



Apreciación crítica del estudio “Cost-effectiveness analysis of glycopyrronium versus tiotropium and fixed-dose combinations (formoterol/budesonide and salmeterol/fluticasone) for copd in the colombian health care system”

Diciembre de 2016

**Tabla de contenido**

- Introducción ..... 3
- 1 Planteamiento del problema de investigación ..... 3
  - 1.1 Población objetivo..... 3
  - 1.2 Elección de las alternativas de comparación ..... 3
  - 1.3 Desenlaces..... 4
- 2 Horizonte temporal ..... 5
- 3 Perspectiva..... 6
- 4 Tasa de descuento ..... 6
- 5 Modelo analítico..... 6
  - 5.1 Estimación de la efectividad ..... 7
  - 5.2 Estimación de costos..... 9
- 6 Cálculo e interpretación de resultados ..... 11
- 7 Conclusiones ..... 13
- 8 Bibliografía..... 13

## Introducción

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS mediante el contrato interadministrativo No. 243 de 2016 suscrito con el Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud) acordó realizar una apreciación crítica de las evaluaciones de tecnologías enviadas por terceros y que fueran priorizadas por dicho Ministerio. Entre las tecnologías priorizadas se encuentra el glicopirronio (Seebri®) para pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), medicamento nominado por Novartis de Colombia S.A.

En este documento se presenta los resultados de la apreciación crítica de la evaluación económica “Cost-effectiveness analysis of glycopyrronium versus tiotropium and fixed-dose combinations (formoterol/budesonide and salmeterol/fluticasone) for COPD in the Colombian health care system” y los resultados de los nuevos análisis realizados por el IETS.

Para adelantar esta apreciación crítica, se contrastó la metodología propuesta en el estudio nominado por la industria con las recomendaciones del manual metodológico para la elaboración de evaluaciones económicas del IETS. En los casos en los cuales se identificaran diferencias, el IETS realizó el respectivo ajuste y calculó nuevamente la efectividad y costos de las tecnologías incluidas en la evaluación, empleando la plantilla de Excel con el modelo remitido por Novartis de Colombia S.A. como base para realizar los cálculos.

### 1 Planteamiento del problema de investigación

El planteamiento del problema de investigación partió de la definición de una pregunta PICO, cuyos componentes se detallan a continuación.

#### 1.1 Población objetivo

La población definida fueron pacientes con una edad promedio de 65 años con EPOC moderado, severo y muy severo. Dicha población presenta pequeñas diferencias con la que se aborda en el reporte de efectividad y seguridad: Pacientes mayores de 40 años con EPOC moderado a muy severo, candidatos a manejo con antagonistas de receptores muscarínicos de larga acción. Sin embargo, no se considera que estas diferencias tengan un impacto relevante en las estimaciones de costo-efectividad, por lo que se concluye que la población objetivo de la evaluación económica está bien especificada.

#### 1.2 Elección de las alternativas de comparación

En primer lugar, se procedió a realizar una comparación entre el reporte de efectividad y seguridad, y las fuentes de información clínica empleadas en la evaluación económica. En principio, se esperaba que lo encontrado en el reporte de efectividad y seguridad sea un insumo para la definición de la pregunta económica y que las fuentes de información clínica fueran compatibles.

Se destaca la diferencia de las alternativas de comparación de ambos reportes. Mientras que la revisión de efectividad y seguridad incluyó como comparadores tiotropio y

umeclidinio, la evaluación económica consideró tiotropio, formoterol/budesonida y salmeterol/fluticasona. Esto implica una discrepancia que no es explicada en ninguno de los informes y es considerada altamente relevante.

Adicionalmente, en el archivo de Excel enviado para verificar los resultados se destacan la inclusión de dos comparadores adicionales (indacaterol y placebo) que no son considerados en el informe y no se justifica su exclusión. Lo anterior se vuelve especialmente relevante debido a que en dicho archivo se calcula una Relación Incremental de Costo-Efectividad (RICE) de glicopirronio contra placebo de \$68.715.199 por año de vida ganado, y de \$ 67.110.802 por Año de Vida Ajustado Por Calidad (AVAC) ganado, lo cual implicaría que glicopirronio no es costo-efectivo para el sistema de salud colombiano, si se considera el umbral recomendado de 1 a 3 veces el PIB per cápita del país.

Por su parte, cabe resaltar que en las reuniones con expertos clínicos y en evidencia adicional enviada en el proceso de participación llevado a cabo por el IETS, se mencionó la exclusión de algunas alternativas para el contexto de salud. Específicamente, se hizo referencia a que umeclidinio/vilanterol (Anoro® Ellipta®), olodanterol/tiotropio (Spiolto®) y fluticasona/vilanterol (Relvar® Ellipta®) debieron ser incluidos como comparadores relevantes. En el informe no se presenta una justificación respecto a la exclusión de estos principios activos. Respecto a estos medicamentos, se pueden encontrar algunas evaluaciones económicas en el contexto de salud de la EPOC que incluyeron estas alternativas y que encontraron relaciones de costo-efectividad equivalentes o superiores a sus demás comparadores. Algunos ejemplos son los estudios de Tebboth (2016), Punekar (2015), Miravittles (2016) y van Boven (2016).

