

# **Análisis de coste efectividad de los medicamentos biológicos para el tratamiento de la artritis sorriática (AS).**

***Yolanda Bravo Vergel, Neil Hawkins, Christian Asseburg,  
Steve Palmer, Karl Claxton and Mark Sculpher  
Centre for Health Economics, University of York, U.K.***

*AES, Barcelona 13-15 Julio 2005*

# Objetivos

Determinar la estrategia coste-efectiva para el tratamiento de la artritis sorriática en adultos, comparando dos medicamentos biológicos (infliximab, Remicade® y etanercept, Enbrel®) con cuidados paliativos, según indicaciones terapéuticas de sus respectivas licencias.

Infliximab y etanercept han sido objeto de análisis reciente por el *National Institute for Clinical Excellence*, NICE (*Woolacott et al. in press*).

# Artritis Soriática (AS)

- ⇒ Poliartropatía inflamatoria crónica y progresiva, asociada a soriasis de la piel, caracterizada por:
  - dolor
  - destrucción de las articulaciones
  - limitación funcional
- ⇒ Discapacidad y reducción calidad de vida del paciente
- ⇒ Mayor riesgo mortalidad *cf* población general
- ⇒ UK: Prevalencia  $\pm$  0.3%; incidencia anual 3.5/100,000
- ⇒ **HAQ** - Instrumento para evaluación global actividad:
  - Capacidad funcional física (0 - 3, máx. incapacidad)
  - Buena correlación calidad de vida (AVAC)
- ⇒ **PsARC** - criterio mínimo de respuesta terapéutica

# Tratamiento estándar

- ⇒ Tratamientos tomados de AR
- ⇒ AS - dolor e inflamación; deformidad e incapacidad
- ⇒ **FARMEs:**
  - alivio sintomático, potencial para inducir remisión y reducir destrucción articulaciones.
  - toxicidad, comorbilidad, embarazo
  - licencia para AS: leflunomida (Arava®)
- ⇒ 1/3 respuesta terapéutica a cualquier FARME
- ⇒ Largo plazo: pacientes refractarios al tratamiento (falta de eficacia o toxicidad).
- ⇒ Indicación terapéutica **anti-TNFs:**

*“Cuando la respuesta a dos o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad ha demostrado ser inadecuada”*

