

Avaluació del cost-efectivitat dels medicaments

Pere Plans Rubió

Acadèmia de Ciències Mèdiques

Barcelona, 14 de maig de 2015

Temes



- Justificació de l'anàlisi cost-efectivitat (CE)
- Determinació de prioritats basada en el CE
- Directrius per realitzar estudis CE
- Estratègies per avaluar el CE
- Recomanació i selecció de medicaments basada en el CE

Justificació de l'anàlisi CE

- Els recursos sanitaris disponibles son limitats
- Els recursos s'han de distribuir o assignar entres els medicaments i opcions de tractament disponibles
- Es necessari decidir quins medicaments es seleccionen o es recomanen per un problema de salut
- Si les decisions es basen en el CE, es pot maximitzar l'efectivitat guanyada amb els recursos disponibles
- La aprovació i selecció de medicaments tenint en compte el CE pot millorar l'eficiència i l'equitat del sistema sanitari

Determinació de prioritats basada en el CE

- L'objectiu és maximitzar els guanys de salut amb els recursos disponibles
- Es dona una major prioritat als medicaments més cost-efectius
- Es basa en el càlcul del cost-efectivitat mig i el cost-efectivitat incremental
- El cost-efectivitat mig s'utilitza per avaluar l'eficiència de medicaments per diferents problemes de salut, definits com a “independents”, com ara un medicament per la grip i un medicament per el xarampió.
- El cost-efectivitat incremental s'utilitza per avaluar l'eficiència de tractaments per un mateix problema de salut, definits com a “mutuament excluents”, com ara diversos medicaments per un tipus de càncer.

CE mig i CE incremental

Cost-efectivitat mig de dos medicaments: CEm A i CEm B

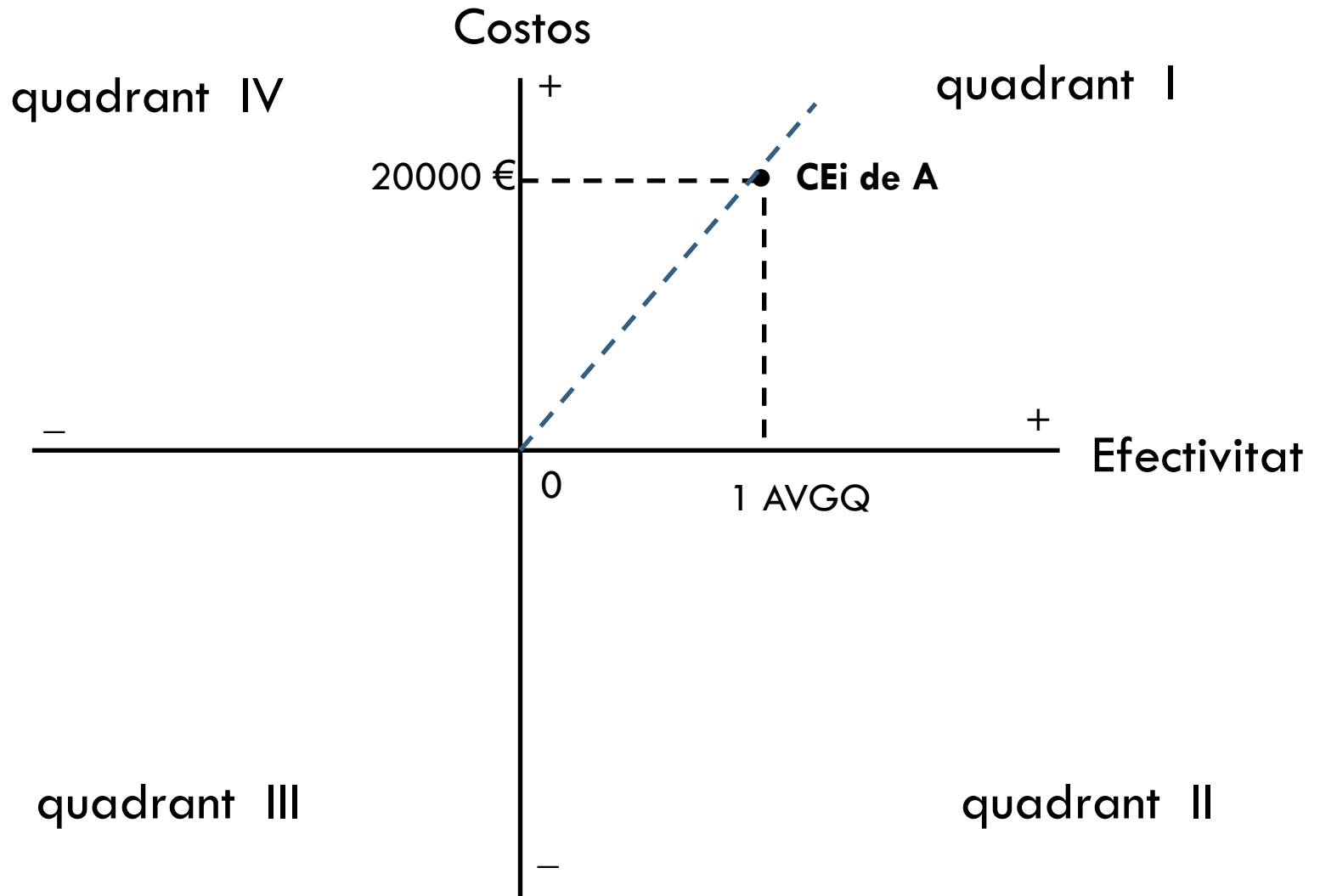
$$\text{CEm A} = \frac{\text{Cost de A}}{\text{Efectes de A}} = \frac{50.000 \text{ €}}{2 \text{ AVGQ}} = 25.000 \text{ € per AVGQ}$$

$$\text{CEm B} = \frac{\text{Cost de B}}{\text{Efectes de B}} = \frac{30.000 \text{ €}}{1 \text{ AVGQ}} = 30.000 \text{ € per AVGQ}$$

Cost-efectivitat incremental del medicament A respecte de B: CEi A

$$\frac{\text{Cost A} - \text{Cost B}}{\text{Efectes A} - \text{Efectes B}} = \frac{50.000 \text{ €} - 30.000 \text{ €}}{2 \text{ AVAQ} - 1 \text{ AVGQ}} = \frac{20.000 \text{ €}}{1 \text{ AVGQ}} = 20.000 \text{ € per AVGQ}$$