Por último, también se debe mencionar que el reporte de efectividad y seguridad y evaluación económica de glicopirronio/indacaterol, enviado por Novartis de Colombia S.A. para el proceso de nominación de tecnologías se aborda la misma población que la considerada en el informe de glicopirronio, pero incluyen como comparadores adicionales glicopirronio/indacaterol e indacaterol. Dado que la población es la misma y en principio se aborda el mismo contexto de salud, es probable que dichos comparadores también sean relevantes para esta evaluación.

Por lo mencionado anteriormente, se considera muy probable que la evaluación económica no haya tenido en cuenta comparadores relevantes, lo cual se identifica como una limitación metodológica importante.

### 1.3 Desenlaces

En la evaluación económica se consideraron como desenlaces los años de vida ganados y los AVAC, los cuales son los recomendados por el manual metodológico del IETS. Por lo tanto, se considera que los desenlaces en salud utilizados son adecuados.

Respecto a las fuentes empleadas para la determinación de las ponderaciones de utilidad, se presentan incongruencias entre el informe de Word y en el modelo en Excel. Específicamente, en la página 13 del informe de presentan unas ponderaciones de utilidad y se referencia el estudio de Stahl (2001) como fuente; sin embargo, en el archivo de Excel estos valores se ubican en un análisis de escenarios (no el del caso base) y se referencia

el trabajo de Stahl (2005) como fuente. Esto implica una incongruencia tanto en la fuente, como en los datos usados en el caso base.

Al modificar los cálculos del modelo y revisar los estudios se concluye que realmente el estudio de Stahl (2005) es el que reporta las ponderaciones de utilidad del informe, pero que el caso base se construyó con la información del trabajo de Rutten van Molken (2009). En la página 28 sí se menciona el estudio de Rutten van Molken pero la referencia (mencionada como la número 10) no lleva a este estudio en la bibliografía.

Adicionalmente en el informe (página 26) se menciona la utilización de corrección de múltiples observaciones y un modelo de efectos mixtos usando máxima verosimilitud residual para ajustar el modelo. Sin embargo, debido a la incongruencia con las fuentes de información, no es posible determinar lo que realmente se realizó. Esto es especialmente relevante debido a que los datos del estudio de Rutten van Molken (2009) tienen una metodología de estimación diferente, la cual sí se detalla en el informe de la evaluación económica de glicopirronio/indacaterol de manera adecuada.

Debido a que en el informe no se reportan búsquedas en el CEA Registry ni en otras fuentes particulares para las ponderaciones de utilidad, se procedió a realizar una búsqueda en dicho registro, empleando los términos “COPD” y “Chronic Obstructive pulmonary disease”. Aunque en el CEA Registry figuran muchas ponderaciones de utilidad para EPOC, la mayoría no diferencian utilidades por severidad y exacerbaciones de la enfermedad (como lo requiere el modelo de decisiones planeado). De los registros para el contexto de salud analizado y que sí diferencian las utilidades según severidad, todos utilizaban como fuente los estudios de Stahl (2005) y Rutten van Molken (2009), por lo que no se consideró necesario actualizar esta información.

Teniendo en cuenta lo anterior, se considera que la evaluación económica utiliza los desenlaces adecuados y tiene en cuenta la evidencia disponible respecto a las ponderaciones de utilidad. Sin embargo, se presentan incongruencias entre lo mencionado en el informe de Word y el modelo de excel que impiden saber con exactitud la forma como se determinaron las ponderaciones de utilidad del modelo.

## **2 Horizonte temporal**

Aunque el horizonte temporal de 5 años con ciclos trimestrales parece adecuado, se deben mencionar algunos detalles.

En primer lugar, en varios apartes de los informes se menciona que la medición de las exacerbaciones del EPOC se debe realizar a las 52 semanas de iniciado el tratamiento según expertos clínicos y la práctica clínica del American Thoracic Society. Esto genera un conflicto con los ciclos de 3 meses, ya que parecerían muy cortos para tener en cuenta la temporalidad de este desenlace.

Adicionalmente, en el modelo de Excel se puede apreciar que los resultados presentados en el informe, corresponden a un horizonte temporal de 10 años y no de 5, lo que genera una incongruencia entre lo mencionado en el informe y lo plasmado en el modelo.