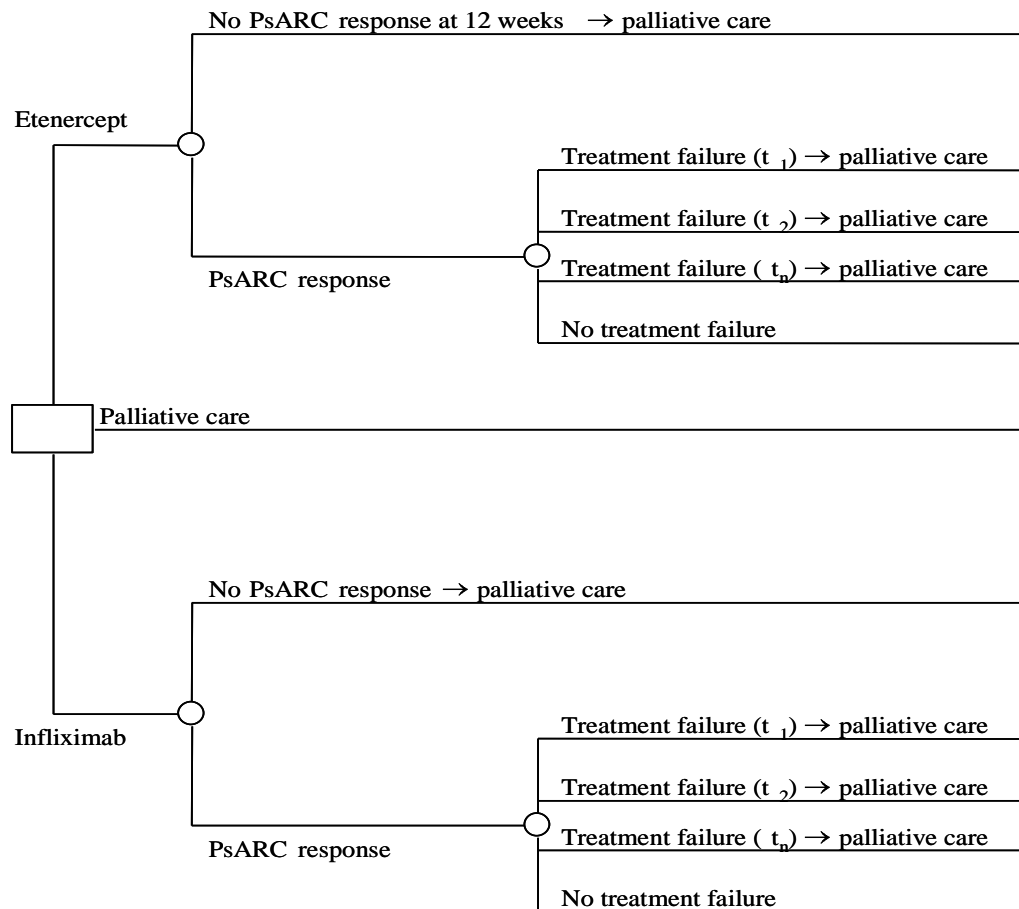
# Agentes Anti-TNF $\alpha$

- ⇒ Receptor proteico soluble humano, bloquea la acción inflamatoria de los TNF $\alpha$  (*factor de necrosis tumoral-  $\alpha$* ).
- ⇒ Eficacia y baja toxicidad demostrada a corto plazo en estudios clínicos controlados (inflamación y dolor).
- ⇒ Eficaz tratamiento Soriasis
- ⇒ Largo plazo:
  - mantenimiento de la eficacia?
  - potenciales efectos adversos? (infecciones)
  - freno / inhibición de la progresión radiológica?
- ⇒ Coste elevado

# Métodos

- ⇒ Modelo de decisión probabilístico.
- ⇒ Estructura: modelo cohorte que toma la forma de un árbol de decisión recursivo (ciclos 3 meses).
- ⇒ Compara las 3 estrategias objeto de análisis
- ⇒ Combina las 2 principales medidas eficacia:
  - respuesta terapéutica inicial (3 m, PsARC)
  - progresión: capacidad funcional física (HAQ).
- ⇒ Incorpora la probabilidad anual de fallo terapéutico
- ⇒ Coste incremental por AVAC.
- ⇒ Perspectiva financiador público (UK NHS)