Priorització basada en el cost-efectivitat





Directrius per realitzar estudis CE

Directrius per realitzar estudis CE

- ❑ Disseny de l'estudi
- ❑ Obtenció de dades
- ❑ Anàlisi i interpretació dels resultats

Disseny de l'estudi

- ❑ Definir el problema i la hipòtesi de l'estudi
- ❑ Indicar el/els medicaments avaluats i els comparadors
- ❑ Indicar el tipus d'estudi
- ❑ Indicar la perspectiva de l'estudi

Perspectiva d'un estudi cost-efectivitat

- ❑ Sistema sanitari
- ❑ Societat
- ❑ Hospital
- ❑ Centre sanitari
- ❑ Empresa d'assegurances mèdiques
- ❑ Pacients
- ❑ Treballadors d'una empresa

Obtenció de dades

- ❑ Indicar la variable/s de resultat
- ❑ En estudis basats en models, definir el model i els paràmetres del model
- ❑ Definir el mètode per determinar l'efectivitat
- ❑ Indicar les fonts d'informació per determinar l'efectivitat
- ❑ Definir els tipus de recursos i els costos considerats en l'estudi
- ❑ Definir el mètode per determinar els costos
- ❑ Indicar les fonts d'informació per determinar els costos
- ❑ Indicar l'horitzó temporal de l'estudi

Anàlisi i interpretació dels resultats

- ❑ Determinar l'efectivitat
- ❑ Determinar els costos
- ❑ Definir la taxa de descompte i descomptar els costos i efectes
- ❑ Calcular el cost-efectivitat mig
- ❑ Calcular el cost-efectivitat incremental
- ❑ Realitzar l'anàlisi estadístic (estudis CE estocàstics)
- ❑ Realitzar l'anàlisi de sensibilitat
- ❑ Respondre a la pregunta d'investigació
- ❑ Analitzar les implicacions per al Sistema Sanitari

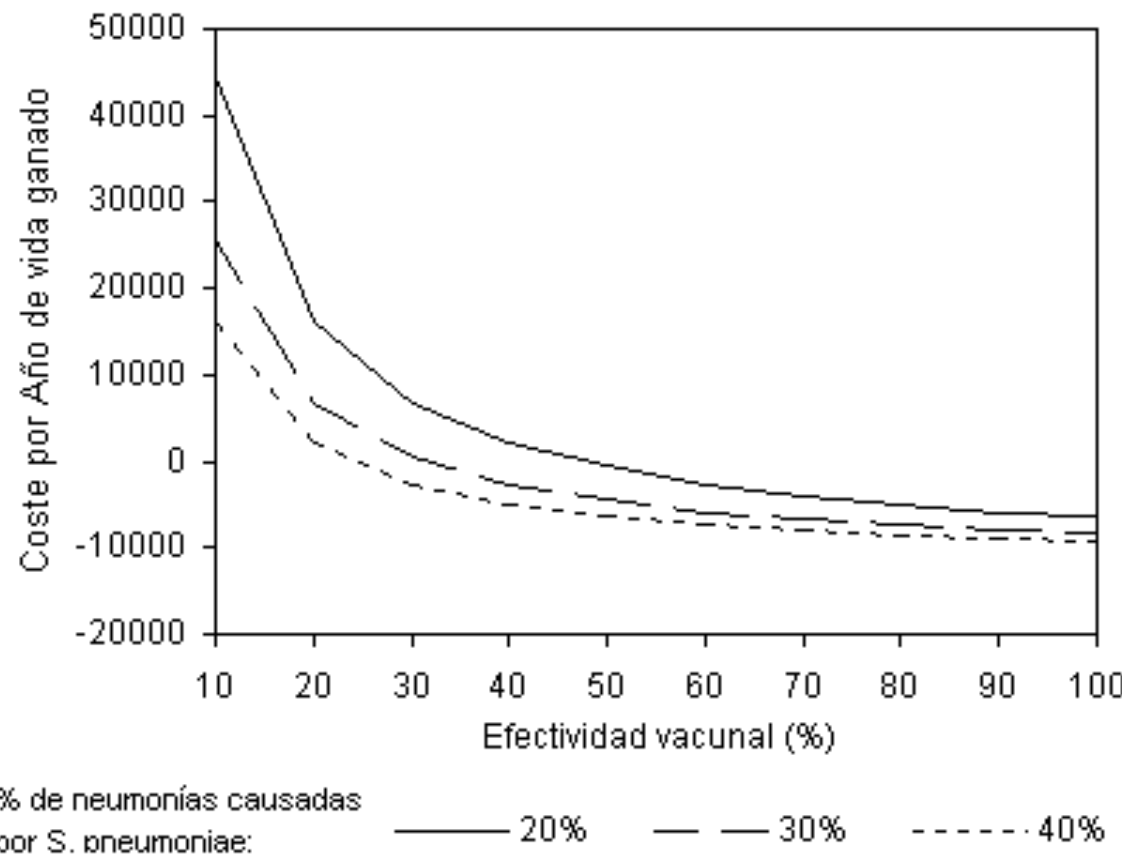
Descompte de costos i efectes

- Justificació: Per poder comparar el cost-efectivitat de tractaments que s'associen amb costos i efectes en diferents moments, ja que existeix una preferència temporal pels costos i efectes
- Objectiu: Obtenir el valor actual dels costos i efectes que es produeixen en el futur
- S'utilitza una taxa de descompte del 2 al 5%, preferentment del 3%

Mètodes estadístics

- Càlcul del Interval de confiança del 95% de la raó CE
- Determinació de la significació de la raó CEi
- Càlcul del benefici net: $BN = \text{Costos} - (\text{CE límit} \times E)$
- Determinació de la corba d'acceptabilitat de la raó CE

Anàlisi de sensibilitat: vacuna pneumocòcica



Recomanacions per realitzar estudis CE en l'àmbit del CatSalut

- ❑ Definir l'objectiu, la pregunta d'investigació i la població
- ❑ Perspectiva: finançador-CatSalut, social (complementària)
- ❑ Comparadors: el medicament més utilitzat i el més eficaç (efectiu) i segur
- ❑ Tipus d'estudi: anàlisi cost-utilitat (preferent), cost-efectivitat, minimització de costos
- ❑ Dades d'eficàcia/efectivitat: revisió sistemàtica de l'evidència, metanàlisis, models
- ❑ Mesura de resultats: AVGQ (QALY), AVG, resultats intermedis
- ❑ Mètode de valoració QdV: EQ-5D, SF-6D