En la tabla 1 se presentan los resultados de glicopirronio contra las tres alternativas incluidas en el informe, pero considerando un horizonte temporal de 5 años, asumiendo el escenario con descuento al 5% y los AVAC como desenlace en salud.

**Tabla 1. Relación de costo-efectividad asumiendo un horizonte temporal de 5 años**

Alternativa	Costo	Costo Incremental	Efectividad	Efectividad Incremental	RICE
Glicopirronio	\$ 14.415.801		3,252		
Tiotropio	\$ 15.512.902	\$ (1.097.101)	3,247	0,0046	Dominado
Glicopirronio	\$ 14.415.801		3,252		
Formoterol/Budesonida	\$ 16.041.555	\$ (1.625.755)	3,241	0,0106	Dominado
Glicopirronio	\$ 14.415.801		3,252		
Salmeterol/Fluticasona	\$ 14.422.209	\$ 6.408	3,253	0,001	No concluyente

Aunque a primera vista pareciera que los resultados no se modifican respecto a los presentados en el informe (que realmente asumía un horizonte de 10 años), se debe mencionar que las diferencias en los AVAC se reducen, llegando al punto de ser casi cero en la comparación contra tiotropio.

Esto cobra relevancia debido a que en el informe se prefiere no llegar a una conclusión sobre la comparación entre salmeterol/fluticasona y glicopirronio, argumentando que no tenían diferencias significativas en costos y efectividad. Por ende, también se debería discutir si con estos nuevos cálculos la dimensión de la diferencia en la efectividad entre tiotropio y glicopirronio tampoco permitiría llegar a una conclusión sobre su costo-efectividad.

### 3 Perspectiva

A pesar de que en el informe se menciona la perspectiva del sistema de salud colombiano, en el archivo de Excel se indica una perspectiva social de Suecia. Aunque es posible que esto no afecte los resultados y que sea una cuestión de etiquetas del archivo de Excel, es recomendable modificarlo para tener mayor consistencia entre los documentos enviados.

### 4 Tasa de descuento

Aunque la tasa de descuento es acorde con los lineamientos del manual metodológico del IETS, se debe resaltar que no se realizaron todos los análisis de sensibilidad que el manual menciona (únicamente se realizó un análisis suponiendo un descuento del 0%).

### 5 Modelo analítico

En términos generales el planteamiento del modelo analítico se realiza de manera adecuada. Sin embargo, cabe resaltar algunos detalles.

En la página 11 se indica que *los estados de salud del modelo incluyen los estados leve y muy severo para tener en cuenta aquellos pacientes que mejoran en el primer ciclo al estado leve y los que progresan a un estado muy severo con el tiempo*. Esto contradice la lógica del modelo presentado, el cual no permite que los pacientes pasen a estados peores

de la enfermedad, por lo que no podrían progresar al estado muy severo en el tiempo. La misma idea se presenta en la página 14, donde se indica que *La tasa de los datos de disminución del VEF1 fue estimada de acuerdo con la historia natural de la enfermedad que se obtuvo de fuentes epidemiológicas y las tasas de exacerbación se obtuvieron a partir de los estudios respectivos en función del comparador seleccionado.*

En el archivo de Excel, aunque se presenta el mismo esquema gráfico del modelo, las estimaciones si incluyen transiciones hacia estados peores de la enfermedad, por lo que no queda claro si los pacientes en el modelo tienen la posibilidad de empeorar o no.

Por otro lado, hay supuestos que se presentan la representación gráfica del modelo (página 24 del reporte), que impactan de manera significativa las estimaciones y que no son justificados en el texto. Específicamente, no se justifica el hecho de que las transiciones sólo puedan ocurrir en el primer ciclo del modelo (primeros 3 meses). Adicionalmente, no queda claro a que se refieren con un *estado espejo* (Mirror State), el cual no es un término habitual en la literatura y debe ser explicado en el informe.

Es importante mencionar que un modelo que siga la lógica de los cursos de acción de la enfermedad sí debería permitir la probabilidad de pasar a estados más severos de la enfermedad y que las transiciones entre estados ocurran durante el transcurso del horizonte temporal y no sólo en el primer ciclo. Algunos ejemplos de modelos de decisiones empleados que son muy similares en estructura al empleado aquí pero que incorporan transiciones de largo plazo son los trabajos de van Boven (2016), Price (2013), Eklund (2016) y Eklund (2015).

Por otro lado, existen errores en los supuestos que se presentan inmediatamente después de la frase *El modelo tiene en cuenta los siguientes supuestos estructurales* (página 24):

- El supuesto 3 no es realmente un supuesto, sino una condición inherente a los modelos de cohortes de Markov.
- El supuesto 4 y 5 son limitaciones de la información. Es posible que se deriven supuestos a partir de estas limitaciones, pero ellos no son supuestos en sí
- El supuesto 6 es una explicación de las diferencias entre modelos de cohorte y microsimulación que se toma textual del informe de glicopirronio/indacaterol, que no es un supuesto y no tiene cabida en este contexto en donde no se abordó un modelo de microsimulación.