# Figura 1: Estructura básica del modelo



# Métodos

## HAQ:

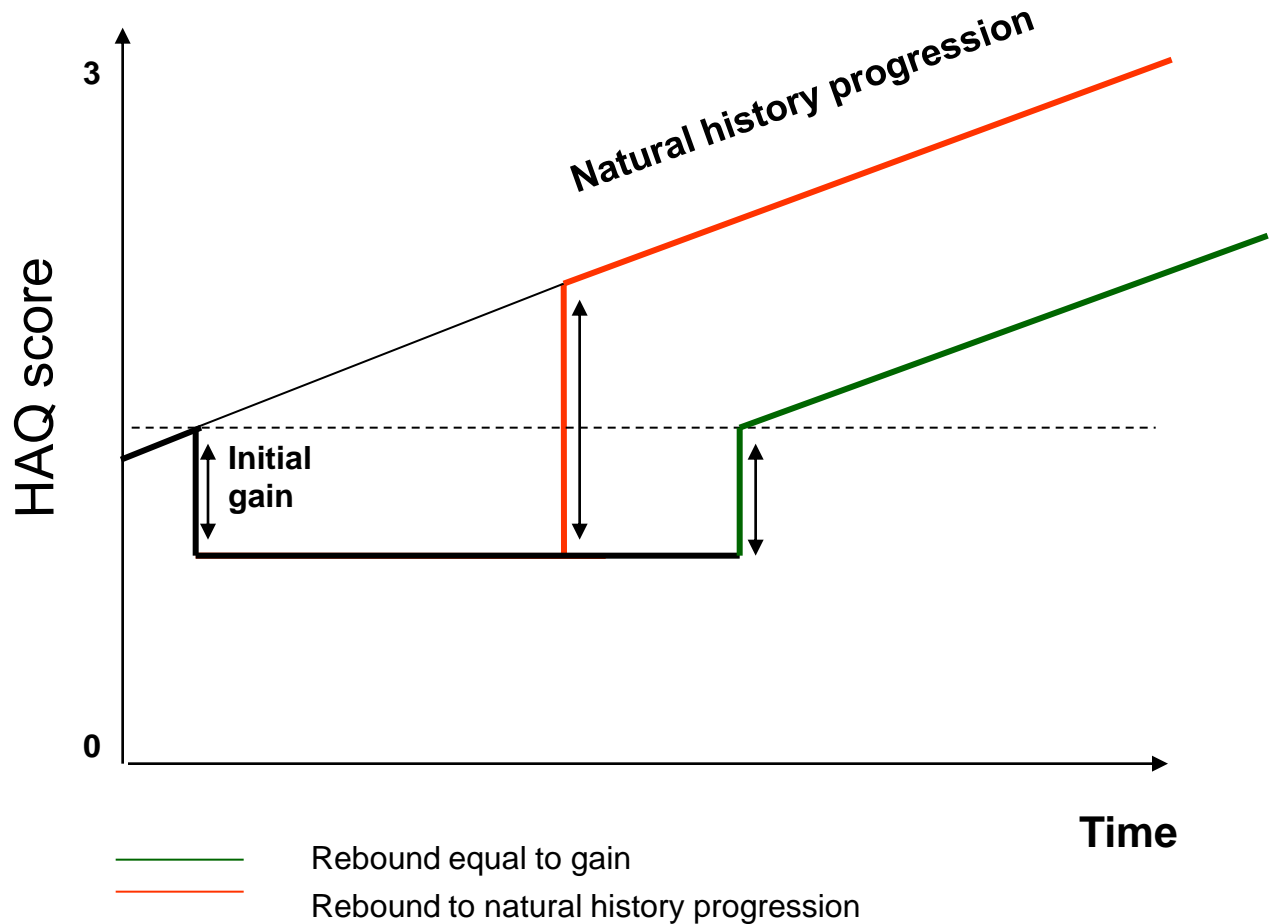
- ⇒ La discapacidad progresiva causada por AS es modelada utilizando la “progresion natural” (N) medida en términos de HAQ en pacientes que han fallado  $\geq 2$  FARMES y sólo reciben cuidados paliativos [cohorte Leeds].
- ⇒ Calidad de vida (EQ-5D) y costes directos para el sistema sanitario =  $f(\text{HAQ})$ , basado en 2 modelos de regresión [Kobelt 2002; Wyeth].

## Efecto rebote de la enfermedad tras fallo terapéutico:

- S1) ***Igual a la mejora experimentada***: i.e. inhibición de la trayectoria de progresión.
- S2) ***Vuelta a la historia natural***: i.e. efecto analgésico



Figura 2: Escenarios alternativos de rebote de la enfermedad tras un fallo terapéutico.



# Métodos: *Bayesian evidence synthesis*

⇒ Ensayos clínicos - cadena de evidencia:

Trials	Treatment option		
	Etanercept	Placebo	Infliximab
Mease et al. 2000	X	X	
Mease et al. 2004	X	X	
Impact 2003		X	X

⇒ Se requirió una síntesis de toda la evidencia disponible utilizando métodos estadísticos Bayesianos, para:

- Estimar la eficacia relativa de los 3 tratamientos
- Combinación 2 principales medidas eficacia
- Estimación simultánea de las *posterior distributions* y la estructura de correlación de múltiples outputs.

# Métodos: *Bayesian evidence synthesis*

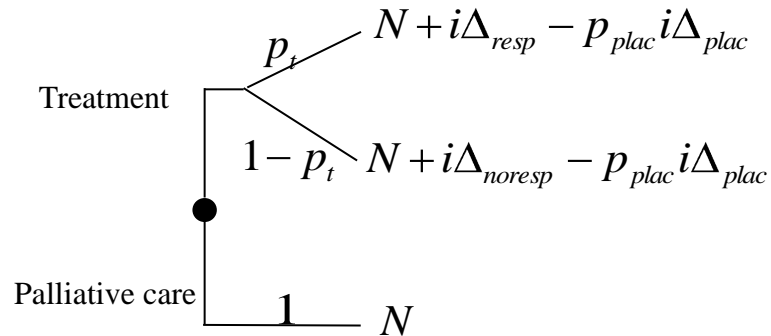
Consistió en 2 metaanálisis unidos, que estiman:

1. Ratio de respuesta (PsARC)
2. Cambio medio en la puntuación del índice HAQ, condicionada por respuesta al tratamiento.

