dosis diaria para el tratamiento de pacientes con CU de leve a moderada en las fases de tratamiento del brote y de mantenimiento de la remisión. El estudio se inició con una búsqueda, revisión y síntesis bibliográfica de toda la información clínica y epidemiológica relativa a la CU y su manejo. En esta valoración se identificaron y seleccionaron 2 metaanálisis actualizados (las Guías de Práctica Clínica [GPC] de GETECCU¹² y NICE¹³) y se constató que, aparte de estas publicaciones y las contenidas en sus revisiones, no existían referencias posteriores procedentes de ensayos clínicos que modificasen la evidencia sintetizada

en las mismas. La evidencia sintetizada concluyó que las opciones terapéuticas objeto de esta evaluación no presentaban diferencias en cuanto a eficacia, efectividad y seguridad en el manejo de la CU leve o moderada. Los resultados de la revisión fueron valorados y refrendados por 2 gastroenterólogos especializados en el tratamiento de esta enfermedad (J.P.G., F.G.). Teniendo en cuenta estas evidencias, se planteó un análisis de minimización de costes para evaluar si las opciones terapéuticas pueden asociarse a un consumo de recursos diferente. Para ello, y tras la revisión y valoración de los expertos, nos basamos en 2 modelos económicos propuestos en la GPC de NICE¹³, uno para el tratamiento del brote y otro para el mantenimiento de la remisión. Dichos modelos validados se han adaptado al entorno español y circunscrito al uso de las intervenciones aquí comparadas.

Como población de estudio se consideró a los pacientes con CU de leve a moderada izquierda o extensa, mayores de 18 años, que son tratados con mesalazinas gastrorresistentes de liberación prolongada, usadas en una única toma diaria. El ámbito es España en 2014, y la perspectiva es la del Sistema Nacional de Salud, considerando únicamente los costes médicos directos.

Modelos para la valoración de coste-efectividad

Se llevaron a cabo 2 modelos independientes para realizar la valoración de coste-efectividad de estas preparaciones, tanto en la fase de brote como en la fase de mantenimiento de la remisión. Ambos modelos difieren en su diseño, ya que el impacto del tiempo en el tratamiento en la modelización varía entre ellos y determina aproximaciones diferentes. La inducción de la remisión debe ser valorada en periodos necesariamente cortos, expresados en términos de semanas hasta la consecución del estado de remisión o, alternatively, el ingreso hospitalario tras el fracaso terapéutico en sucesivas líneas de tratamiento. El cambio de tratamiento o el paso de un estado a otro no dependen del tiempo sino de

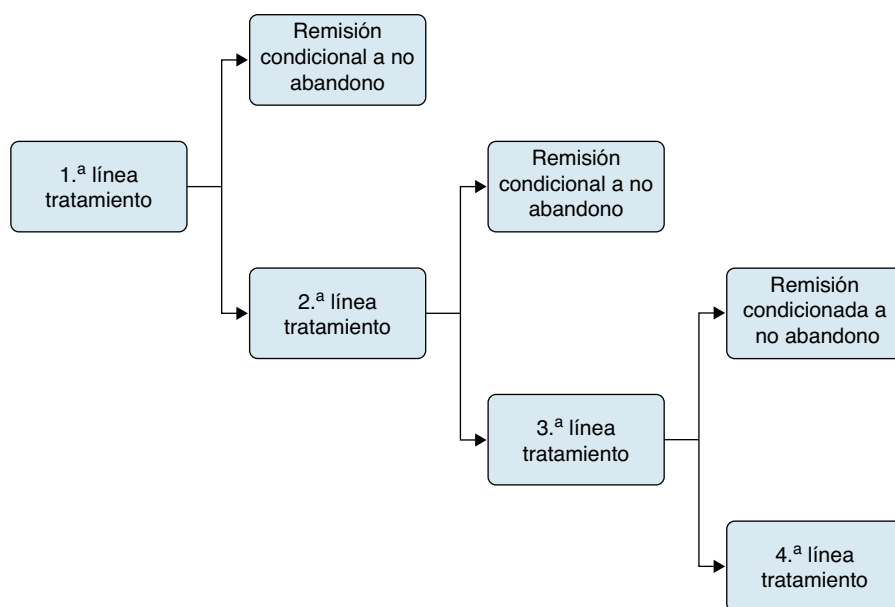


Figura 1 Modelo de árbol de decisión para el tratamiento del brote.

la respuesta de los pacientes. Por ello, la modelización de la remisión del brote no implica ciclos temporales y se modelizó mediante árboles de decisión, cuya duración podría ser tanta como la estimada para llegar a alcanzar la secuencia de tratamientos más larga antes de la remisión. Por el contrario, en la fase de mantenimiento pueden observarse cambios de estado durante periodos de seguimiento regulares que son asimilables a modelos de riesgo proporcional, por lo que se modelizó en función de ciclos temporales mediante modelos de Markov.

Modelo del tratamiento del brote

El objetivo terapéutico en el tratamiento del brote es conseguir la remisión y evitar que se produzca un ingreso hospitalario. Para conseguirlo, el paciente inicia tratamientos con una duración fija (4-8 semanas, según la alternativa terapéutica), al cabo de la cual el paciente se evalúa nuevamente. Los resultados pueden ser la consecución de la remisión debido a continuar en tratamiento, el abandono del tratamiento con continuación del brote, o la continuación del brote estando en tratamiento. En caso de continuar el brote, el paciente cesa en esa línea de tratamiento e inicia una nueva línea de tratamiento con una duración determinada. En ningún caso los pacientes repiten la línea de tratamiento con la que estaban previamente. Se consideró un horizonte temporal de 20-24 semanas. Para la modelización del tratamiento del brote se empleó un modelo de árbol de decisión probabilístico (fig. 1) en el que la inducción de la remisión se valoró en periodos cortos (semanas) hasta la consecución del estado de remisión o, alternatively, el ingreso hospitalario tras el fracaso terapéutico de sucesivas líneas de tratamiento. El cambio de tratamiento o el paso de un estado a otro no dependen del tiempo sino de la respuesta de los pacientes. Las tasas de abandono de tratamiento y remisión se tomaron de los datos procedentes de la revisión sistemática y metaanálisis en red incluidos en la *NICE Guidelines Development Group*¹³, y se detallan en la tabla 1.

La intervención a comparar era el tratamiento con Salofalk® 3 g/día frente a cada una de las alternativas de tratamiento con Mezavant® a dosis ≥ 2 g/día, según las recomendaciones actuales¹²: Mezavant® a dosis de 4,8, 3,6 o 2,4 g/día. Dichas comparaciones se realizaron para 3 escenarios basados en diferentes estrategias de tratamiento con 5-ASA oral, tomadas de entre aquellas evaluadas en la guía NICE¹³, que incluyen el uso de mesalazinas a dosis ≥ 2 g/día. Estrategia 1: 5-ASA oral (1.ª línea) → Prednisona (2.ª línea) → Hospitalización. Estrategia 2: 5-ASA oral (1.ª línea) → 5-ASA oral + 5-ASA tópico (2.ª línea) → Prednisona (3.ª línea) → Hospitalización. Estrategia 3: 5-ASA oral (1.ª línea) → 5-ASA oral + beclometasona (2.ª línea) → Prednisona (3.ª línea) → Hospitalización.