Por lo anterior, y lo mencionado en los comentarios preliminares enviados al ente nominador, la explicación de los supuestos estructurales del modelo es insuficiente para sustentarlo adecuadamente. Se recomienda, además de presentar los supuestos de manera más adecuada, una discusión de los modelos económicos existentes en la literatura para compararlos con el aquí presentado.

## **5.1 Estimación de la efectividad**

En primer lugar, se debe destacar que en el reporte de efectividad y seguridad se concluye que glicopirronio es igual de efectivo y seguro que tiotropio (y no inferior a umeclidinio), lo cual no se compara con las estimaciones de efectividad de la evaluación económica, que indican que glicopirronio es más efectivo que tiotropio. Esto puede deberse a que los

estudios utilizados como insumos para calcular los datos clínicos del modelo económico (Karner 2012; Cope 2012; Cope 2011; Kerwin 2012) son diferentes a los encontrados en el reporte de efectividad y seguridad (Bateman 2013; Chapman 2014; Wedzicha 2013; Rennard 2012; Kerwin 2012; Verkindre 2010; y tres estudios no publicados).

Inclusive, en el informe no queda claro si realmente las fuentes de información de efectividad fueron los 4 estudios mencionados. Aunque en el modelo de Excel se verifica que en efecto estos fueron los estudios fuente, en varios apartes del modelo se menciona lo contrario. Específicamente, en la página 12 se menciona que *La eficacia tomada del meta-análisis de los estudios clínicos GLOW-1 y GLOW-2 frente a tiotropio*, los cuales no corresponden con los 4 estudios anteriores. Un comentario similar se presenta en la página 25 y en la 28.

En el informe no se presentan las probabilidades de transición del modelo, lo cual es una falencia importante ya que no permite identificar parámetros clave de la estimación. En su reemplazo, en la página 13 se presenta una tabla llamada *Datos de Eficacia del Modelo Glicopirronio 50mcg* en donde presentan resultados de eficacia medida a través del VEF1 en ml. Esta información no representa las probabilidades de transición del modelo (tanto para los estados de severidad de la enfermedad, como la discontinuación del tratamiento y la presencia de exacerbaciones severas y no severas).

En el modelo de Excel se presentan los cálculos realizados para lo que parece ser un meta-análisis en red, pero en el informe no se menciona la realización de este tipo de metodologías para la estimación de las probabilidades de transición. Adicionalmente, al analizar los datos de las 4 publicaciones referenciadas, no es posible determinar probabilidades para estados de severidad de la enfermedad (leve, moderada, severa y muy severa), por lo que es posible la realización de síntesis de datos cuantitativa a nivel individual y otro tipo de metodologías. En cualquier caso, el informe presentado debe mencionar la metodología abordada y las probabilidades de transición con claridad.

Lo anterior implica que tanto las fuentes para estimar las probabilidades de transición como los métodos de cálculo presentan divergencias entre lo realizado en el modelo de Excel y el informe, sin mencionar las razones por las cuales se tienen estas discrepancias. Es de especial relevancia el hecho de que en el reporte de efectividad y seguridad en ninguna de las medidas del VEF1 valle ni en las tasas de exacerbaciones glicopirronio tuvo diferencias estadísticamente significativas, por lo que se esperaría que las probabilidades de transición entre los estados del modelo fueran parecidas. Sin embargo, en el modelo analizado en Excel se calculan probabilidades de mejoría del VEF1 superiores para glicopirronio respecto a sus comparadores (sin explicar si las diferencias en la efectividad se deben a la mejoría en el VEIF1 pos dosis).

En la tabla 2 se presentan los resultados asumiendo que tiotropio y glicopirronio tienen la misma efectividad; es decir, igualando las probabilidades transición en el modelo de Excel para ambas tecnologías (este ejercicio no se realizó para la comparación con salmeterol/fluticasona y formoterol/budesonida, ya que no se incluyeron en el reporte de efectividad y seguridad). Como se esperaría, bajo este escenario ambas tecnologías ofrecen la misma cantidad de AVAC, pero tiotropio continúa siendo un poco más costosa, por lo que la conclusión de costo-efectividad de glicopirronio no se modificaría.



**Tabla 2. Relación de costo-efectividad asumiendo efectividades iguales**

Alternativa	Costo	Costo Incremental	Efectividad	Efectividad Incremental
Glicopirronio	\$ 23.419.837		5,3	
Tiotropio	\$ 24.799.869	\$ (1.380.032)	5,3	0

Por su parte, en ningún aparte del informe se menciona las fuentes de información respecto a los datos de mortalidad ajustados por edad, el cual es un insumo importante en un modelo de largo plazo que incluya la muerte con estado absorbente. En el archivo de Excel enviado, se intuye que estos datos están calculadas según tablas de vida para la población sueca, y que no fueron modificadas al realizar la estimación para el caso colombiano.

