



Apreciación crítica del estudio “Análisis de costo - efectividad de secukinumab 300mg vs ustekinumab 45mg y 90mg, adalimumab 40 mg, etanercept 50 mg e infliximab 5 mg/kg en el tratamiento de la psoriasis moderada a severa desde la perspectiva del sistema de salud colombiano”

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..... 3
- 2. Horizonte temporal ..... 4
- 3. Perspectiva..... 4
- 4. Tasa de descuento ..... 4
- 5. Modelo analítico..... 4
  - 5.1 Estimación de la efectividad ..... 5
  - 5.2 Estimación de costos..... 6
- 6. Cálculo e interpretación de resultados ..... 8
- 7. Conclusiones ..... 8
- Bibliografía..... 9

## 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 secukinumab (Cosentyx®) para pacientes con psoriasis, medicamento nominado por Novartis de Colombia S.A.

En este documento se presentan los resultados de la apreciación crítica de la evaluación económica “Análisis de costo - efectividad de secukinumab 300mg vs ustekinumab 45mg y 90mg, adalimumab 40 mg, etanercept 50 mg e infliximab 5 mg/kg en el tratamiento de la psoriasis moderada a severa desde la perspectiva del sistema de salud colombiano” 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.

## 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 para la evaluación económica corresponde a pacientes con diagnóstico de psoriasis, con las características generales en términos de tratamiento previo y severidad general de la enfermedad del estudio fase 3 de secukinumab (Estudio FIXTURE). Sobre la población definida para evaluar estos medicamentos no se realizaron observaciones por parte de los expertos clínicos consultados, pacientes o público en general (ver Informe de apreciación crítica de la evaluación de efectividad y seguridad de secukinumab (Cosentyx®) para el tratamiento de psoriasis en placa moderada a severa en adultos)

### 1.2 Elección de las alternativas de comparación

En esta evaluación económica no se presentan diferencias con las tecnologías incluidas en el reporte de efectividad y seguridad. De acuerdo con las conclusiones de dicho reporte, estas son las tecnologías relevantes que deben incluirse en la evaluación para el contexto colombiano.

### 1.3 Desenlaces

En la evaluación económica se consideró un desenlace intermedio (PASI  $\geq 90$ ) y un desenlace final (años de vida ajustados por calidad). El primero es uno de los principales

desenlaces empleados para evaluar la efectividad del tratamiento en la práctica clínica y el segundo corresponde al desenlace recomendado por el manual metodológico del IETS.

En la evaluación remitida por Novartis, la información sobre calidad de vida relacionada con salud se obtuvo de “la realización de un modelo mixto de respuesta al EQ-5D del estudio clínico fase III de secukinumab”, pero no se reportaron búsquedas en el CEA Registry ni en otras fuentes. Por ello, para explorar si existían fuentes adicionales, se realizó una búsqueda en dicho registro, empleando los términos “psoriasis” y “psoriatic”. Aunque en el CEA Registry figuran algunas ponderaciones de utilidad para pacientes con psoriasis, no se modifican los valores propuestos por Novartis toda vez que: 1) los valores disponibles en el CEA Registry son de 2013 y 2011 y 2) no están disponibles para todos los desenlaces incorporados en el modelo. Adicionalmente, se realizó una búsqueda en la base de datos de evaluaciones económicas del CRD de la Universidad de York, empleando el término truncado “psoria\*” y filtrando para publicaciones posteriores a 2010. Se identificaron 40 referencias, todas publicadas antes de 2014 y ninguna realizada en Colombia.

Teniendo en cuenta lo anterior, no se considera que emplear los datos del estudio clínico fase III de secukinumab sea una limitación que invalide las conclusiones de la evaluación. Asimismo, considerando que el modelo incorpora un análisis de sensibilidad probabilístico, la incertidumbre en esta variable queda incorporada adecuadamente y se concluye que no es necesario modificar este parámetro.

### **Horizonte temporal**

El estudio contempla un horizonte temporal de 1 año, reflejando la duración de los ensayos clínicos disponibles, y 10 años, considerando que se trata de una patología crónica. Este es un horizonte de tiempo adecuado para evaluar las posibles diferencias en costos y efectividad de las intervenciones incluidas en la evaluación y por lo tanto no es necesario realizar ajustes en esta variable.

### **Perspectiva**

La evaluación adopta la perspectiva recomendada por el manual metodológico del IETS.

### **Tasa de descuento**

La evaluación emplea la tasa de descuento recomendada para el caso base, según el manual metodológico del IETS.