Recomanacions per realitzar estudis CE en l'àmbit del CatSalut

- ❑ Costos: Identificar els recursos utilitzats i les quantitats, indicar els preus o costos unitaris, any base
- ❑ Fonts d'informació dels costos: la millor disponible
- ❑ Diferenciar els costos no sanitaris dels sanitaris
- ❑ Horitzó temporal: el més adequat
- ❑ Descompte de costos i efectes: utilitzar una taxa del 3%

Recomanacions per realitzar estudis CE en l'àmbit del CatSalut

- ❑ Modelització: seguir guies i justificar el model. La extrapolació s'ha de basar en tècniques validades
- ❑ Validesa dels resultats: Anàlisi de sensibilitat determinístic univariant amb valors extrems. Si és possible, anàlisi de sensibilitat probabilístic
- ❑ Equitat: AVAQ constant
- ❑ Presentació de resultats: Anàlisi de costos i efectes per separat, i presentar DS i IC 95%. Anàlisi de costos i efectes incrementals i CE incremental



Estratègies per avaluar el cost-efectivitat

Estratègies per avaluar el cost-efectivitat

- Basada en assaigs clínics
- Basada en estudis d'observació i registres de pacients
- Basada en arbres de decisió
- Basada en models de Markov
- Basada en dades sobre la malaltia i dades dels tractaments de diferents estudis i fonts d'informació

Estudis CE basats en assaigs clínics

- Son costosos
- Son molt consistents
- Permeten determinar el RR
- S'utilitzen per demostrar el CE de medicaments costosos
- Permeten determinar a la vegada l'efectivitat i els costos
- Principals problemes: la limitació del període d'observació, la inclusió de pacients de característiques molt homogènies, i el seguiment molt estricte dels pacients

Estudis CE basats en assaigs clínics

Articles

Monitoring of HIV viral load, CD4 cell count, and clinical assessment versus clinical monitoring alone for antiretroviral therapy in low-resource settings (Stratall ANRS 12110/ESTHER): a cost-effectiveness analysis



*Sylvie Boyer, Laura March, Charles Kouanfack, Gabrièle Laborde-Balen, Patricia Marino, Avelin Fobang Aghokeng, Eitel Mpoudi-Ngole, Sinata Koulla-Shiro, Eric Delaporte, Maria Patrizia Carrieri, Bruno Spire, Christian Laurent, Jean-Paul Moatti, on behalf of the Stratall ANRS 12110/ESTHER Study Group**

Summary

Background In low-income countries, the use of laboratory monitoring of patients taking antiretroviral therapy (ART) remains controversial in view of persistent resource constraints. The Stratall trial did not show that clinical

Lancet Infect Dis 2013;
13: 577-86

CE de la monitorització de laboratori del tractament antiretroviral

- Pacients inclosos: Pacients de Camerun no tractats amb SIDA estadi 2-4 de la WHO
- Monitorització de laboratori: càrrega viral i CD4
- Grup CLIN: 188 pacients reben monitorització clínica del tractament antiretroviral ATR cada 3 mesos
- Grup LAB: 197 pacients reben monitorització clínica cada 3 mesos i per laboratori cada 6 mesos
- Seguiment: 6 a 24 mesos
- Resultats: Anys de vida guanyats (AVG)

Costos directes sanitaris

Resultats: Costos per pacient i any

Tipus de cost	Grup LAB	Grup CLIN	Diferència
Hospitalització	37,4 \$	37,9 \$	0,5 \$
Ambulatori	11,1 \$	2,8 \$	8,3\$
Laboratori	375,6 \$	117,6 \$	258,0 \$
ART	229,0 \$	216.0 \$	13,0 \$
Total	722,6 \$	457,5 \$	265,1 \$

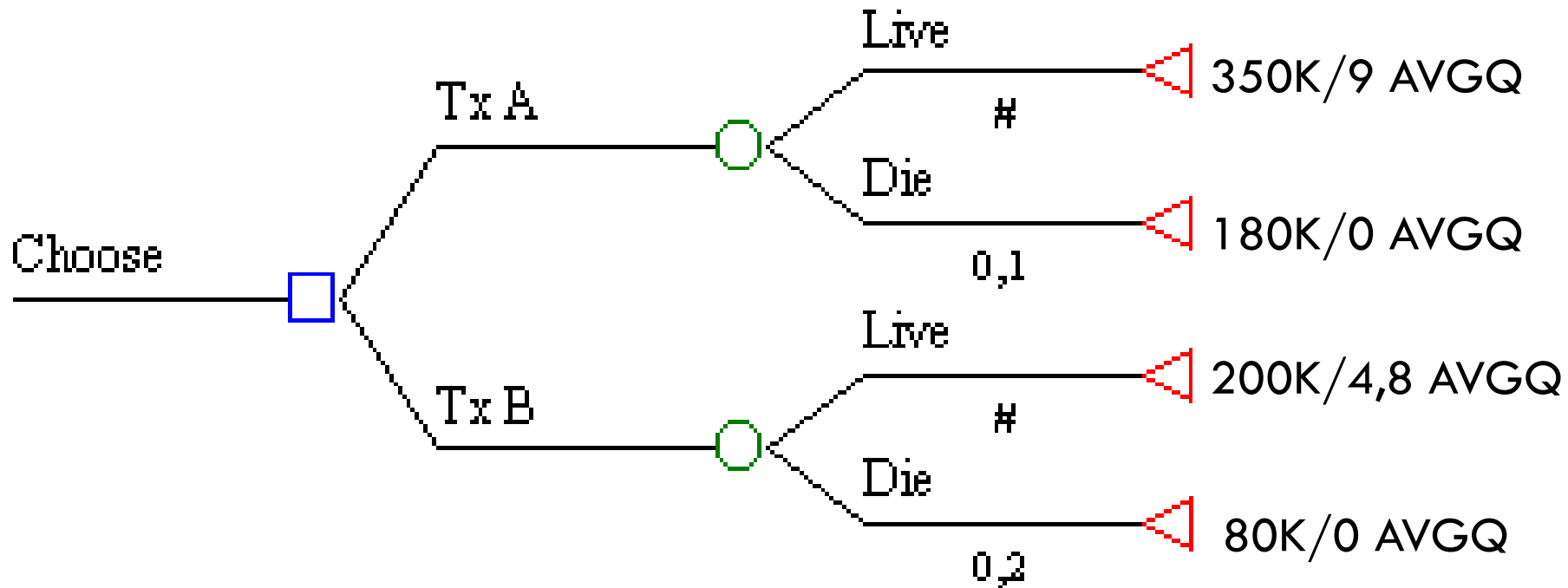
Resultats: CEi

	Grup LAB	Grup CLIN	Diferència
AVG/pacient	2,182	2,079	0,103
Cost/pacient	1371 \$	882 \$	489 \$
CEi de LAB	4768 €/AVAC		