Respecto a las probabilidades iniciales del modelo (presentadas en la página 11), en el informe se indica que fueron extraídas del estudio GLOW 2 pero no se referencia a ningún estudio de la bibliografía. Suponiendo que la fuente de datos es el artículo de Kerwin (2012), los datos presentados no coinciden con los del estudio. Específicamente, en dicho estudio se excluyeron pacientes leves por protocolo, por lo que no se pudo incluir un porcentaje de pacientes en este estado de la enfermedad. En el modelo de Excel se puede observar que dichas probabilidades se calcularon de métodos más avanzados, pero no es claro cuáles son específicamente.

En tabla 3 se presentan los resultados asumiendo que las probabilidades iniciales son las calculadas por Kerwin (2012), para el escenario de AVAC como desenlace y descuento del 5%, en donde puede observarse que los cálculos no se modifican sustancialmente.

**Tabla 3. Relación de costo-efectividad asumiendo las probabilidades iniciales de Kerwin (2012)**

Alternativa	Costo	Costo Incremental	Efectividad	Efectividad Incremental	RICE
Glicopirronio	\$ 21.293.721		5,512		
Tiotropio	\$ 22.907.442	\$ (1.613.721)	5,502	0,0096	Dominado
Glicopirronio	\$ 21.293.721		5,512		
Formoterol/Budesonida	\$ 23.665.562	\$ (2.371.841)	5,488	0,0241	Dominado
Glicopirronio	\$ 21.293.721		5,512		
Salmeterol/Fluticasona	\$ 21.304.794	\$ 11.073	5,513	0,0010	No concluyente

## 5.2 Estimación de costos

La estimación de costos adolece a varias limitaciones que se mencionan a continuación.

La revisión de las historias clínicas para la identificación, medición y valoración de los costos no presenta un análisis del tipo de pacientes seleccionados y sus características, por lo que no es posible determinar si existieron variables confusoras que generaron sesgos en el uso de recursos. Así mismo, no se presenta una discusión sobre la validez externa de estas estimaciones, lo cual se considera altamente relevante al realizar una evaluación económica de alcance nacional. En el modelo de Excel no se menciona nada sobre este aspecto.

Adicionalmente, en el informe no se presentan los costos asociados a las exacerbaciones (severas y no severas), por lo que no es posible saber con exactitud cómo se calculan dichos costos. En el modelo de Excel se presentan para desarrollar los cálculos, pero no es posible saber las fuentes y la forma de cálculo de dichos costos.

Por su parte, los precios de las alternativas de comparación extraídos del SISMED tienen diversas limitaciones que implican la posibilidad de que no se hayan calculado adecuadamente.

- Para el cálculo del precio solo se consideraron los reportes del cuarto trimestre del 2014, cuando la recomendación del manual metodológico es considerar las ventas de todo el año (enero a diciembre).
- La presentación de los precios de las alternativas no presenta el precio por mg como lo indica el manual metodológico.
- En las páginas 15 y 19 se presenta un error en la dosificación anual de Formoterol/Budesonida: se menciona 729 cuando realmente es 730.
- En la página 23 se menciona que *los costos de las tecnologías a evaluar de acuerdo con la Resolución 0005 de 2011 Ministerio Protección Social Colombia*. No se es claro el papel que juega esta resolución en el cálculo de los precios del SISMED, ya que en esta resolución no se menciona nada sobre ninguna de las alternativas de comparación.
- Para glicopirronio, en la tabla 3.4.2 se menciona se menciona el expediente 20064394, el cual no corresponde a glicopirronio sólo, sino a la combinación con indacaterol.

Con el fin de actualizar los precios de las alternativas, se realizó una búsqueda de precios para el año 2016, siguiendo con las recomendaciones del manual metodológico del IETS. Para esta búsqueda se calculó el precio por dosis diaria y el costo total por ciclo del modelo (3 meses) para compararlo con las estimaciones del modelo. En particular, se resalta lo siguiente.

- Para tiotropio, el CUM que se presenta para la determinación de su precio aparece en el INVIMA como cancelado desde el año 2015 (a pesar de tener una fecha de vencimiento en el 2017), por lo que no reporta ventas en el SISMED para el 2016. Sin embargo, si se presentan registros de ventas de otros CUM para este medicamento, pero con una unidad mínima de concentración diferente (5 mcg dosis/día).
- Para formoterol/budesonida se reportan ventas en el canal institucional-laboratorio de otros CUM además del mencionado en el reporte, con diferentes unidades mínimas de concentración según la presentación.
- Para salmeterol/fluticasona se reportan ventas en el canal institucional-laboratorio de otros CUM además del mencionado en el reporte, con diferentes unidades mínimas de concentración según la presentación.