### **Modelo analítico**

El desarrollo de evaluaciones económicas de los tratamientos disponibles para pacientes con psoriasis ha tenido un desarrollo notable en la última década: en una revisión sistemática de estudios de costo-efectividad de estos medicamentos se identificaron 53 artículos publicados antes de noviembre de 2013 (Zhang et al., 2014). Esta revisión encontró varias limitaciones metodológicas en los estudios incluidos, entre ellas el uso de un horizonte temporal corto, ausencia de desenlaces finales (como años de vida ajustados por calidad) y deficiencias en el costeo y los análisis de sensibilidad. Por otra parte, esta misma revisión encontró una gran variabilidad respecto a la tecnología identificada como

costo-efectiva, lo cual se explicaba por diferentes supuestos sobre el costo del tratamiento, efectividad y ponderaciones de utilidad (Zhang et al., 2014).

El modelo propuesto por Novartis de Colombia S.A. contempla los principales desenlaces evaluados en ensayos clínicos, ofrece una representación razonable del curso clínico de la psoriasis moderada a severa, con un horizonte de tiempo de largo plazo (10 años) e incorpora los costos más relevantes relacionados con el tratamiento de pacientes con esta enfermedad, lo cual permite superar las limitaciones identificadas en evaluaciones económicas previas de tratamientos para esta patología.

#### 1.4 Estimación de la efectividad

Con respecto a los insumos para la estimación de efectividad, se revisaron las conclusiones del modelo bayesiano ordinal, el cual fue la base para la estimación de las probabilidades de transición del modelo. Teniendo en cuenta las conclusiones de dicho análisis, se realizó un análisis de sensibilidad para la tasa de respuesta del PASI a 16 semanas, asumiendo el mismo nivel de respuesta para Secukinumab, Adalimumab e Infliximab para todos los niveles del PASI (ver Figura I-95 de la revisión sistemática entregada como soporte).

No se modificaron los resultados correspondientes a Ustekinumab, en vista de los resultados de un ensayo clínico reciente que comparó ambas tecnologías y que encontró que Secukinumab era superior a Ustekinumab (Thaçi et al., 2015), ni los resultados de Etanercept, considerando que frente a este medicamento se presentaban mayores diferencias a favor de Secukinumab, de acuerdo con los resultados del análisis de comparaciones indirectas.

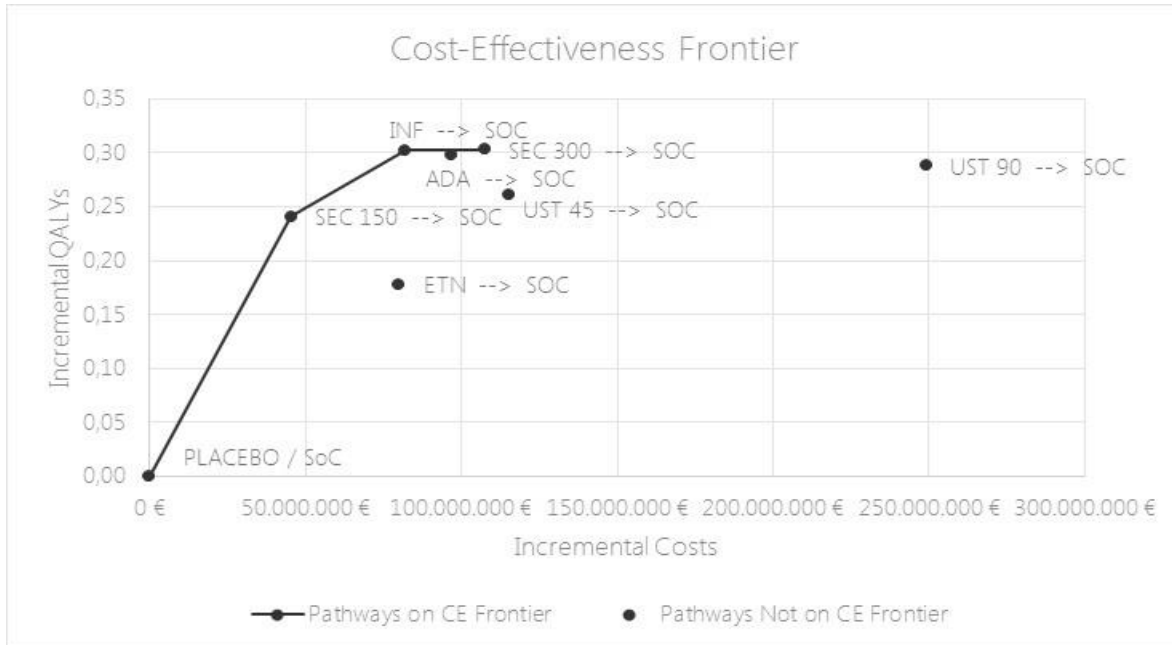
Al realizar este nuevo análisis, encontramos que secukinumab no sería una alternativa costo-efectiva en el país (nuevamente se excluyen adalimumab, etanercept y ustekinumab, pues continúan como alternativas dominadas). Ver Tabla 1.