Modelo del mantenimiento de la remisión

El objetivo terapéutico en los periodos en remisión es asegurar la continuidad en el tratamiento y evitar o retrasar que se produzca un brote. La continuidad en el tratamiento es función de la adhesión y de la aparición de brotes, y se evalúa en intervalos regulares de 2 meses a lo largo de un periodo de seguimiento de 2 años (correspondiente a la duración del ensayo clínico más largo publicado y siguiendo

Tabla 1 Tasas de abandono de tratamiento y remisión para el modelo de tratamiento del brote

Tratamiento	Duración del tratamiento en los ensayos clínicos (semanas)	Duración del tratamiento en el modelo (semanas)	Probabilidad de abandono		Probabilidad de remisión dado que no abandona		Fuente
			Media	DE	Media	DE	
5-ASA oral en dosis $\geq 2,4$ g/día	6-12	8	5,20%	0,24%	40,30%	0,15%	NICE Guidelines CG166 (Metaanálisis)
5-ASA oral en dosis $\geq 2,4$ g/día + 5-ASA tópico	4	4	6,40%	0,63%	48,00%	0,42%	NICE CG166 ¹³ (asunción)
5-ASA oral en dosis $\geq 2,4$ g/día + beclometasona	4	4	1,20%	1,46%	64,20%	0,42%	
Prednisona	3	8	0%	—	53%	1%	
Ingreso hospitalario-inducción remisión: Con medicación intravenosa	—	—	—	—	91%	—	NICE CG166 ¹³ (asunción)
Con cirugía	—	—	—	—	9%	—	

Tabla 3 Valores estimados para la simulación de las distribuciones de los estados de salud asociados a los distintos valores de utilidad

Variable: Tarifa EQ-5D	Estimado	Rango	Referencia
Remisión sin terapia de mantenimiento	0,94	0,937-0,943	NICE CG166 ¹³ (asunción)
Remisión	0,94	0,937-0,943	Poole et al. ²¹
Enfermedad activa (ambulatorio)	0,775	0,751-0,800	
Enfermedad activa (hospitalizado)	0,66	0,595-0,725	
Poscirugía	0,84	0,80-0,93	Yen et al. ²²

En este modelo se comparó el tratamiento con Salofalk® 3 g/día frente a Mezavant® a las dosis de 2,4 g/día según las 3 estrategias de tratamiento con 5-ASA orales detalladas en la guía NICE. Estrategia 1: sin tratamiento → recidiva → 5-ASA oral a dosis $\geq 2,4$ g/día. Estrategia 2: 5-ASA oral a dosis $< 2,4$ g/día → recidiva → 5-ASA oral a dosis $\geq 2,4$ g/día. Estrategia 3: 5-ASA oral a dosis $\geq 2,4$ g/día → recidiva → 5-ASA oral a dosis $\geq 2,4$ g/día.

Efectividad: ganancia en salud

La efectividad, medida como cambio en una variable que mide los resultados de salud, puede ser expresada como ganancia (o pérdida) en salud. La ganancia en salud en ambos modelos se midió en términos de utilidad, que es una aproximación al valor que le otorgan los individuos de una población a un estado de salud expresando sus preferencias mediante la imputación de un valor de calidad de vida a determinados estados de salud. La medida de utilidad más comúnmente utilizada en salud son «los años de vida ganados ajustados por calidad de vida relacionada con la salud» (AVAC). Su cálculo se realizó por cada tratamiento y estrategia, a partir de la diferencia en los valores del estado de salud del que se parte y al que se llega, ajustado por el tiempo transcurrido en cada uno de los estados, medido en años. Los estados de salud asociados a los distintos valores de utilidad son la remisión, la enfermedad activa con carácter ambulatorio (leve o moderada), la enfermedad activa que requiere hospitalización (agudización) y la recuperación post-cirugía. Los valores para la simulación de las distribuciones se tomaron de los datos procedentes de la revisión sistemática y metaanálisis en red incluidos en la *NICE Guidelines Development Group*^{13,22,23} y se detallan en la [tabla 3](#).

Costes

El cálculo del coste asociado a las diferentes alternativas terapéuticas incluyó los costes médicos directos, procedentes de los costes de la intervención farmacológica y los costes del manejo clínico de la CU. El coste de los tratamientos se obtuvo mediante distintas aproximaciones. Para Salofalk® y Mezavant®, se obtuvo a partir de calcular el número de cajas necesarias para cubrir el total de dosis diarias necesarias en cada caso. Para los medicamentos con una única presentación comercial (beclometasona, azatioprina, mercaptopurina), el coste se obtuvo a partir de imputar el coste/día al total del periodo considerado. Para los medicamentos con diferentes presentaciones (mesalazinas tópicos,

prednisona oral) se obtuvo a partir de calcular el promedio del coste de la dosis diaria de todas las presentaciones según su ficha técnica, e imputarlo al total de días del periodo considerado. En todos los casos, el precio a imputar se obtuvo de bases de datos secundarias²⁴. Los costes unitarios de los medicamentos empleados para el presente modelo se presentan en la [tabla 1 del material suplementario](#).

La frecuencia de uso de las consultas y de las pruebas de laboratorio por periodo de tiempo para cada modelo fue adaptada por expertos clínicos al entorno español a partir de los modelos de NICE ([tabla 2 del material suplementario](#)). Los costes del manejo clínico incluyeron los costes de las consultas (gastroenterólogo especialista, enfermera especializada en persona y telefónicamente, médico de atención primaria y enfermería de atención primaria), el coste de las pruebas de laboratorio (recuento sanguíneo y hemograma, pruebas de función renal y hepática y prueba de tiopurina metiltransferasa para pacientes con tratamiento con azatioprina/mercaptopurina) y los costes de hospitalización ([tabla 3 del material suplementario](#)).

Los costes de monitorización y pruebas se obtuvieron mediante la estimación del promedio nacional a partir de los precios de los boletines de las distintas comunidades autónomas y se actualizaron para 2014, teniendo en cuenta la tasa de inflación interanual²⁵⁻³¹. Los gastos hospitalarios se estimaron considerando los grupos relacionados de diagnóstico (GRD), cuya información se obtuvo de los recursos sanitarios de hospitalización a partir del conjunto mínimo básico de datos de 2012 (CMBD)³², actualizado a precio de 2014. Para la hospitalización sin cirugía se utilizó el GRD 179 (enfermedad inflamatoria intestinal). Para la hospitalización con cirugía, se consideró la media de los precios de los GRD 148, 149, 152 y 153 (procedimientos mayores y menores de intestino delgado y grueso con y sin complicaciones), ponderada por el porcentaje de uso en 2012.