En la Tabla 4 se presenta la información actualizada de precios, y las diferencias encontradas con las estimaciones del modelo de Excel. Cabe resaltar que los medicamentos que más varían de precio son formoterol/budesonida y salmeterol/fluticasona (probablemente por la omisión de varios CUM y la disminución progresiva de su precio), los cuales disminuyen en aproximadamente la mitad.

**Tabla 4. Costos de los medicamentos a precios unitarios del 2016**

Alternativa	Precio diario 2016	Precio por ciclo 2016	Precio diario reportado	Precio por ciclo reportado	Diferencias del precio por ciclo
Glicopirronio	\$ 3.000	\$ 273.750	\$ 4.089	\$ 373.151	(\$ 99.401)
Tiotropio	\$ 5.327	\$ 486.067	\$ 4.831	\$ 440.853	\$ 45.214
Formoterol/Budesonida	\$ 2.176	\$ 198.539	\$ 5.285	\$ 482.266	(\$ 283.727)
Salmeterol/Fluticasona	\$ 2.079	\$ 189.670	\$ 4.159	\$ 379.532	(\$ 189.862)

Con estos precios se volvieron a estimar los resultados najo un escenario de tasa de descuento del 5% y considerando los AVAC como desenlaces (Tabla 5). Como puede observarse, los resultados no varían al comparar glicopirronio con tiotropio, pero sí cuando se compara con formoterol/budesonida. Para esta comparación, glicopirronio no resulta ser una estrategia costo-efectiva bajo un umbral de 1 vez el PIB per cápita del país, y queda muy cerca del umbral si se considera 3 veces el PIB per cápita. Esto implica que es muy probable que la intervención no sea una alternativa costo-efectiva para el sistema de salud colombiano. Por su parte, para la comparación de salmeterol/fluticasona, la efectividad sigue siendo muy similar, pero ahora salmeterol/fluticasona es menos costoso que glicopirronio, por lo que también tendría una mejor relación entre costos y beneficios (igual efectividad pero menor precio).

Cabe mencionar que el precio calculado para glicopirronio en el SISMED es igual al expresado por Novartis S.A. en la carta de reducción voluntaria de precios con fecha de octubre de 2014, por lo que los resultados presentados en la Tabla 5 también aplican para el escenario en donde todas las ventas del medicamento se realicen al precio publicado en dicha comunicación.

**Tabla 5. Relación de Costo-Efectividad incremental con los precios actualizados**

Alternativa	Costo	Costo Incremental	Efectividad	Efectividad Incremental	RICE
Glicopirronio	\$ 21.407.139		5,300		
Tiotropio	\$ 25.933.496	\$ (4.526.357)	5,289	0,0109	Dominado
Formoterol/Budesonida	\$ 20.023.446		5,272		
Glicopirronio	\$ 21.407.139	\$ 1.383.694	5,300	0,0277	\$ 49.963.057
Salmeterol/Fluticasona	\$ 19.559.511		5,301		
Glicopirronio	\$ 21.407.139	\$ 1.847.182	5,300	-0,0010	No concluyente

## 6 Cálculo e interpretación de resultados

Respecto a los resultados el informe indica que para la comparación entre glicopirronio y salmeterol/fluticasona no se puede extraer una conclusión sobre su costo-efectividad debido a que tienen una efectividad y costos muy similares, sin adicionar ninguna explicación adicional. Aunque no poder concluir sobre la costo-efectividad de una alternativa puede ser factible metodológicamente, es necesario realizar una justificación exhaustiva al respecto, especialmente sobre las limitaciones de información.

Por otro lado, en la situación presentada, también puede ser factible calcular la RICE, a pesar de que las alternativas tengan similares costos y AVAC. Esto puede justificarse con el argumento de que se debe verificar si ese pequeño aumento en los costos justifica el

pequeño aumento en la efectividad. Si se decantara por esta opción, se deberían ordenar las alternativas no dominadas (en este caso glicopirronio y salmeterol/fluticasona) de menor a mayor costo y calcular la RICE para la alternativa más costosa. En la tabla 6 se presentan estos cálculos, en donde se puede observar una RICE de \$9.157.617 a favor de salmeterol/fluticasona. Asumiendo un umbral entre 1 y 3 veces el PIB per cápita del país, esto implicaría que la tecnología costo-efectiva sería salmeterol/fluticasona.