**Tabla 1. Análisis de sensibilidad PASI a 16 semanas**

| Excluyendo dominadas | Costo          | AVAC  | RICE              |
|----------------------|----------------|-------|-------------------|
| PLACEBO / SoC        | \$ 18.616.975  | 6,376 |                   |
| SEC 150 --> SOC      | \$ 64.007.236  | 6,617 | \$ 188.316.595    |
| INF --> SOC          | \$ 100.596.837 | 6,678 | \$ 600.315.428    |
| SEC 300 --> SOC      | \$ 126.468.284 | 6,679 | \$ 25.880.845.499 |

La frontera de eficiencia, para este análisis de sensibilidad, quedaría representada por la Figura 1.

**Figura 1. Frontera de costo-efectividad actualizada**



### 1.5 Estimación de costos

La presentación de las dosis de medicamentos, procedimientos y costos unitarios se realizó de acuerdo con las recomendaciones del manual metodológico del IETS. Con respecto a las fuentes, el costo de eventos adversos se obtuvo de una IPS ubicada en el Valle de Aburrá, lo cual es una práctica adecuada, pero no se discute su representatividad para el resto del país. Para determinar qué tanto impacto puede tener este parámetro sobre las conclusiones, se realizó un análisis de sensibilidad en el cual la probabilidad de eventos adversos se redujo a cero para todos los medicamentos. En este análisis se encontró que el orden relativo de las intervenciones no se modificaba con respecto al caso base, y por lo tanto se considera que el uso de los datos provenientes de dicha IPS no constituye una limitación que invalide las conclusiones generales del estudio.

Con respecto a nuevos análisis, el IETS realizó una actualización del costo de los medicamentos incluidos en el reporte. Para ello, se adelantaron los siguientes pasos:

- Se actualizaron todos los precios (por unidad mínima) de los medicamentos Adalimumab, Etanercept, Infliximab y Ustekinumab de acuerdo con la Circular 01 de 2016 del Ministerio de Salud y Protección Social.
- Se revisaron las dosis anuales de cada medicamento, de acuerdo con la información disponible en *Medicamentos a un Clic* y en la información de registro sanitario del INVIMA (ver Anexo).
- Se calculó el costo total del tratamiento anual y el costo por dosis de cada medicamento.
- Se ajustaron estos datos en la pestaña "Input Unit Costs" y se calcularon nuevamente los costos y resultados esperados de cada alternativa.

En la Tabla 2 se presenta la información actualizada de dosis y precios de los comparadores incluidos en la evaluación.

**Tabla 2. Costos unitarios de los medicamentos a precios de 2016**

| Medicamento                | Valor miligramo 2016 | Mg totales anuales | Total         | Mg en el reporte | Valor reportado | Diferencia con el reporte |
|----------------------------|----------------------|--------------------|---------------|------------------|-----------------|---------------------------|
| Etanercept                 | \$ 12.934,20         | 3200               | \$ 41.389.440 | 3200             | \$ 37.442.880   | \$ 3.946.560              |
| Adalimumab                 | \$ 30.620,95         | 1080               | \$ 33.070.626 | 1040             | \$ 28.661.498   | \$ 4.409.128              |
| Infliximab (Paciente 75Kg) | \$ 12.307,22         | 3000               | \$ 36.921.660 | 2500             | \$ 27.691.533   | \$ 9.230.127              |
| Ustekinumab                | \$ 185.148,23        | 225                | \$ 41.658.352 | 225              | \$ 37.492.890   | \$ 4.165.461              |
|                            |                      | 450                | \$ 83.316.704 | 450              | \$ 74.985.781   | \$ 8.330.923              |

Al realizar las estimaciones con la información de costos actualizada, el modelo arroja los resultados reportados en la Tabla 3.