En cada modelo se calcularon los costes asociados a cada intervención y los costes diferenciales que resultaron al comparar las intervenciones. Además, para hacer posible la comparación, se consideró la expresión de la relación coste-efectividad de cada intervención en cada estrategia en términos de beneficio monetario neto (BMN). El BMN convierte la ganancia en salud (AVAC) en unidades monetarias (€) tras aplicarle un valor a la unidad de ganancia en salud (€/AVAC), y calcula el balance entre ese beneficio y el coste incurrido para obtenerlo (BMN [€] = (Utilidad obtenida [AVAC] × Umbral de eficiencia [€/AVAC]) – Costes [€]). El valor asignado a la ganancia en salud se conoce como umbral de eficiencia, y es un valor o una serie de valores arbitrarios que la sociedad acepta como límites por debajo

de los cuales la intervención es socialmente asumible para obtener esos resultados. El umbral utilizado en este caso fue de 30.000 €/AVAC.

Asunciones en ambos modelos

Para incorporar la variabilidad procedente de la incertidumbre alrededor de los valores imputados se ha asumido una aproximación probabilística. Las distribuciones consideradas en la modelización han sido: una distribución lognormal para los efectos del tratamiento (probabilidades de transición), las ponderaciones de utilidad y los costes de referencia. Para las probabilidades (dicotómicas) de transición/uso de un recurso sin información relativa a la desviación estándar (DE), se asumió una distribución *beta* con el valor de la probabilidad como promedio y su correspondiente DE calculada a partir de la fórmula: $DE = \text{RAIZ}[(p*(1-p))/n]$. Finalmente, para obtener los costes de hospitalización se asumió una distribución gamma ([tabla 3 del material suplementario](#)).

Para el modelo de tratamiento del brote, la variación en la distribución del número de pruebas de analítica sanguínea y función renal para la monitorización posterior al inicio del tratamiento con 5-ASA se modelizó mediante una distribución triangular con valores de mínimo 0, media 1 y máximo 3 por un periodo de 8 semanas.

Para el modelo de mantenimiento de la remisión no se han descrito valores de la DE alrededor de la media en la GPC, por lo que de manera exploratoria se asumió la misma DE que en el modelo de brote (DE=0,22) para la probabilidad de abandono de tratamiento en pacientes no tratados y para los tratados con mesalazina a dosis <2,4 g/día, DE=0,24 para los pacientes tratados con cualquier otro medicamento, y para la probabilidad de brote estando en tratamiento se ha asumido en todos los casos la misma DE (DE=0,24).

Para el modelo de tratamiento del brote se asumió que la remisión se produce en el momento intermedio dentro de cada periodo de línea de tratamiento, y para el cálculo del uso de recursos se asumió que el tratamiento dura todo el periodo, pero el resto de recursos médicos solamente se utiliza durante la primera mitad del periodo.

El coste de los medicamentos comparados (Salofalk® y Mezavant®) se consideró como un valor fijo determinado por la cantidad de días en tratamiento, y no formando parte de la simulación probabilística. Para el resto de tratamientos, el coste se obtuvo a partir de distribuciones lognormal calculadas a partir del valor medio y la DE de los precios de los medicamentos de esa denominación en el mercado español. La adhesión al tratamiento se consideró en todos los casos el 100%.

Análisis de sensibilidad

Para evaluar la robustez de los resultados y su sensibilidad a la variación de ciertos parámetros se realizaron análisis de sensibilidad de una vía. Se realizaron, para ambos modelos, análisis de escenarios para un coste de Salofalk® de $\pm 20\%$ con respecto al actual. Además, para el modelo de mantenimiento se llevó a cabo un análisis de sensibilidad considerando una tasa de descuento anual alternativa del 3,0%³³.

Resultados

Modelo del tratamiento del brote

Considerando el escenario basal, en el que se aplican los precios actuales de los medicamentos comparados, el coste diferencial por paciente de tratar con Salofalk® 3 g/día con respecto a Mezavant® 4,8 g/día supuso un ahorro de 258 € en un periodo de 20-24 semanas cuando se consideró la estrategia 1 de tratamiento, 276 € (IC 95%: 214-338) en la estrategia 2 y 270 € (IC 95%: 264-276) en la estrategia 3. Salofalk® 3 g/día ofreció siempre iguales o mejores resultados de ganancia en salud a un coste inferior que Mezavant® 4,8 g/día; es decir, Salofalk® 3 g/día dominó en el 100% de las simulaciones en las 3 estrategias. Al comparar Salofalk® 3 g/día con Mezavant® 3,6 g/día, el ahorro fue de 152 € en la estrategia 1, 173 € (IC 95%: 111-236) en la estrategia 2 y 167 € (IC 95%: 161-173) en la estrategia 3. En todas las estrategias, Salofalk® 3 g/día dominó a Mezavant® 3,6 g/día en el 100% de las simulaciones. Al comparar Salofalk® 3 g/día con Mezavant® 2,4 g/día, el ahorro que se consiguió en la estrategia 1 fue de 52 €; de 36 € (IC 95%: 28-97) en la estrategia 2, y de 41 € (IC 95%: 35-46) en la estrategia 3. Salofalk® 3 g/día dominó a Mezavant® 2,4 g/día en el 100% de las simulaciones en las estrategias 1 y 3, y fue más coste-efectiva en un 88% de las simulaciones para la estrategia 2. La estrategia más coste-efectiva con mayor BMN fue la estrategia 3, en la que Salofalk® 3 g/día resultó más coste-efectivo que cualquiera de las posologías de Mezavant®, y, dentro de cada estrategia, Salofalk® 3 g/día fue la opción más coste-efectiva entre todas las comparadas ([tabla 4 y fig. 3](#)).

Considerando un escenario en el que Salofalk® fuera un 20% más caro que su precio actual mientras que Mezavant® conservaría su precio actual, Salofalk® 3 g/día seguiría siendo un tratamiento dominante frente a cualquier estrategia que incluyese Mezavant® a dosis de 3,6 o 4,8 g/día en el 100% de las simulaciones, con ahorros por paciente que van desde un mínimo de 69 € (límite inferior del IC 95% para la comparación con Mezavant® 3,6 g/día en la estrategia 2) a un máximo de 297 € (límite superior del IC 95% para la comparación con Mezavant® 4,8 g/día en la estrategia 2) trascurridas 20-24 semanas de tratamiento. Sin embargo, en la comparación con Mezavant® 2,4 g/día, dado que la duración del tratamiento combinado de mesalazina oral y tópica incluida en el modelo es de 4 semanas y se requiere una única caja de Mezavant® para ese periodo a esa dosis, las diferencias se reducen: Salofalk® seguiría siendo dominante en el 100% de simulaciones en la estrategia 1; pasaría a ser más coste-efectiva en el 83% de simulaciones en la estrategia 3, y obtendría resultados de eficiencia similares en la estrategia 2, con un 40% de resultados a favor y un IC 95% que incluye resultados a favor y en contra, arrojando un promedio de un mayor coste de 7 € por paciente de diferencia.