**Tabla 6. Relación de Costo-Efectividad incremental asumiendo que se concluye sobre la comparación de glicopirronio y salmeterol/fluticasona**

Alternativa	Costo	Costo Incremental	Efectividad	Efectividad Incremental	RICE
Glicopirronio	\$23.419.042,00		5,3001		
Salmeterol/Fluticasona	\$23.428.818,00	\$8.991	5,3011	0,001	\$9.157.617

Lo anterior, aunado en lo presentado en la sección del horizonte temporal, parece indicar que los resultados que presenta el informe se quedan cortos en la explicación de las razones para no llegar a una conclusión sobre la comparación entre glicopirronio y salmeterol/fluticasona, lo cual cobra especial relevancia debido a que la RICE estaría a favor de esta última tecnología, cambiando la conclusión de costo-efectividad del informe.

Por su parte, aunque el análisis de sensibilidad determinístico se llevó a cabo adecuadamente en el diagrama de tornado, se debe mencionar que otro tipo de análisis podrían enriquecer las conclusiones del estudio. En el modelo de Excel se calculan varios parámetros para análisis de escenarios alrededor de la efectividad, las ponderaciones de utilidad, los precios de las alternativas y los costos de los estados, los cuales pueden utilizarse para hacer más exhaustivo el análisis de la incertidumbre.

Otra limitación se encuentra en la presentación de los parámetros de las distribuciones, los cuales no están bien reportados y no corresponden a los utilizados en el modelo de Excel. Esta sección debe mejorarse y mostrar el tipo de distribución utilizada para cada variable del modelo, así como los parámetros requeridos para construir las distribuciones de probabilidad. La mayor parte de esta información se encuentra en la pestaña “Data Inputs” del modelo en Excel.

Por otro lado, en la sección de discusión se presentan algunas inconsistencias de forma, como la mención de los estudios GLACE y FLAME, que no fueron incluidos en ningún otro aparte del texto.

Adicionalmente, se considera que las comparaciones de evaluaciones económicas podrían complementarse con otros estudios. Adicional a los mencionados en la sección de alternativas de comparación de este reporte, se podrían incluir los estudios de Eklund (2016), Price (2014) y Eklund (2015), los cuales llegan a conclusiones diferentes sobre glicopirronio. Específicamente, Ekund (2015) y Eklund (2016) concluyen que al tener en cuenta los resultados del estudio SPARK (Wedzicha, 2013), tiotropio se vuelve la alternativa costo-efectiva para los sistemas de salud de Suecia, Canadá, España y el Reino Unido. Por su parte, Price (2014) concluye que la combinación de glicopirronio/indacaterol es una alternativa costo-efectiva comparada con glicopirronio, indacaterol o salmteretol/fluticasona.

## 7 Conclusiones

Los resultados de esta apreciación crítica permiten concluir que existen limitaciones importantes en el desarrollo metodológico de esta evaluación económica y la confianza en sus conclusiones. Se resalta la falta de inclusión de alternativas potencialmente relevantes (sin justificar su exclusión), la falta de claridad sobre las fuentes y método de cálculo de las ponderaciones de utilidad, probabilidades de transición y costos, la falta de congruencia de la evaluación económica con los resultados del reporte de efectividad y seguridad y la decisión de no concluir sobre la comparación entre glicopirronio y salmeterol/fluticasona.

En varios de los análisis realizados en esta apreciación crítica y en la actualización de precios de las alternativas se encuentra que glicopirronio no es una alternativa costo-efectiva comparada con salmeterol/fluticasona y formoterol/budesonida.

Por esto, no se recomienda que las conclusiones de este estudio sean utilizadas para la toma de decisiones de MinSalud. En su lugar, se recomienda realizar una evaluación económica *de novo* en donde se incluyan todos los comparadores relevantes y se superen las limitaciones encontradas en este reporte, para poder determinar si glicopirronio es una alternativa costo-efectiva para el país.

## 8. Bibliografía

Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J*. diciembre de 2013;42(6):1484-94.

Chapman KR, Beeh K-M, Beier J, Bateman ED, D'Urzo A, Nutbrown R, et al. A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study. *BMC Pulm Med*. 2014;14:4.

Cope S, Zhang J, Williams J, Jansen JP. Efficacy of once-daily indacaterol 75 mug relative to alternative bronchodilators in COPD: a study level and a patient level network metaanalysis. *BMC Pulm Med* 2012; 12:29.

Cope S, Capkun-Niggli G, Gale R, Jardim JR, Jansen JP. Comparative efficacy of indacaterol 150 mug and 300 mug versus fixed-dose combinations of formoterol + budesonide or salmeterol + fluticasone for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease--a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6:329-44.

Eklund O, Afzal F, Borgström F. Cost-effectiveness of tiotropium versus usual care and glycopyrronium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Sweden. *Cost Eff Resour Alloc*. 2015;13:13.