Estudis CE basats en estudis d'observació

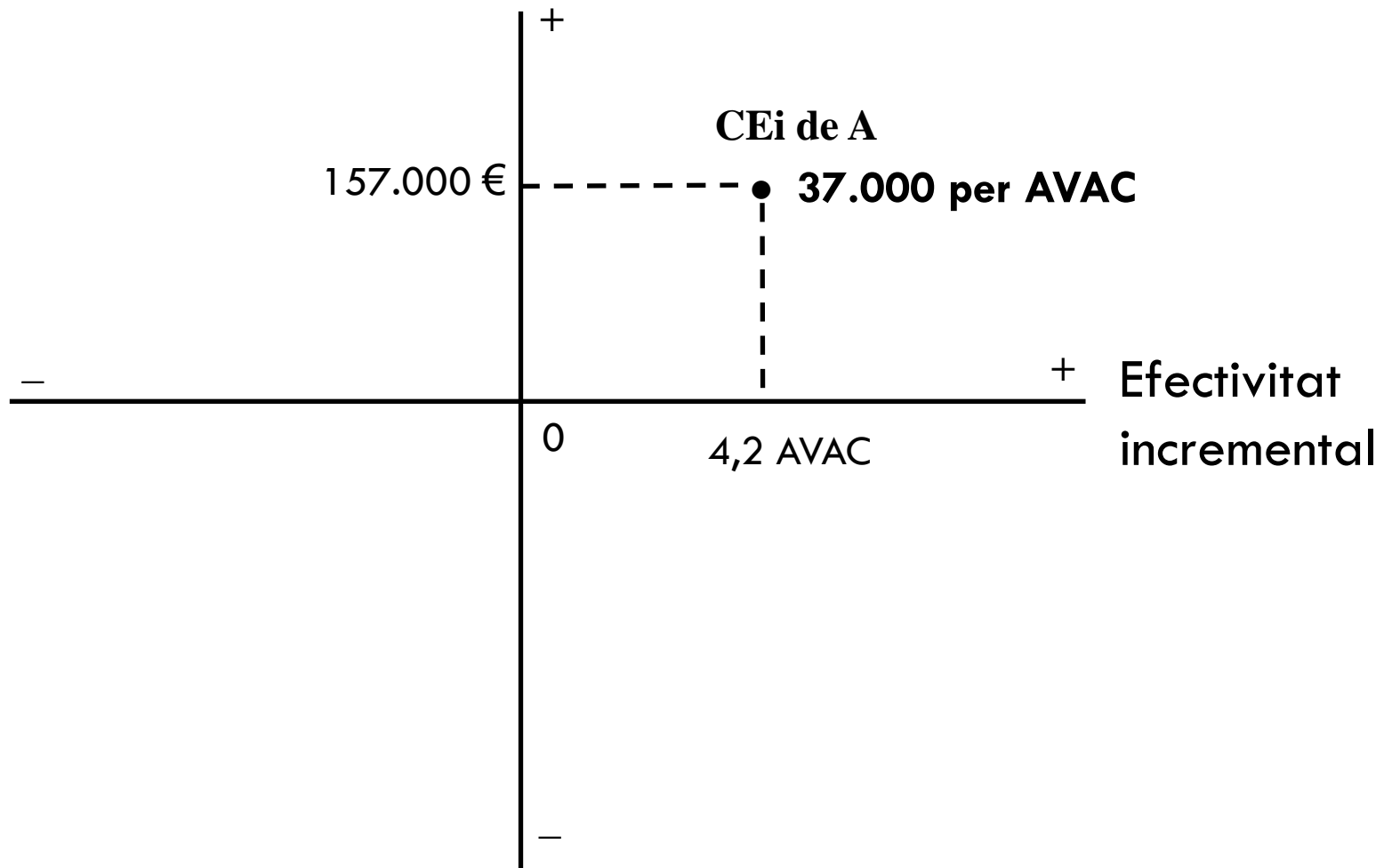
- Son menys costosos que els basats en assaigs clínics
- Poden ser bastant consistents
- Els estudis observacionals de cohorts permeten determinar el RR
- Per medicaments existents
- Es pot avaluar l'efectivitat i els costos a la vegada
- Principals problemes: la duració de l'estudi pot ser llarg en estudis de seguiment de malalts crònics, és difícil detectar i controlar els biaixos, la consistència de l'estudi depèn de la qualitat de la informació disponible