Cuando se considera el escenario en el que Salofalk® fuera un 20% más barato que su precio actual mientras que Mezavant® conservara su precio actual, no hay estrategia ni simulación en la que Salofalk® 3 g/día no ofrezca iguales resultados de ganancia en salud a un coste inferior que Mezavant® 4,8, 3,6 o 2,4 g/día.

Tabla 4 Resultados del modelo de tratamiento del brote y análisis de sensibilidad: utilidad, costes totales, costes diferenciales (Salofalk-Mezavant) y porcentaje de dominancia

	Salofalk 3 g/día		Mezavant 2,4 g/día		Mezavant 3,6 g/día		Mezavant 4.8 g/día	
	Promedio	IC 95%	Promedio	IC 95%	Promedio	IC 95%	Promedio	IC 95%
Estrategia 1: 5-ASA oral → prednisona → hospital								
<i>Escenario basal (precio actual)</i>								
Utilidad	0,25	(0,25-0,26)	0,25	(0,25-0,26)	0,25	(0,25-0,26)	0,25	(0,25-0,26)
Costes	€ 1.920,77	(1.748-2.094)	€ 1.972,85	(1.800-2.146)	€ 2.075,88	(1.903-2.249)	€ 2.178,91	(2.006-2.352)
Costes diferenciales			€ -52,08	(-52,08 a -52,08)	€ -155,11	(-155,11 a -155,11)	€ -258,14	(-258,14 a -258,14)
%Salofalk dominante			100%		100%		100.00%	
<i>Escenario más desfavorable (precio Salofalk +20%)</i>								
Costes	€ 1.951,57	(1.779-2.124)						
Costes diferenciales			€ -21,28	(-21,28 a 21,28)	€ -124,31	(-124,31 a -124,31)	€ -227,34	(-227,34 a -227,34)
%Salofalk dominante			100%		100%		100.00%	
<i>Escenario más favorable (precio Salofalk -20%)</i>								
Costes	€ 1.889,98	(1.717-2.063)						
Costes diferenciales			€ -82,88	(-82,88 a -82,88)	€ -185,91	(-185,91 a -185,91)	€ -288,94	(-288,94 a -288,94)
%Salofalk dominante			100%		100%		100.00%	
Estrategia 2: 5-ASA oral → 5-ASA oral + tópico → prednisona → hospital								
<i>Escenario basal (precio actual)</i>								
Utilidad	0,27	(0,27-0,27)	0,27	(0,27-0,27)	0,27	(0,27-0,27)	0,27	(0,27-0,27)
Costes	€ 1.382,49	(1.248-1.517)	€ 1.417,00	(1.283-1.551)	€ 1.555,67	(1.421-1.690)	€ 1.658,38	(1.524-1.792)
Costes diferenciales			€ -34,52	(-97,02 a 27,99)	€ -173,18	(-235,55 a -110,8)	€ -275,89	(-338,21 a -213,57)
%Salofalk dominante			88,4%		100%		100.00%	
<i>Escenario más desfavorable (precio Salofalk +20%)</i>								
Costes	€ 1.423,94	(1.289-1.559)						
Costes diferenciales			€ 6,94	(-55,96 a 69,83)	€ -131,72	(-194,2 a -69,25)	€ -234,44	(-297,16 a -171,72)
%Salofalk dominante			39,6%		100%		100.00%	
<i>Escenario más favorable (precio Salofalk -20%)</i>								
Costes	€ 1.341,14	(1.207-1.475)						
Costes diferenciales			€ -75,87	(-137,84 a -13,89)	€ -214,53	(-277,31 a -151,75)	€ -317,24	(-379,24 a -255,24)
%Salofalk dominante			98,7%		100%		100.00%	
Estrategia 3: 5-ASA oral → 5-ASA oral + beclometasona → prednisona → hospital								
<i>Escenario basal (precio actual)</i>								
Utilidad	0,27	(0,27-0,27)	0,27	(0,27-0,27)	0,27	(0,27-0,27)	0,27	(0,27-0,27)
Costes	€ 1.058,36	(945-1.172)	€ 1.098,95	(986-1.212)	€ 1.225,25	(1.112-1.339)	€ 1.328,28	(1.215-1.442)
Costes diferenciales			€ -40,59	(-46,37 a -34,8)	€ -166,89	(-172,58 a -161,2)	€ -269,92	(-275,61 a -264,23)
%Salofalk dominante			100%		100%		100.00%	
<i>Escenario más desfavorable (precio Salofalk +20%)</i>								
Costes	€ 1.096,11	(982-1.210)						
Costes diferenciales			€ -2,84	(-8,69 a 3,02)	€ -129,14	(-134,86 a -123,43)	€ -232,17	(-237,9 a -226,44)
%Salofalk dominante			83,1%		100%		100.00%	
<i>Escenario más favorable (precio Salofalk -20%)</i>								
Costes	€ 1.051,40	(938-1.165)						
Costes diferenciales			€ -47,55	(-53,27 a -41,82)	€ -173,85	(-179,58 a -168,12)	€ -276,88	(-282,7 - -271,06)
%Salofalk dominante			100%		100%		100.00%	