**Tabla 3. Resultados del caso base con costos actualizados**

| Todas las estrategias | Costo          | AVAC  |
|-----------------------|----------------|-------|
| PLACEBO / SoC         | \$ 18.616.975  | 6,376 |
| SEC 150 --> SOC       | \$ 64.007.236  | 6,617 |
| ADA --> SOC           | \$ 91.679.690  | 6,566 |
| INF --> SOC           | \$ 95.645.034  | 6,647 |
| ETN --> SOC           | \$ 98.741.120  | 6,554 |
| SEC 300 --> SOC       | \$ 126.468.284 | 6,679 |
| UST 45 --> SOC        | \$ 133.920.863 | 6,637 |
| UST 90 --> SOC        | \$ 268.059.085 | 6,663 |

Se observa, de forma consistente con las conclusiones del reporte original, que adalimumab, etanercept y ustekinumab son alternativas dominadas. Además, excluyendo infliximab por dominancia extendida, los resultados sugieren que secukinumab (a dosis de 150 o 300mg), no sería una alternativa costo efectivas para Colombia a los precios actuales (ver Tabla 4).

**Tabla 4. Relación de costo-efectividad para alternativas no dominadas**

| Excluyendo dominancia extendida | Costo          | AVAC  | RICE             |
|---------------------------------|----------------|-------|------------------|
| PLACEBO / SoC                   | \$ 18.616.975  | 6,376 |                  |
| SEC 150 --> SOC                 | \$ 64.007.236  | 6,617 | \$ 188.316.595   |
| SEC 300 --> SOC                 | \$ 126.468.284 | 6,679 | \$ 1.008.245.102 |

### Cálculo e interpretación de resultados

La presentación de los resultados de esta evaluación económica se realiza de acuerdo con las recomendaciones del manual metodológico del IETS.

### Conclusiones

Empleando como medida de desenlace los AVAC, secukinumab (a dosis de 150 o 300mg), no sería una alternativa costo efectiva para Colombia a los precios actuales, conclusión que difiere del reporte original presentado por Novartis. Aunque los resultados empleando como desenlace final el porcentaje de pacientes respondedores PASI > 90 es similar al presentado en el reporte original, consideramos que el uso de AVAC es más relevante en este contexto, ya que este desenlace permite capturar de forma más completa el efecto de los medicamentos evaluados sobre esta población, ya que además del porcentaje de pacientes respondedores PASI > 90, también incorpora el efecto sobre los demás niveles del PASI.

El nivel de incertidumbre es muy elevado, toda vez que existen pocos estudios de comparaciones directas y las conclusiones se sustentan en un análisis de comparaciones indirectas, que si bien son una alternativa para estimar el efecto relativo de los tratamientos en ausencia de comparaciones directas, adolecen de varias limitaciones metodológicas, como se reconoce en el informe de efectividad y seguridad de estas mismas moléculas.

Teniendo en cuenta que el precio de secukinumab puede ser una variable clave que modifique las conclusiones, se sugiere al Ministerio de Salud considerar la inclusión del secukinumab al listado de medicamentos regulados.

## Bibliografía

Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Sep; 73(3):400-9.

Zhang W1, Islam N, Ma C, Anis AH. Systematic review of cost-effectiveness analyses of treatments for psoriasis. *Pharmacoeconomics*. 2015 Apr; 33(4):327-40.