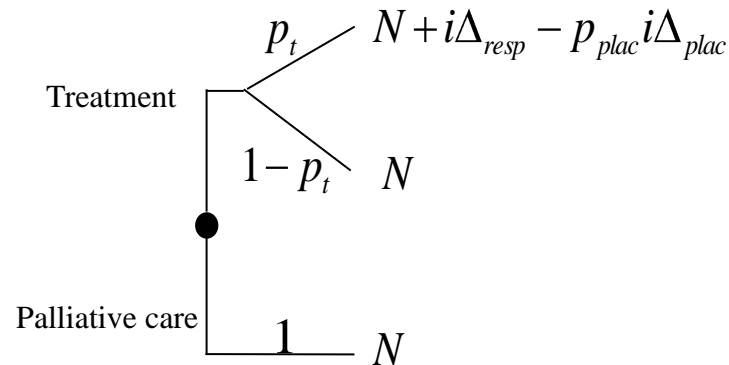
Supuestos:

- ⇒ Heterogeneidad ensayos clínicos – **modelo de efectos mixtos**:  $p(\text{resp})$  placebo & progresión natural HAQ ( $N$ ).
- ⇒ Eficacia relativa – **modelo de efectos fijos**, usando la escala “log-odds”:
  - $P(\text{resp})$  etanercept,  $P(\text{resp})$  infliximab
  - Cambio medio en HAQ | criterio respuesta PsARC, para etanercept e infliximab

# Figura 3: Ajuste del efecto placebo



*Initial 3 months cycle:* We add the HAQ increment for treatment non-responders



*Long-term model:* We add the HAQ increment for treatment non-responders separately whenever they are taken off treatment (annual withdrawal rate)

$N$  = natural progression;  $i\Delta$  = incremental HAQ change due to treatment response;  
 $p$  = probability of response to either treatment or placebo.

# Caso base y escenarios alternativos

	<u>BASE CASE</u>	<u>ALTERNATIVE SCENARIOS</u>			
Gender	<b>Males</b>	Y	Y	Y	Y
Time horizon	<b>10 years</b>	1y, 5y, 40y	Y	Y	Y
Rebound	<b>Both</b>	Y	Y	Y	Y
Infliximab dosage	<b>4 vials</b>	Y	3 vials	Y	Y
Progression whilst responding to biologics	<b>0</b>	Y	Y	Equal to natural progression	Y
Discount rates	<b>1.5% outcomes, 6% costs</b>	Y	Y	Y	3.5% both

Nota: Los resultados demostraron ser prácticamente idénticos en ambos géneros.

# Tabla 1: Resultados caso base

REBOUND EQUAL TO GAIN				Probability cost-effective for threshold of:		
Treatment	Mean costs	Mean QALYs	ICER	£20,000	£30,000	£40,000
<i>Time horizon 10 years – Males</i>						
Infliximab	£64,274	4.636	£165,363 <sup>a</sup>	0.000	0.001	0.009
Etanercept	£44,111	4.514	£26,361 <sup>b</sup>	0.070	0.693	0.931
Palliative Care	£10,718	3.248	NA	0.930	0.306	0.060
<i>Time horizon 40 years – Males</i>						
Infliximab	£82,414	6.558	£84,473 <sup>a</sup>	0.000	0.041	0.159
Etanercept	£58,178	6.271	£16,891 <sup>b</sup>	0.741	0.889	0.809
Palliative Care	£17,355	3.854	NA	0.259	0.070	0.032
REBOUND EQUAL TO NATURAL HISTORY				Probability cost-effective for threshold of:		
Treatment	Mean costs	Mean QALYs	ICER	£20,000	£30,000	£40,000
<i>Time horizon 10 years– Males</i>						
Infliximab	£64,418	4.455	£205,345 <sup>a</sup>	0.000	0.000	0.005
Etanercept	£44,169	4.356	£30,628 <sup>b</sup>	0.005	0.446	0.878
Palliative Care	£10,679	3.263	NA	0.995	0.554	0.117
<i>Time horizon 40 years - Males</i>						
Infliximab	£83,085	5.485	£168,753 <sup>a</sup>	0.001	0.006	0.041
Etanercept	£58,813	5.341	£27,805 <sup>b</sup>	0.043	0.587	0.854
Palliative Care	£17,475	3.855	NA	0.956	0.407	0.105

a= Ratio coste-efectividad (ICER) calculado comparando infliximab vs etanercept;  
b= etanercept vs cuidados paliativos.