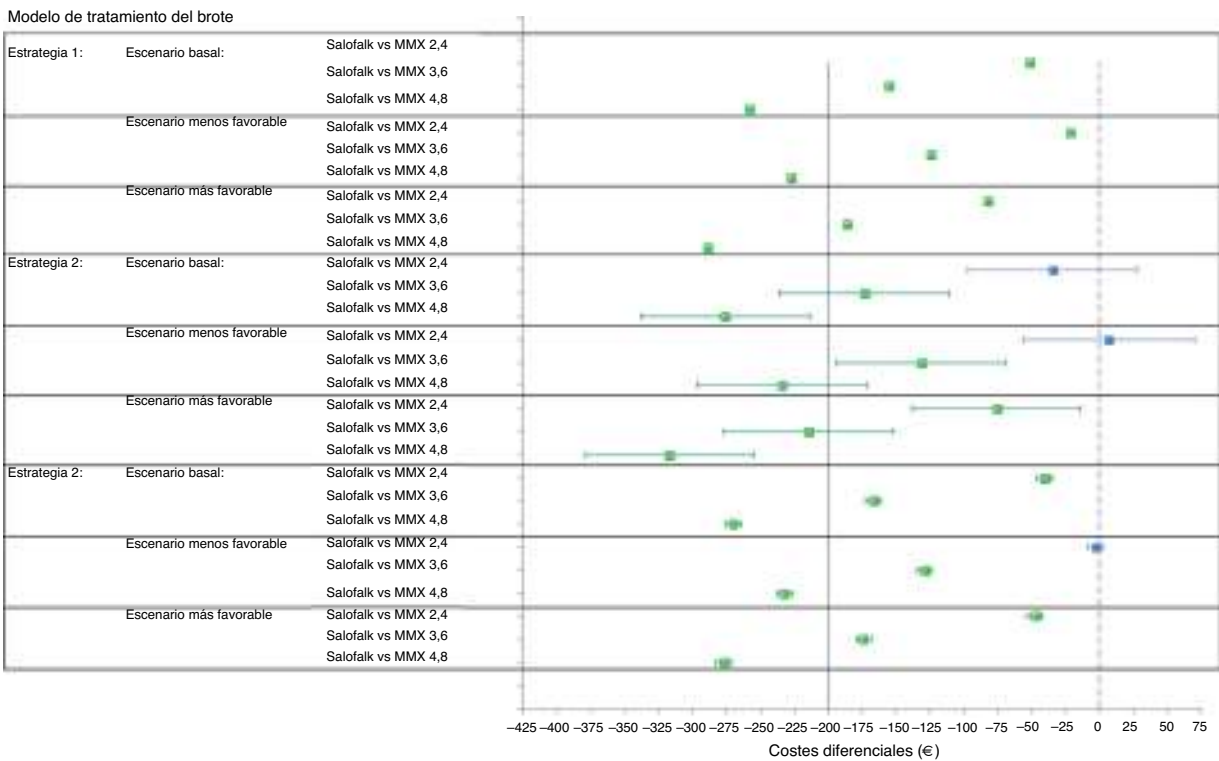


Figura 3 Gráfico de efectos (Forest-plot) ilustrando la distribución de los costes diferenciales en el modelo de tratamiento de brote.

Modelo de mantenimiento de la remisión

El ahorro promedio por paciente que se produce en 2 años de tratamiento de mantenimiento en el escenario basal, con los precios actuales de tratamiento, usando Salofalk® 3 g/día respecto a Mezavant® 2,4 g/día, varía entre los 203 € (IC 95%: 192-213) en la estrategia 2 y los 470 € (IC 95%: 459-481) en la estrategia 3, y ofrece siempre iguales resultados de ganancia en salud a un coste inferior que Mezavant® 2,4 g/día; es decir, es dominante en el 100% en todas las estrategias y simulaciones (tabla 5).

En el escenario con Salofalk® un 20% más caro y Mezavant® al mismo precio que el actual, no cambia el grado de dominancia de Salofalk® 3 g/día (ofrece siempre iguales resultados de ganancia en salud a un coste inferior), aunque el ahorro que se produce por paciente en 2 años se ve reducido a valores de entre 38 € (IC 95%: 26-50) en la estrategia 2 y 153 € (IC 95%: 142-165) en la estrategia 3.

Las estrategias basadas en Salofalk® 3 g/día fueron las estrategias dominantes, y Salofalk® 3 g/día constituyó la elección más coste-efectiva (mayor BMN) en todas las estrategias comparadas (tabla 6 y figs. 3 y 4). Entre todas las opciones de tratamiento para el mantenimiento de la remisión, la estrategia más coste-efectiva con mayor BMN fue la 3 (fig. 4).

Discusión

La CU es una enfermedad cada vez más frecuente en España, y los últimos datos publicados muestran un aumento de la

prevalencia, que en 2014 llega a afectar a 100/100.000 habitantes⁷. Dentro de esta enfermedad, la CU de leve a moderada representa la mayoría de los pacientes tratados en España⁹, por lo que establecer el tratamiento más coste-efectivo podría tener una gran repercusión sobre la carga económica asociada a ella.

Los 5-ASA son, con diferencia, los fármacos que han demostrado mayor efectividad en este grupo de pacientes, tal y como demuestran los artículos publicados más recientemente respecto al manejo de la CU. Dentro de estas publicaciones destacan la GPC de GETECCU¹², la GPC sobre el manejo en general de la CU publicada por el *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) del Sistema Público de Salud inglés en 2013¹³, y 2 revisiones Cochrane publicadas en 2012^{14,15}. Estas publicaciones constituyen los metaanálisis más actuales en los que se evalúa tanto la eficacia como la seguridad de los distintos tratamientos para las diferentes presentaciones de la enfermedad (remisión y mantenimiento) e incluyen la comparación entre formulaciones gastrorresistentes de liberación prolongada o no, comparación entre dosificaciones, comparación entre pautas de dosis única o múltiple, así como el análisis de los distintos tratamientos de manera agregada.

Para el abordaje de un estudio de evaluación económica como el planteado, la GPC de NICE aportó una revisión y valoración de las evaluaciones económicas publicadas para el tratamiento de la CU y la elaboración de 2 nuevos modelos de evaluación económica para distintos manejos de la enfermedad en sus distintas formas. Además, se trata de un documento consensuado, ya que ha sido objeto de consulta y de revisión pública en la que participaron activamente,

Tabla 5 Resultados del modelo de tratamiento de mantenimiento de la remisión y análisis de sensibilidad: utilidad, costes totales, costes diferenciales y porcentaje de dominancia