## Anexo 1. Detalle para el cálculo de dosis de medicamentos

|           | Ustekinumab  | Adalimumab   | Etanercept  | Infliximab   |
|-----------|--|--|---|--|
| Dosis (*) | Peso del paciente 100 kg o menos: 45mg SC inicialmente y 4 semanas más tarde, seguido por 45mg cada 12 semanas. Peso del paciente mayor de 100 kg: 90 mg SC inicialmente y 4 semanas más tarde, seguido por 90mg cada 12 semanas | Dosis inicial: 80 mg por vía subcutánea. Dosis de mantenimiento: 40 mg por vía subcutánea cada tercera semana; empezar la semana siguiente a la dosis de carga | Dosis inicial: 50 mg por vía subcutánea dos veces a la semana por 3 meses. Dosis de mantenimiento: 50 mg por vía subcutánea una vez a la semana | Dosis inicial: 5mg/kg por vía IV, administrada durante al menos 2 horas, en las semanas 0, 2 y 6. Dosis de mantenimiento: 5mg/kg por vía IV, administrada durante al menos 2 horas, cada 8 semanas |
| 0         | 45   | 80   | 100   | 375  |
| 1         | 0  | 0  | 100   | 0  |
| 2         | 0  | 40   | 100   | 375  |
| 3         | 0  | 0  | 100   | 0  |
| 4         | 45   | 40   | 100   | 0  |
| 5         | 0  | 0  | 100   | 0  |
| 6         | 0  | 40   | 100   | 375  |
| 7         | 0  | 0  | 100   | 0  |
| 8         | 0  | 40   | 100   | 0  |
| 9         | 0  | 0  | 100   | 0  |
| 10        | 0  | 40   | 100   | 0  |
| 11        | 0  | 0  | 100   | 0  |
| 12        | 0  | 40   | 50  | 0  |
| 13        | 0  | 0  | 50  | 0  |
| 14        | 0  | 40   | 50  | 375  |
| 15        | 0  | 0  | 50  | 0  |
| 16        | 45   | 40   | 50  | 0  |
| 17        | 0  | 0  | 50  | 0  |
| 18        | 0  | 40   | 50  | 0  |
| 19        | 0  | 0  | 50  | 0  |
| 20        | 0  | 40   | 50  | 0  |
| 21        | 0  | 0  | 50  | 0  |
| 22        | 0  | 40   | 50  | 375  |
| 23        | 0  | 0  | 50  | 0  |
| 24        | 0  | 40   | 50  | 0  |
| 25        | 0  | 0  | 50  | 0  |
| 26        | 0  | 40   | 50  | 0  |
| 27        | 0  | 0  | 50  | 0  |
| 28        | 45   | 40   | 50  | 0  |
| 29        | 0  | 0  | 50  | 0  |
| 30        | 0  | 40   | 50  | 375  |

|    |    |    |    |     |
|----|----|----|----|-----|
| 31 | 0  | 0  | 50 | 0   |
| 32 | 0  | 40 | 50 | 0   |
| 33 | 0  | 0  | 50 | 0   |
| 34 | 0  | 40 | 50 | 0   |
| 35 | 0  | 0  | 50 | 0   |
| 36 | 0  | 40 | 50 | 0   |
| 37 | 0  | 0  | 50 | 0   |
| 38 | 0  | 40 | 50 | 375 |
| 39 | 0  | 0  | 50 | 0   |
| 40 | 45 | 40 | 50 | 0   |
| 41 | 0  | 0  | 50 | 0   |
| 42 | 0  | 40 | 50 | 0   |
| 43 | 0  | 0  | 50 | 0   |
| 44 | 0  | 40 | 50 | 0   |
| 45 | 0  | 0  | 50 | 0   |
| 46 | 0  | 40 | 50 | 375 |
| 47 | 0  | 0  | 50 | 0   |
| 48 | 0  | 40 | 50 | 0   |
| 49 | 0  | 0  | 50 | 0   |
| 50 | 0  | 40 | 50 | 0   |
| 51 | 0  | 0  | 50 | 0   |

(\*) Fuente: Medicamentos a un Clic ([www.medicamentosau clic.gov.co](http://www.medicamentosau clic.gov.co)) e INVIMA ([www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)). Acceso: 12 de diciembre de 2016.

## Anexos

### Anexo 1. Información provista por actores clave

#### Resumen de la reunión con expertos clínicos y pacientes. Secukinumab (Cosentyx®)

- No existe evidencia clínica específica para Colombia
- Medicamento relativamente nuevo: solo lleva un año desde su introducción al mercado mundial.
- Dada la mayor frecuencia de aplicaciones, los expertos reportan poca adherencia al tratamiento.
- No constituye práctica clínica actual en Colombia y los expertos clínicos tienen muy poca experiencia con el uso de este medicamento.

#### Lista de participantes

##### Expertos temáticos

Dra. Zully Johana Ballesteros Zárate, Médica, Especialista en Medicina Interna, Dermatóloga

Dra. Angélica Araujo Reyes, Médica, Dermatóloga

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

Dra. Lina María Vera Cala, Médica, MSc Epidemiología, PhD Epidemiología

Dr. Sergio Eduardo Serrano Gómez, Médico, Magíster en Epidemiología

Dra. Alexandra Cortés Aguilar, Economista, Magíster y PhD en Economía

Ismael Estrada Cañas, Economista, MSc (c) en Economía y Desarrollo

Lizeth Catherine Rodríguez Corredor, Fisioterapeuta, MSc (c) en Epidemiología


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

Aurelio Mejía, Economista, MSc en Economía



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](#)

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

 @ietscolombia

---