Fig 4: Curva de coste-efectividad: Efecto rebote de la enfermedad igual a la mejora experimentada; 10 años.

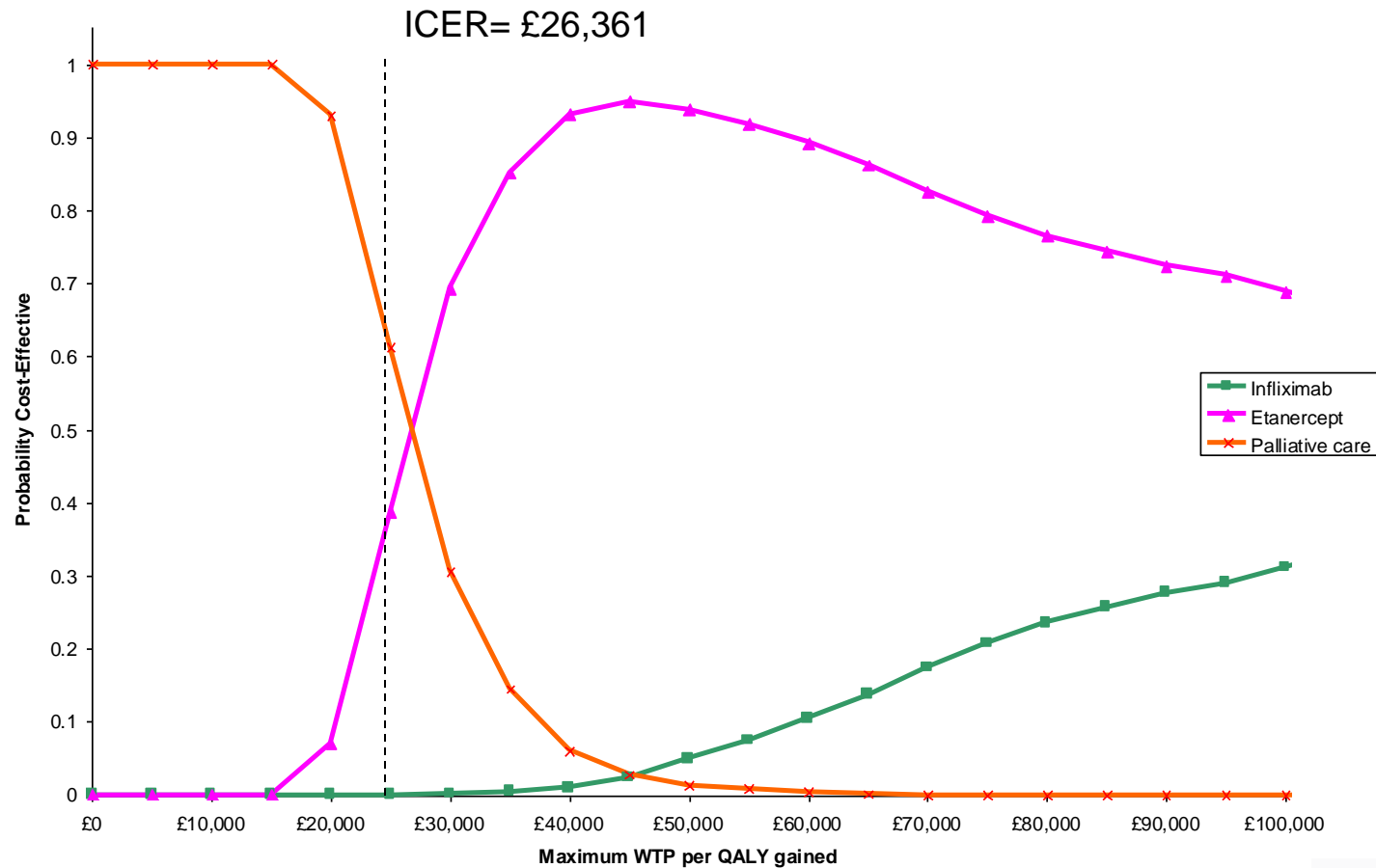
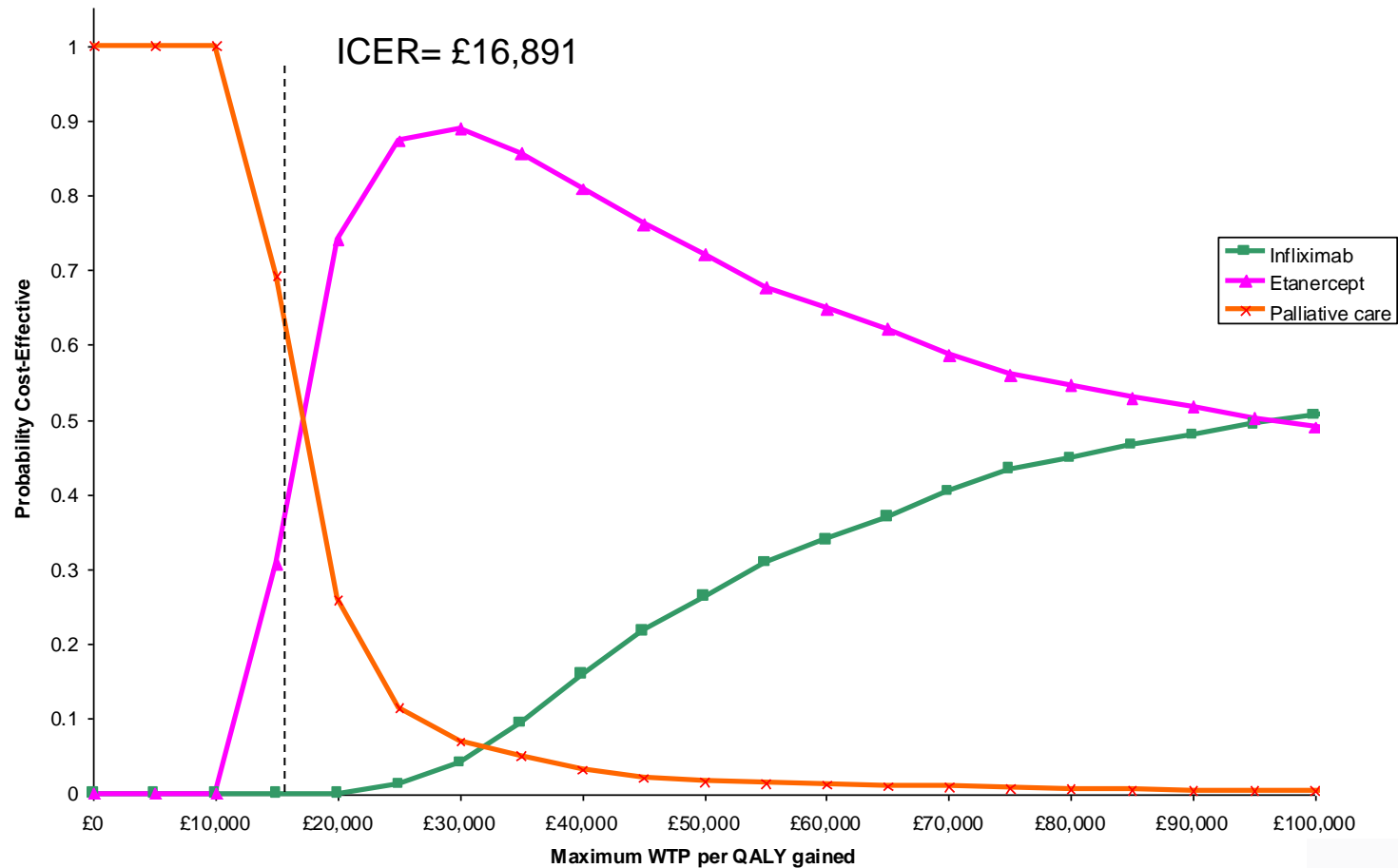
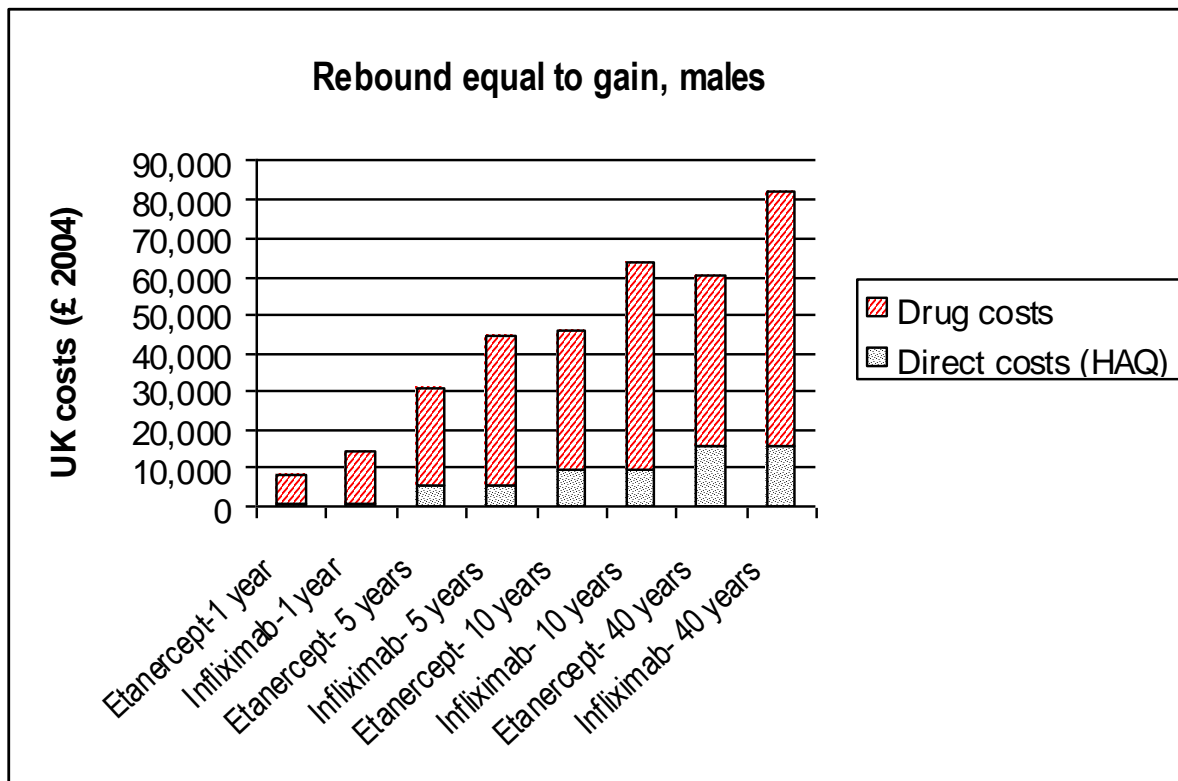