Eklund O, Afzal F, Borgström F, Flavin J, Ternouth A, Ojanguren ME, Crespo C, Baldwin M. Cost-effectiveness of tiotropium versus glycopyrronium in moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease in Canada, Spain, Sweden, and the UK. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2016;8:243-52.

Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive

pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2012; 7:CD009285.

Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VK, Lu Y, Banerji D. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012; 40: 1106–1114.

Miravittles M, Gáldiz JB, Huerta A, Villacampa A, Carcedo D, Garcia-Rio F. Cost-effectiveness of combination therapy umeclidinium/vilanterol versus tiotropium in symptomatic COPD Spanish patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 123–132.

Price D, Keininger D, Costa-Scharplatz M, Mezzi K, Dimova M, Asukai Y, Ställberg B. Cost-effectiveness of the LABA/LAMA dual bronchodilator indacaterol/glycopyrronium in a Swedish healthcare setting. *Respir Med*. 2014 Dec;108(12):1786-93.

Price D, Asukai Y, Ananthapavan J, Malcolm B, Radwan A, Keyzor I. A UK-based cost-utility analysis of indacaterol, a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD, using real world evidence on resource use. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11(3):259-74.

Punekar YS, Roberts G, Ismaila A, O'Leary M. Cost-effectiveness of umeclidinium/vilanterol combination therapy compared to tiotropium monotherapy among symptomatic patients with chronic obstructive pulmonary disease in the UK. *Cost Eff Resour Alloc. BioMed Central*; 2015;13(1):22.

Rennard S., Fogarty C., Reiser C., Fernandez C., Fischer T., Golden, M. Randomized study of the safety, pharmacokinetics, and bronchodilatory efficacy of a proprietary glycopyrronium metered-dose inhaler in study patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulmonary Medicine*. 2014;14:118.

Rutten-van Mólken MP, Hoogendoorn M, Lamers LM. Holistic preferences for 1-year health profiles describing fluctuations in health: the case of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(6):465-77

Tebboth A, Ternouth A, Gonzalez-Rojas N. UK-specific cost-effectiveness of tiotropium + olodaterol fixed-dose combination versus other LAMA + LABA combinations in patients with COPD. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2016 Nov 7;8:667-674.

Stahl E, Wadbo M, Bengtsson T, et al. Health-related quality of life, symptoms, exercise capacity and lung function during treatment for moderate to severe COPD. *J Outcomes Res* 2001; 5:11–2.

Stahl E, Lindberg A, Jansson SA, Rönmark E, Svensson K, Andersson F, Löfdahl CG, Lundbäck B. Health-related quality of life is related to COPD disease severity. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:56.

van Boven JF, Kocks JW, Postma MJ. Cost-effectiveness and budget impact of the fixed-dose dual bronchodilator combination tiotropium–olodaterol for patients with COPD in the Netherlands. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 2191–2201.

Verkindre, C., Fukuchi, Y., Flémale, A., Takeda, A., Overend, T., Prasad N., et al. Sustained 24-h efficacy of NVA237, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Respir Med.* 2010;104;1482–1489.

Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013;1(3):199-209.

## 1. Anexos

### Anexo 1. Información provista por actores clave

#### Resumen de la reunión con expertos

##### **Glicopirronio (Seebri®)**

- Hacen falta otros comparadores
- Ni el Tiotopio ni el glicopirronio están incluidos en el POS para el manejo de la EPOC y son una necesidad para el manejo de EPOC severo.
- El glicopirronio y tiotropio pueden compararse porque se recomienda para etapas tempranas de EPOC. La evaluación económica tiene sentido entre estas dos moléculas.

#### Lista de participantes

##### **Expertos temáticos:**

Dra. Diana Jimena Cano Rosales, Médica, Especialista en Medicina Interna, Neumóloga

##### **Equipo UIS de revisión crítica de efectividad y seguridad:**

Dra. Lina María Vera Cala, Médica, MSc Epidemiología, PhD Epidemiología  
Ft. Lizeth Rodríguez Corredor, Fisioterapeuta, Estudiante de Maestría en Epidemiología

Dra. Alexandra Cortés Aguilar, Economista, Magíster y PhD en Economía  
Ismael Estrada, Economista, Estudiantes de Maestría en Economía y Desarrollo

##### **Equipo IETS de revisión crítica de estudio económico:**


Mateo Ceballos González, Economista





Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

---

 Carrera 13 No. 32-76, piso 1, Bogotá.

 [www.minsalud.gov.co](http://www.minsalud.gov.co)

 @MinSaludCol

---

---

 Autopista Norte #118-30, oficina 201  
Bogotá D.C.

 [contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)

 [www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)

 [ietscolombia](https://www.facebook.com/ietscolombia)

 [ietscolombia.blogspot.com](http://ietscolombia.blogspot.com)

 @ietscolombia

---