Estudis CE basats en arbres de decisió



CEi de A

Costos incrementals



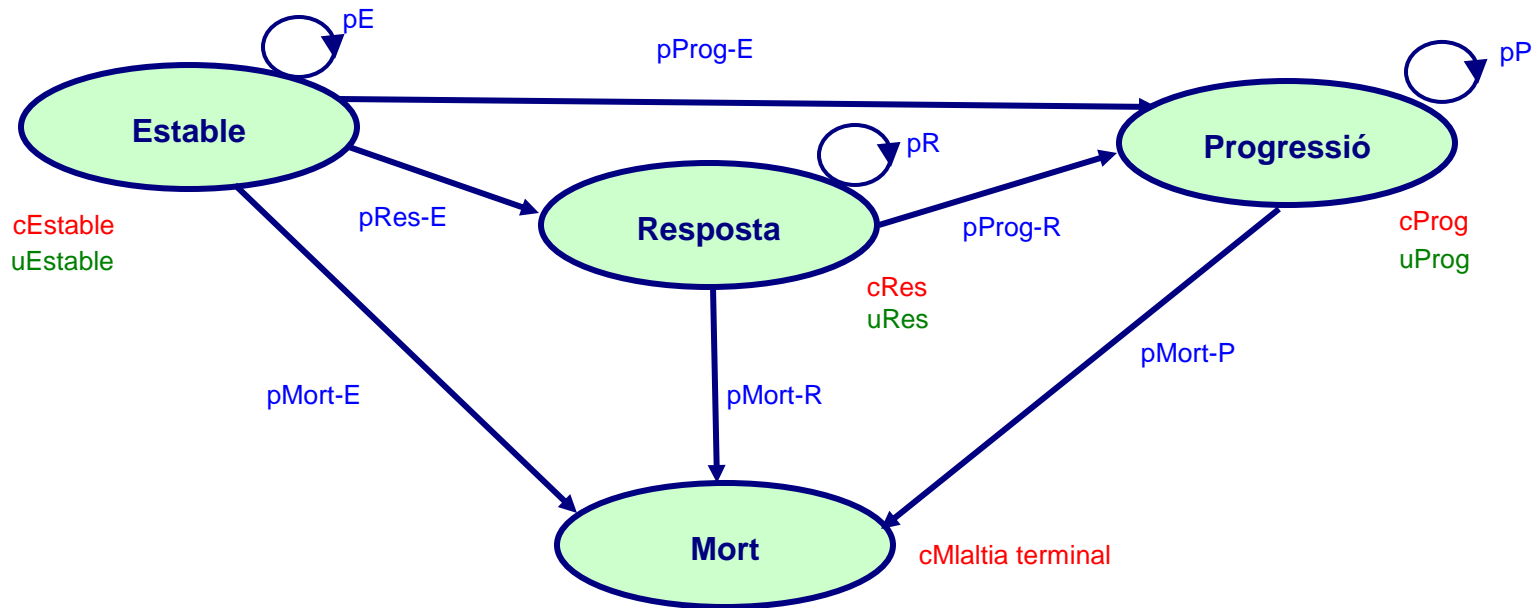
Estudis CE basats en models de Markov

- Son menys costosos que els basats en assaigs clínics i estudis d'observació
- Permeten avaluar el CE de tractaments de llarga durada
- S'utilitza la informació sobre costos i efectes obtinguda en estudis previs
- Principals problemes: s'ha de modelar la història natural de la malaltia, s'ha de combinar informació de fonts diferents, és necessari avaluar la consistència dels resultats

Cost-efectivitat d'un nou medicament contra el càncer de pulmó avançat

- Estats de salut: malaltia estable (E), respon al tractament (R), progressió del càncer (P) i mort (M)
- N° de persones inicial: 1 000 persones amb malaltia estable
- Tractaments avaluats: actual
 - nou medicament
- Duració d'un cicle: 1 mes (duració d'un cicle de tractament)
- Duració del tractament: els primers 6 cicles
- Duració de l'avaluació: 25 cicles (2 anys)
- Costos de tractament: medicació, seguiment i costos dels efectes adversos
- Costos sanitaris en cada estat de salut

Estructura del model



Probabilitats de transició amb el tractament existent

	Estable	Resposta	Progressió	Mort
Estable	0,522	0,26	0,21	0,008
Resposta	0	0,8	0,198	0,002
Progressió	0	0	0,919	0,081

Efectes i costos del nou medicament



Costos de tractament per cicle de 1300 € amb el medicament existent

Costos de tractament per cicle de 2000 €

Probabilitat de resposta del 35%

Probabilitat de progressió del 12%

Probabilitats de transició amb el nou medicament

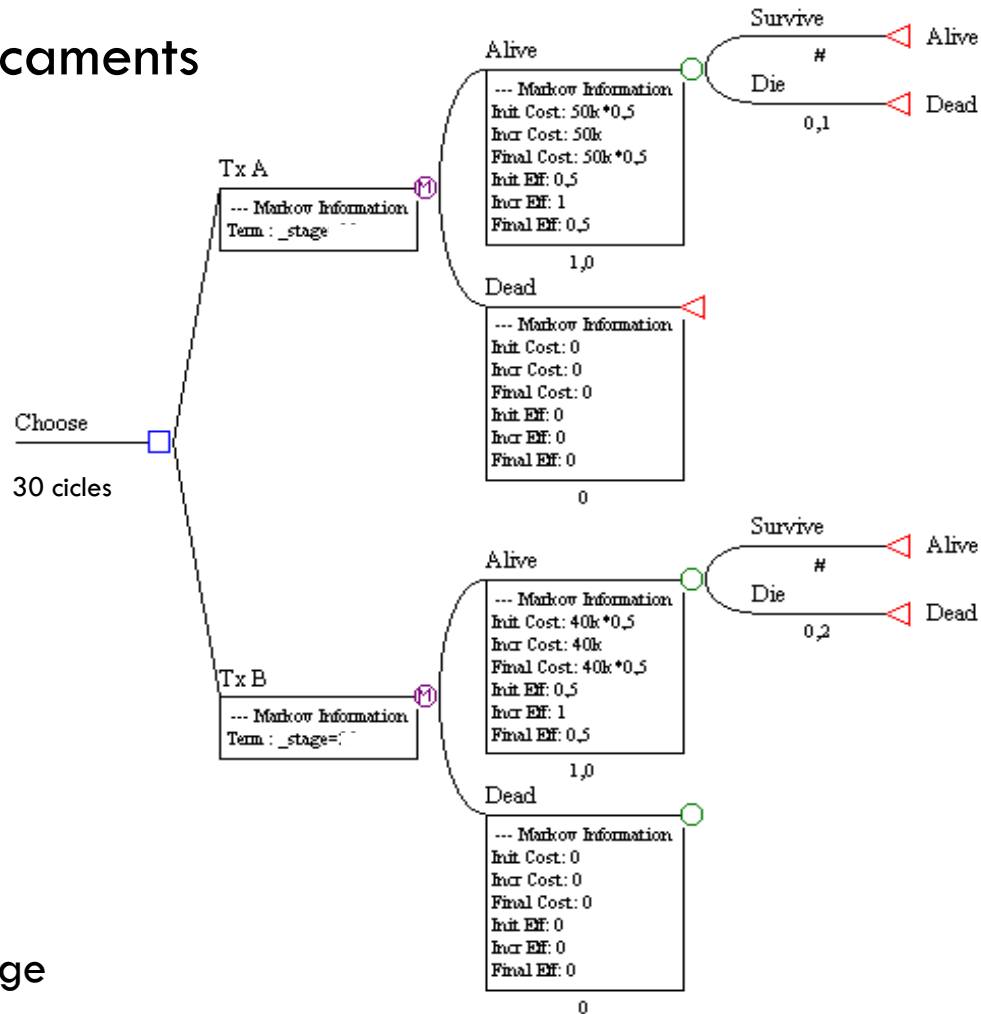
	Estable	Resposta	Progressió	Mort
Estable	0,522	0,35	0,12	0,008
Resposta	0	0,8	0,198	0,002
Progressió	0	0	0,919	0,081