Fig 5: Curva de coste-efectividad: Efecto rebote de la enfermedad igual a la mejora experimentada; 40 años.





## Tabla 2. Proporción costes acumulados según diferentes horizontes temporales (Caso base).



Nota: Resultados prácticamente idénticos para el escenario vuelta a la historia natural.

# Tabla 3: Resultados comparados principales evaluaciones económicas publicadas sobre anti-TNFs en artritis reumática

Study	Brennan et al. 2004	Kobelt et al. 2003¶	Wong et al. 2002	Barton et al. 2004 (BRAM)
<b>Modelling approach</b>	Individual patient-level simulation	Markov model	Markov model	Individual patient-level simulation
<b>Currency (year)</b>	GBP (2000/2001)	GBP (1999/2000)	\$ (1998)	GBP (2000/2001)
<b>Perspective used</b>	UK NHS	Societal & UK NHS	Societal & US health service	UK NHS
<b>Timeframe</b>	Lifetime	10 years	Lifetime	Lifetime
<b>Comparators</b>	Etanercept monotherapy third-line vs. DMARDs only (for patients who had already failed MTX and SSZ).	Infliximab+MTX <i>versus</i> MTX only (for patients who had already failed a mean of 2.5-2.8 DMARDs).	Infliximab+MTX <i>versus</i> MTX only, NSAIDs, DMARDs, MTX+DMARDs (for patients who had already failed a mean of 2.5-2.8 DMARDs)	Two analysis were run: (1) Biologics vs. placebo; (2) sequence using biologics vs. two sequences that represent current practice in the UK.
<b>Main source of effectiveness data</b>	ACR20 at 3 and 6 months, trial data. Mean HAQ progression for non-responders (baseline) estimated from a UK cohort study (ERAS).	HAQ, ATTRACT trial (UK, 54 weeks). Transition probabilities UK cohort study (ERAS).	HAQ, ATTRACT trial (UK, 54 weeks). After 1 year of treatment, patients are discontinued, projection of natural progression based on the ARAMIS cohort study (US).	HAQ improvements on different biologic drugs and DMARDs estimated based on published trials, including the ATTRACT trial.
<b>Summary of cost-effectiveness results</b>	The central estimate cost per QALY gained is £16,330	The central estimate cost per QALY gained is £25,700 (1 year treatment, only direct costs). Including effect loss at discontinuation, the ICER is reduced to £21,100 per QALY.	For the base-case scenario, the ICER of infliximab is \$30,500 (1 year treatment, only direct costs).	For the base-case scenario against placebo, the ICER of etanercept is £42,289 and for infliximab £55,988.
<b>Main Conclusions</b>	Etanercept is cost-effective after the failure of 2 DMARDs. However, even in the best scenario of including nursing home costs and productivity costs, the net cost difference is still £12,733 against etanercept.	Results for infliximab remain within the usual range of treatments to be recommended (£20 to £30K per QALY). Although 1-2 years of treatment will lead to savings in both direct & indirect costs these will not offset drug cost.	For 1 year treatment with infliximab and for patients who have already failed 2 DMARDs, results for infliximab could remain within the usual range of treatments to be recommended in the UK.	Even under best scenario circumstances, results for both etanercept and infliximab are not within the usual range of treatments to be recommended in the UK.