	Salofalk 3 g/día		Mezavant 2,4 g/día	
	Promedio	IC 95%	Promedio	IC 95%
Estrategia 1: Sin tratamiento → recidiva → 5-ASA oral a dosis $\geq 2,4$ g/día				
<i>Escenario basal (precio actual)</i>				
Utilidad	1,95	(1,95-1,95)	1,95	(1,95-1,95)
Costes	€ 1.820,39	(1.602-2.039)	€ 2.087,28	(1.868-2.307)
Costes diferenciales			€ -266,89	(-279,26 a -254,52)
%Salofalk dominante			100%	
<i>Escenario más desfavorable (precio Salofalk +20%)</i>				
Costes	€ 2.034,22	(1.815-2.254)	€ 2.087,28	(1.868-2.307)
Costes diferenciales			€ -53,06	(-68,1 a -38,02)
%Salofalk dominante			100%	
<i>Escenario más favorable (precio Salofalk -20%)</i>				
Costes	€ 1.705,26	(1.487-1.923)	€ 2.087,28	(1.868-2.307)
Costes diferenciales			€ -382,02	(-399,63 a -364,41)
%Salofalk dominante			100%	
<i>Escenario con tasa de descuento anual 3%</i>				
Utilidad	1,95	(1,95-1,96)	1,950	(1,95-1,96)
Costes	€ 1.825,12	(1.606-2.044)	€ 2.092,81	(1.873-2.313)
Costes diferenciales			€ -267,68	(-280,08 a -255,28)
%Salofalk dominante			100%	
Estrategia 2: 5-ASA oral a dosis $< 2,4$ g/día → recidiva → 5-ASA oral $\geq 2,4$ g/día				
<i>Escenario basal (precio actual)</i>				
Utilidad	1,96	(1,96-1,96)	1,96	(1,96-1,96)
Costes	€ 2.084,53	(1.851-2.318)	€ 2.287,13	(2.053-2.521)
Costes diferenciales			€ -202,60	(-213,28 a -191,91)
%Salofalk dominante			100%	
<i>Escenario más desfavorable (precio Salofalk +20%)</i>				
Costes	€ 2.249,06	(2.015-2.483)	€ 2.287,13	(2.053-2.521)
Costes diferenciales			€ -38,07	(-50,11 a -26,03)
%Salofalk dominante			100%	
<i>Escenario más favorable (precio Salofalk -20%)</i>				
Costes	€ 1.998,82	(1.765-2.232)	€ 2.287,13	(2.053-2.521)
Costes diferenciales			€ -288,31	(-303,59 a -273,03)
%Salofalk dominante			100%	
<i>Escenario con tasa de descuento anual 3%</i>				
Utilidad	1,97	(1,96-1,97)	1,97	(1,96-1,97)
Costes	€ 2.089,28	(1.855-2.323)	€ 2.292,54	(2.058-2.527)
Costes diferenciales			€ -203,25	(-213,97 a -192,54)
%Salofalk dominante			100%	
Estrategia 3: 5-ASA oral a dosis $\geq 2,4$ g/día → recidiva → 5-ASA oral $\geq 2,4$ g/día				
<i>Escenario basal (precio actual)</i>				
Utilidad	1,97	(1,97-1,97)	1,97	(1,97-1,97)
Costes	€ 2.238,76	(2.031-2.446)	€ 2.708,77	(2.500-2.917)
Costes diferenciales			€ -470,01	(-481,04 a -458,98)
%Salofalk dominante			100%	
<i>Escenario más desfavorable (precio Salofalk +20%)</i>				
Costes	€ 2.555,42	(2.347-2.764)	€ 2.708,77	(2.500-2.917)
Costes diferenciales			€ -153,35	(-164,59 a -142,11)
%Salofalk dominante			100%	
<i>Escenario más favorable (precio Salofalk -20%)</i>				
Costes	€ 1.990,36	(1.783-2.198)	€ 2.708,77	(2.500-2.917)
Costes diferenciales			€ -718,41	(-735,42 a -701,4)
%Salofalk dominante			100%	
<i>Escenario con tasa de descuento anual 3%</i>				
Utilidad	1,97	(1,97-1,97)	1,97	(1,97-1,97)
Costes	€ 2.243,90	(2.036-2.452)	€ 2.714,87	(2.506-2.924)
Costes diferenciales			€ -470,98	(-482,04 a -459,92)
%Salofalk dominante			100%	

Tabla 6 Beneficio monetario neto por paciente para un umbral de 30.000 euros/QALY en el modelo de tratamiento del brote y en el modelo de mantenimiento de la remisión

Modelo de tratamiento del brote	Estrategia 1	Estrategia 2	Estrategia 3
Salofalk 3 g/día	5.725,81 €	6.659,49 €	7.085,42 €
Mezavant 2,4 g/día	5.673,73 €	6.624,98 €	7.044,83 €
Mezavant 3,6 g/día	5.570,70 €	6.486,31 €	6.918,53 €
Mezavant 4,8 g/día	5.467,67 €	6.383,60 €	6.815,50 €
<i>Modelo de mantenimiento de la remisión</i>			
Salofalk 3 g/día	56.662,33 €	56.759,71 €	56.798,64 €
Mezavant 2,4 g/día	56.395,43 €	56.557,12 €	56.328,63 €

además de otros agentes, las compañías farmacéuticas fabricantes de los medicamentos evaluados. Tomando como base estas evidencias, el presente estudio aporta una adaptación de los modelos al entorno español y se centra específicamente en el manejo de la enfermedad con las formulaciones gastrorresistentes y de liberación prolongada de mesalazina de uso en una única dosis diaria. Los estudios más recientes señalan que la administración en una sola dosis diaria es al menos tan eficaz y segura como el empleo de dosis múltiples repartidas para inducir la remisión en pacientes con CU de leve a moderada^{34,35}, y por su mayor facilidad de cumplimiento podría ser incluso más efectiva³⁶. Además, los estudios de preferencia de los pacientes indican una predilección por el tratamiento con una única dosis diaria frente al tratamiento convencional de varias dosis al día³⁴.

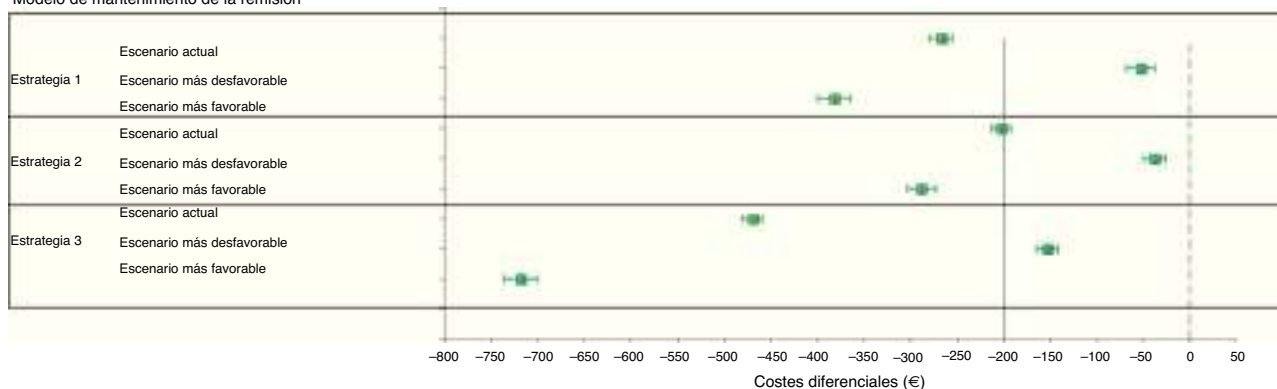
Cuando se analiza la importancia de la dosis en este grupo de fármacos para el tratamiento de un brote de CU, la Guía GETECCU¹² señala la existencia de una tendencia a una mayor tasa de remisión con un aumento de la dosis de los salicilatos orales, y especifica que cuando la variable analizada es la remisión endoscópica, las dosis ≥ 3 g/día son más eficaces. Por ello, recomienda el uso de estos fármacos para la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU a dosis mínima de 2,4 g/día y probablemente óptima ≥ 3 g/día en una única dosis diaria. Respecto a la dosis de mantenimiento con estas formulaciones, el estudio de Kruis et al.³⁷ sugiere (con evidencia moderada según la clasificación GRADE) que una toma de 3 g/día de Salofalk® es superior a 1,5 g/día, sin observar

diferencias significativas en la seguridad entre ambos grupos. Los estudios que comparan las diferentes dosis de Mezavant® (2,4, 3,2 y 4,8 g) para el tratamiento del brote de la CU no han demostrado diferencias significativas respecto a la remisión clínica, pero se ha observado una tendencia a una mayor remisión endoscópica con las dosis más altas, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística¹³.