Cost-efectivitat del nou tractament

	Medicament existent	Nou Medicament
Costos per pacient	16021	18286
AVGs per pacient	0,870	0,894
AVACs per pacient	0,552	0,577
Cost per AVG	19424	20454
Cost per AVAC	29043	31691
Cost –efectivitat incremental	Cost per AVG Cost per AVAC	94375 90600

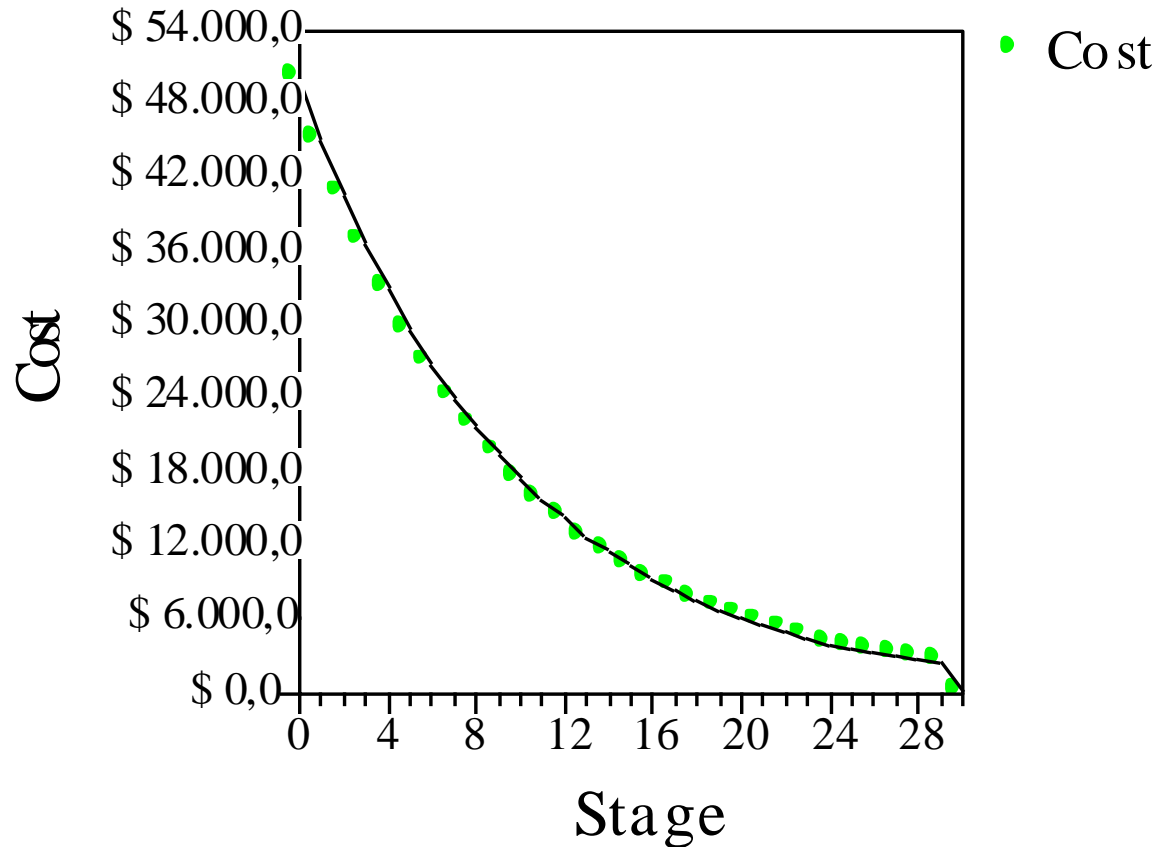
Estudis CE basats en models de Markov

CE de 2 medicaments



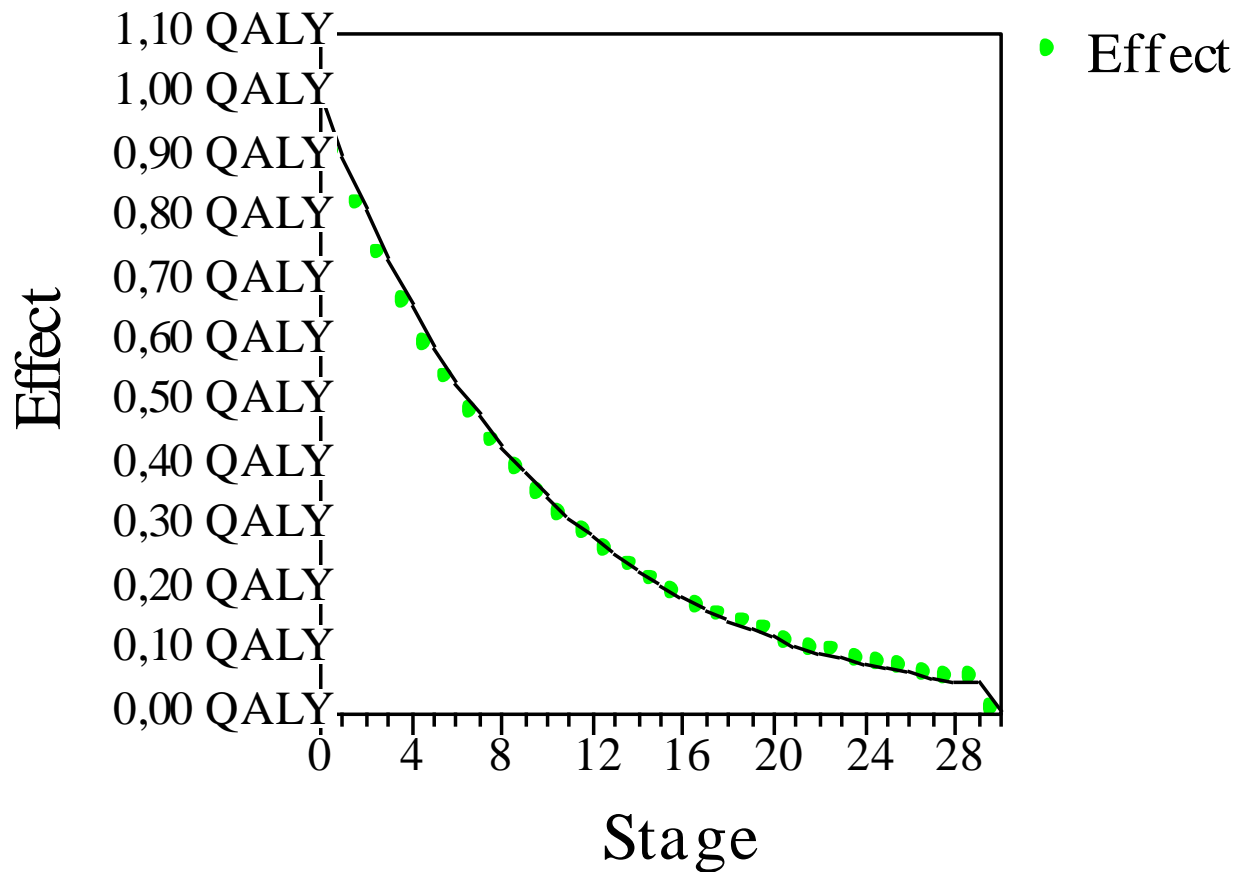
Model de Markov: Resultats

Markov Per-Stage Costs



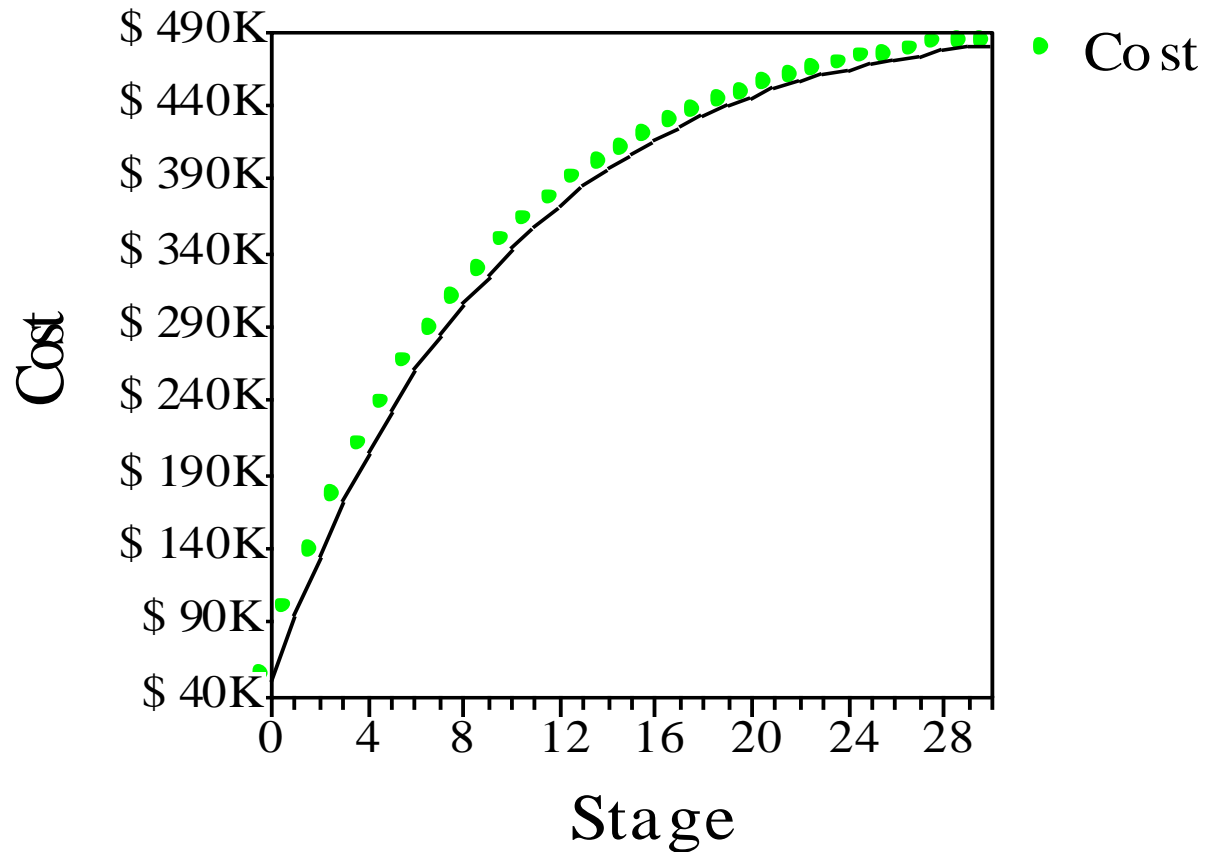