¶ Results for the Swedish NHS not reported.

ICER= Incremental Cost-Effectiveness Ratio, QALYs= Quality Adjusted Life Years, BRAM= The Birmingham Rheumatoid Arthritis Model.

# Conclusiones

- ⇒ Tras inadecuada respuesta a  $\geq 2$  FARMES, resultados para etanercept se sitúan en el rango de tratamientos recomendables por el *NICE* (£20 to £30K por AVAC).
- ⇒ ICER para infliximab muestra un rango de £85K - £205K por AVAC (i.e. estrategia dominada a efectos prácticos).
- ⇒ SA probabilístico: etanercept y cuidados paliativos tienen la mayor probabilidad de ser coste-efectivos para diferentes *WTP* del sistema sanitario.
- ⇒ Parámetros clave, evidencia limitada al corto plazo:
  - progresión (HAQ) durante respuesta al tratamiento
  - probabilidad anual de fallo terapéutico
  - efecto rebote

# Discusión

- ⇒ Primer estudio que compara ambos anti-TNF en términos de coste-efectividad en AS, utilizando toda la evidencia clínica disponible y el apoyo de expertos clínicos.
- ⇒ Resultados principales EE de anti-TNFs para AR: aunque difieren en cierta medida (ensayos clínicos, supuestos), sugieren pueden ser coste-efectivos administrados tras inadecuada respuesta a  $\geq 2$  FARMES
- ⇒ Limitaciones:
  - falta evidencia LT
  - parámetros clave basados en evidencia muy limitada
  - daño radiográfico en AS avanzada (limitaciones HAQ)
  - beneficio Soriasis (PASI)

# Agradecimientos

Dr Nerys Woolacott and reviewers from the Centre for Reviews and Dissemination (CRD), University of York.

Dr Robert Chalmers, Consultant Dermatologist, University of Manchester

Dr Ian Bruce, Senior Lecturer and Consultant Rheumatologist, University of Manchester

Prof Tony Ades, MRC Health Services Research Collaboration, University of Bristol.

*Project funded by the HTA Programme (04/04/01) commissioned on behalf of NICE.*

*The views and opinions expressed therein are those of the authors and do not necessarily reflect those of the Department of Health.*

# Referencias

- Spiegelhalter D, Abrams K, Mules J. (2004) Bayesian Approaches to Clinical Trials and Health Care Evaluation. John Wiley & Sons, Ltd.
- Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:385-90.
- Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50:2264-72.
- Centocor. A multicenter placebo-controlled, double-blind, randomised study of anti-TNF chimeric monoclonal antibody (cA2, infliximab) in patients with active psoriatic arthritis (IMPACT): protocol no. P02114 [Industry submission]. Malvern, Pa.: Centocor; 2003 Nov 14.
- Lu, G and Ades, A. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine* 2004; 23: 3105-3124.
- Ades, T. A chain of evidence with mixed comparisons: models for multiparameter synthesis and consistency of evidence. *Statistics in Medicine* 2003; 22: 2935-3016