Teniendo en cuenta todos estos aspectos, y de acuerdo con los resultados obtenidos, el tratamiento con Salofalk® 3 g se asociaría en la práctica clínica en España a menores costes totales que el tratamiento con Mezavant® 2,4, 3,2 y 4,8 g, tanto en el tratamiento del brote como en el mantenimiento de la remisión. Además, al relacionar los costes incurridos con la efectividad obtenida con cada tratamiento, los resultados señalan un beneficio monetario neto que favorece a Salofalk® 3 g en todos los escenarios clínicos y estrategias consideradas. En consecuencia, el uso de Salofalk® 3 g en lugar de Mezavant® supondría un ahorro para el Sistema Nacional de Salud, a la vez que se mantendría la efectividad.

Como limitación para la interpretación de los resultados obtenidos, cabe señalar que el presente estudio adapta modelos que incluyen un abordaje global de la CU leve a moderada con sus distintos manejos y tratamientos, y no están específicamente centrados en las mesalazinas. Consecuentemente, muchos aspectos de interés para los objetivos de nuestro estudio se abordan de manera agregada, como por ejemplo el análisis de diferentes secuencias de tratamiento (aquí denominadas estrategias) o la selección de un

Modelo de mantenimiento de la remisión

**Figura 4** Gráfico de efectos (Forest-plot) ilustrando la distribución de los costes diferenciales en el modelo de mantenimiento de la remisión.

tratamiento promedio con mesalazina tópica para la combinación de las mesalazinas orales y tópicas. Esa agregación debe ser tenida en cuenta en la interpretación, ya que se ha sustituido cualquier tratamiento de mesalazina oral en dosis $\geq 2,4$ g/día por las mesalazinas específicas comparadas. Igualmente, cabe señalar que el estudio utiliza la mejor evidencia disponible actualmente respecto a la efectividad, la adhesión y la seguridad de los tratamientos comparados, procedente de las revisiones sistemáticas y metaanálisis más actualizados, aunque no se disponga de datos de ensayos clínicos que comparen directamente los tratamientos evaluados. Por último, cabe reseñar que se trata de un modelo validado por expertos científicos, y por las autoridades reguladoras en el caso del Reino Unido, aunque ha sido adaptado al ámbito español por gastroenterólogos especializados en el manejo clínico de la CU en España.

Otro aspecto que es preciso considerar es que en esta evaluación se ha asumido que los pacientes presentan una adhesión al tratamiento del 100%. Es bien conocido que un menor cumplimiento del tratamiento se asocia con un aumento de la probabilidad de recaídas, una disminución de la calidad de vida y, en última instancia, un aumento de los costes totales asociados a la enfermedad³⁸. Es posible que las diferentes formulaciones (sobres frente a pastillas) determinen una adhesión diferente al tratamiento, lo que podría influir en el modelo, aunque no parece probable por los resultados de los estudios de adhesión previos.

Otra de las limitaciones a considerar en el presente estudio es que el uso combinado de 5-ASA orales y de aplicación rectal como terapia de primera línea para el tratamiento del brote no ha sido considerado como una de las opciones. Algunos estudios han señalado que esta estrategia podría inducir una respuesta más rápida y tener una mayor efectividad que la administración de cada uno de estos agentes por separado^{39,40} y, de hecho, algunas de las guías más recientes en las que nos hemos basado la incluyen como estrategia de primera línea. Así, la práctica clínica actualmente recomendada consiste en iniciar el tratamiento del brote combinando mesalazinas orales y tópicas durante un periodo de tiempo de entre 4 y 8 semanas, y transcurrido ese periodo iniciar tratamiento con prednisolona en los pacientes que no responden. El modelo que se utiliza en el presente estudio incluye el tratamiento combinado de mesalazinas orales y tópicas seguidas de prednisolona en la estrategia 2, como segunda y tercera líneas de tratamiento. Pero, a diferencia de las recomendaciones actuales, restringe la duración del tratamiento combinado a 4 semanas por ser esta la duración máxima evaluada en los ensayos clínicos. Esa menor duración hace que el número de pacientes que remiten sea menor de lo que cabría esperar de la aplicación de las recomendaciones, lo que haría que más pacientes necesitaran tratamiento con prednisolona, y que finalmente el número de pacientes que necesitan ingreso hospitalario fuera mayor. En consecuencia, incluir una estrategia como la descrita en las recomendaciones clínicas, que solamente contemplara el tratamiento combinado seguido de prednisolona, resultaría, paradójicamente, en una duración más corta de la estrategia en su conjunto, y un coste final más elevado. Por ello, y para mantener en lo posible la consistencia con el modelo originalmente validado por NICE, se ha decidido limitarse a reproducir la evaluación de las estrategias tal y como fueron planteadas por dicha guía.

Cuando analizamos las evaluaciones económicas de las distintas formulaciones de mesalazina procedentes de estudios internacionales, los trabajos publicados constatan un mayor coste-efectividad de las formulaciones evaluadas en el presente estudio (preparaciones gastrorresistentes de liberación prolongada y toma única) frente a otros tipos de formulaciones de 5-ASA^{41,42}, pero no existen estudios que hayan comparado las distintas formulaciones dentro de este último grupo.

Finalmente, dado que no existen modelos de coste-efectividad de calidad en el ámbito español que comparen el uso de las mesalazinas en el tratamiento del brote de la CU, no hemos podido comparar los resultados de nuestro estudio con otras publicaciones españolas. Recientemente se ha publicado un estudio (como comunicación a congreso) llevado a cabo en 4 centros españoles, que valora el coste promedio anual para el mantenimiento de la remisión de la CU con diferentes formulaciones de mesalazina, y demuestra un menor coste con Salofalk® (834,07 €) frente a Mezavant® (1697,97 €)⁴³.

En resumen, los resultados obtenidos en el presente estudio sugieren que el menor precio por gramo de Salofalk® frente a Mezavant® hace más coste-efectivas las estrategias basadas en Salofalk® para el manejo de la CU leve-moderada, tanto para tratar el brote como para mantener la remisión.

Financiación

Este estudio ha sido financiado por Dr. Falk Pharma mediante un contrato con Oxon Epidemiology Limited. Oxon Epidemiology Limited es una Organización de Investigación por Contrato que trabaja para diferentes compañías farmacéuticas. Dr. Falk no ha participado en ninguna parte del desarrollo ni ha influido en ningún aspecto científico del mismo.

Conflicto de intereses

El Dr. Gisbert realiza funciones de asesoramiento científico, soporte para la investigación y/o actividades formativas para las siguientes compañías farmacéuticas: MSD, Abbvie, Hospira, Kern Pharma, Takeda, Janssen, Pfizer, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Chiesi, Casen Fleet, Gebro Pharma, Otsuka Pharmaceutical y Vifor Pharma.

El Dr. Gomollón realiza asesoramiento científico, soporte para investigación y/o actividades formativas para la siguientes compañías farmacéuticas: MSD, Abbvie, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Vifor Pharma, FAESFARMA y Pharmacosmos.

Ignacio Méndez es empleado de Oxon Epidemiology.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a Antonio González del Castillo, de Oxon Epidemiology, su apoyo logístico durante el desarrollo del proyecto, y a Ana Isabel Ortega su colaboración durante la fase de redacción del manuscrito.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.04.014>.

Bibliografía

- Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2002;347:417–29.
- Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Hoie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: Results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:431–40.
- Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011;60:571–607.
- Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis*. 2008;2:24–62.
- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Towards an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A:5–36.
- Sicilia B, Vicente R, Gomollón F. Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa: discusión de la epidemiología clásica. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2009;39:135–45.
- Lucendo AJ, Hervías D, Roncero O, Lorente R, Bouhmid A, Angueira T, et al. Epidemiology and temporal trends (2000–2012) of inflammatory bowel disease in adult patients in a central region of Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26:1399–407.
- López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Carrera-Alonso E, Pérez-Fernández T, Rodríguez-Caravaca G, Boixeda-de-Miguel D, et al. Epidemiologic study on the current incidence of inflammatory bowel disease in Madrid. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009;101:768–72.
- Arin Letamendia A, Borda Celaya F, Burusco Paternain MJ, Prieto Martínez C, Martínez Echeverría A, Elizalde Apestegui I, et al. High incidence rates of inflammatory bowel disease in Navarra (Spain). Results of a prospective, population-based study. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:111–6.
- Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E, et al. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996–2009): the SPIRIT registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:73–80.
- Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:112–24.
- Gomollón F, García-López S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J. Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa. Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: A GRADE methodology based effort of GETECCU. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:104–14.
- National Clinical Guideline Centre NI for CE. Ulcerative colitis: Management in adults, children and young people | Guidance and guidelines | NICE. 2013 [consultado 27 Ago 2014]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/Guidance/CG166>
- Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD000543.
- Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD000544.
- Ham M, Moss AC. Mesalamine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012;5:113–23.
- Odes S, Vardi H, Friger M, Esser D, Wolters F, Moum B, et al. Clinical and economic outcomes in a population-based European cohort of 948 ulcerative colitis and Crohn's disease patients by Markov analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;3:735–44.
- Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL, on behalf of ECCO-EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013;7:322–37.
- Odes S, Vardi H, Friger M, Wolters F, Russel MG, Riis L, et al. Cost analysis and cost determinants in a European inflammatory bowel disease inception cohort with 10 years of follow-up evaluation. *Gastroenterology*. 2006;131:719–28.
- Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, Kane SV, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:601–16.
- British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary*. 68th ed. BMJ Publishing Group; 2013.
- Poole CD, Connolly MP, Nielsen SK, Currie CJ, Marteau P. A comparison of physician-rated disease severity and patient reported outcomes in mild to moderately active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2010;4:275–82.
- Yen EF, Kane SV, Ladabaum U. Cost-effectiveness of 5-aminosalicylic acid therapy for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:3094–105.
- Nomenclator de Medicamentos con financiación de la Seguridad Social en España [consultado 5 Feb 2015]. Disponible en: nomenclator.org.
- Fundación Rioja Salud. Catálogo de prestaciones y tarifas 2014 [consultado 5 Feb 2015]. Disponible en: <http://www.fundacionriojasalud.org/files/doc/cat-pres-asis-2014.pdf>
- Osakidetza. Tarifas para facturación de servicios sanitarios y docentes para el año 2014 [consultado 5 Feb 2015]. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-ckproc05/es/contenidos/informacion/libro_tarifas/es.libro/adjuntos/tarifas2014.pdf
- Osasunbidea. Tarifas sanitarias del Servicio Navarro de Salud 2014 [consultado 5 Feb 2015]. Disponible en: https://www.navarra.es/home_es/Actualidad/BON/Boletines/2014/133/Anuncio-10/
- Xunta de Galicia. Consellería de Sanidad. Decreto 56/2014, de 30 de abril, por el que se establecen las tarifas de los servicios sanitarios prestados en los centros dependientes del Servicio Gallego de Salud y en las fundaciones públicas sanitarias [consultado 5 Feb 2015]. Disponible en: <http://www.xunta.es/dog/Publicados/2014/20140521/AnuncioC3K1-140514-0001.es.html>
- Servicio Canario de la Salud. Resolución de 25 de febrero de 2014, de la Directora, por la que se modifica la cuantía de los precios públicos de servicios sanitarios previstos en el Decreto 81/2009, de 16 de junio, por el que se establecen los precios públicos de los servicios sanitarios prestados por el Servicio Canario de la Salud y se fijan sus cuantías [consultado 5 Feb 2015]. Disponible en: <http://www.gobiernodecanarias.org/boc/2014/061/001.html>
- Comunidad de Madrid. Consejería de Salud. Orden 731/2013, de 6 de septiembre, del Consejero de Sanidad, 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 [consultado 5 Feb 2015]. Disponible en: <http://w3.bocm.es/boletin/CM.Orden.BOCM/2013/09/10/BOCM-20130910-1.PDF>
- Instituto Nacional de Estadística. Índice de precios al consumo [consultado 5 Feb 2015]. Disponible en: <http://www.ine.es/varipc/>

32. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Conjunto Mínimo Básico de Datos-Hospitalario (CMBD H) [consultado 5 Feb 2015]. Disponible en: <http://pestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/publicosns>
33. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta guía para la evaluación económica de tecnologías sanitarias. *Gac Sanit.* 2010;24:154–70.
34. Kruis W, Bar-Meir S, Feher J, Mickisch O, Mitz H, Faszczuk M, et al. The optimal dose of 5-aminosalicylic acid in active ulcerative colitis: A dose-finding study with newly developed mesalamine. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1:36–43.
35. Kruis W, Kiudelis G, Rácz I, Gorelov IA, Pokrotnieks J, Horynski M, et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: A double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut.* 2009;58:233–40.
36. Katz S, Lichtenstein GR, Safdi MA. 5-ASA dose-response: Maximizing efficacy and adherence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;6:1–16.
37. Kruis W, Jonaitis L, Pokrotnieks J, Mikhailova TL, Horynski M, Bátovský M, et al. Randomised clinical trial: A comparative dose-finding study of three arms of dual release mesalazine for maintaining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:313–22.
38. Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med.* 2003;114:39–43.
39. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1867–71.
40. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassul M, Tan TG, Dignass A, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: A randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut.* 2005;54:960–5.
41. Brereton N, Bodger K, Kamm MA, Hodgkins P, Yan S, Akehurst R. A cost-effectiveness analysis of MMX mesalazine compared with mesalazine in the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis from a UK perspective. *J Med Econ.* 2010;13:148–61.
42. Prenzler A, Yen L, Mittendorf T, von der Schulenburg JM. Cost effectiveness of ulcerative colitis treatment in Germany: A comparison of two oral formulations of mesalazine. *BMC Health Serv Res.* 2011;11:157.
43. Hinojosa E, Águas M, Huguet J, Oltra L, Puchades L, Monzó A, et al. Comparative analysis of the cost of maintenance treatment of ulcerative colitis with different compound preparation of mesalazine. *J Crohns Colitis.* 2015;9:S324.