Model de Markov: Resultats

Markov Per-Stage Effects



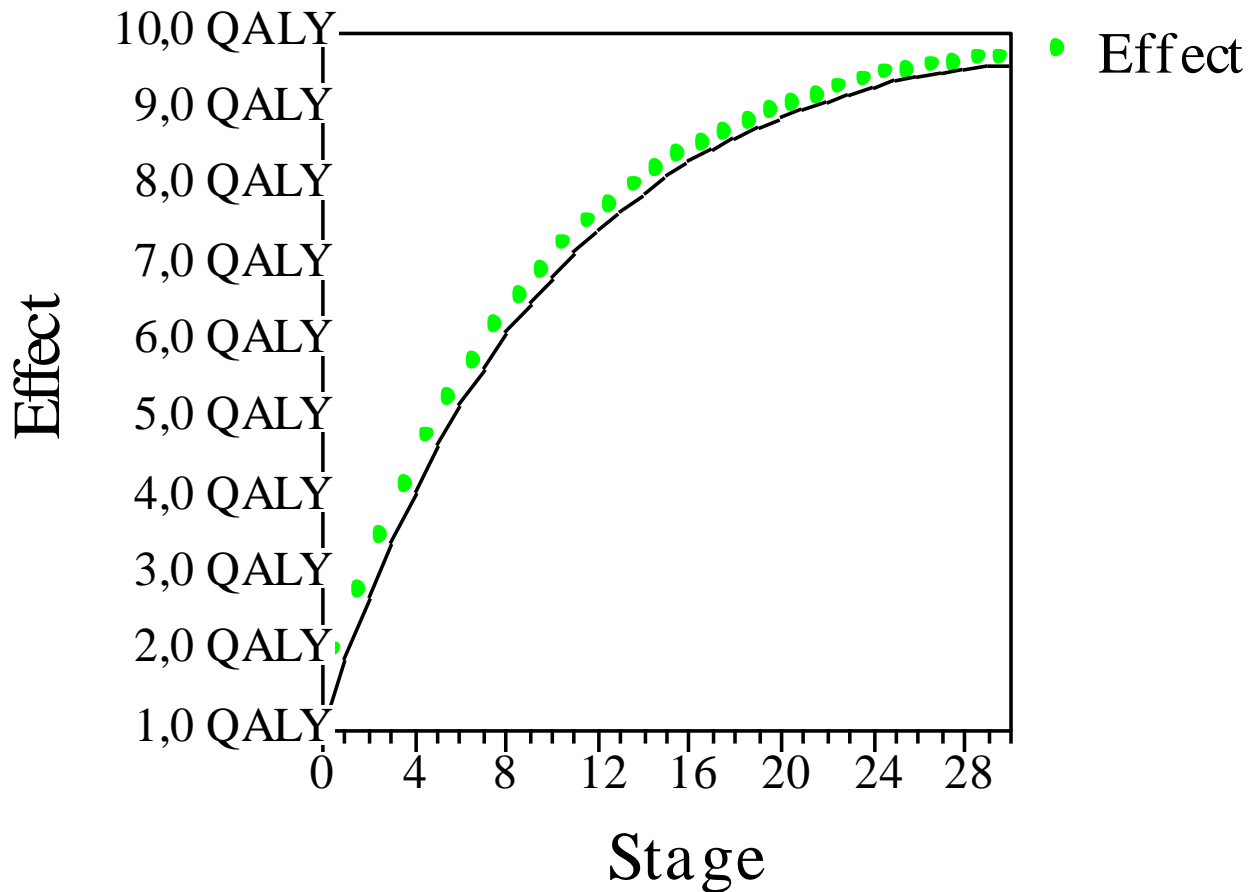
Model de Markov: Resultats

Markov Total Costs



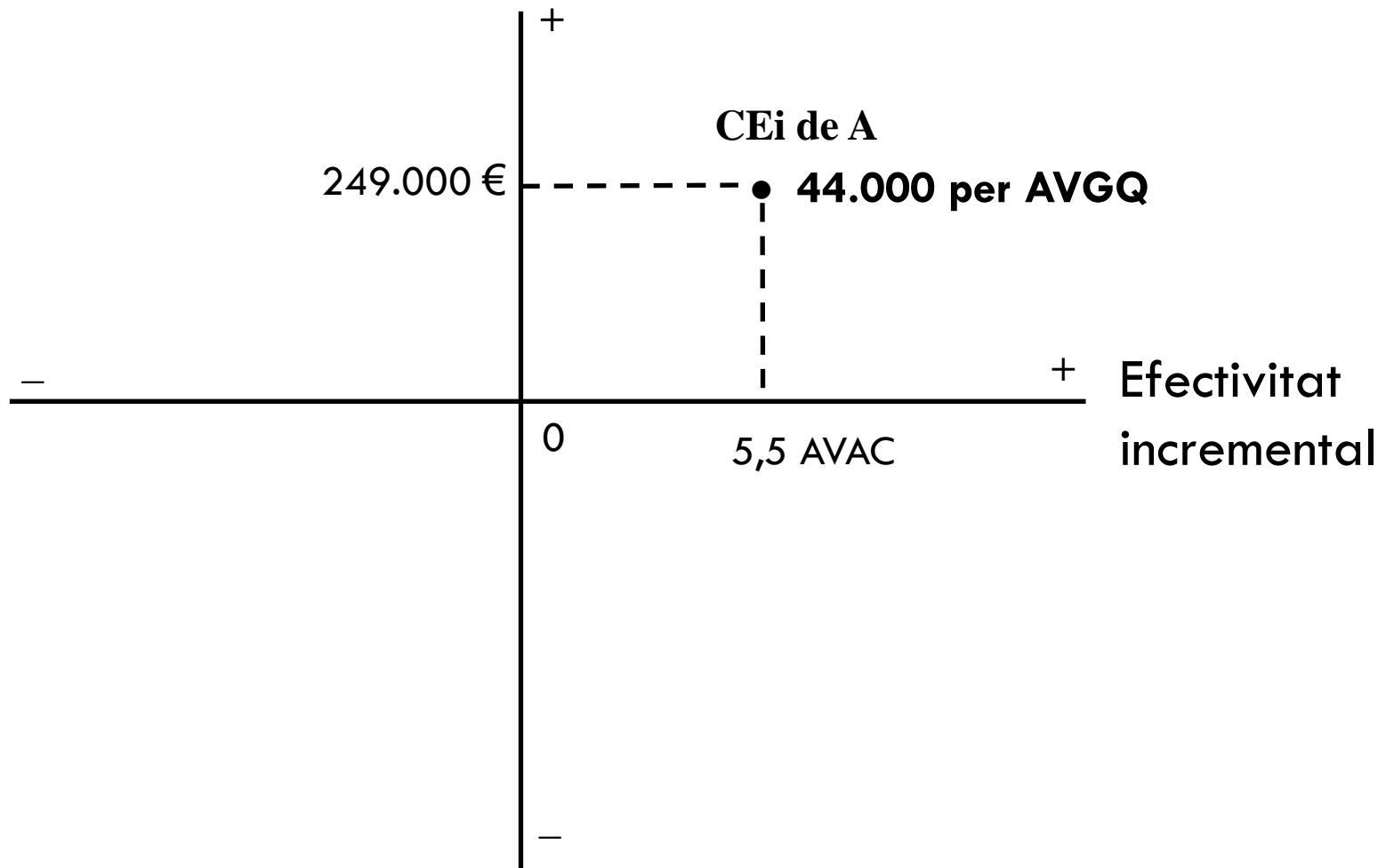
Model de Markov: Resultats

Markov Total Effects



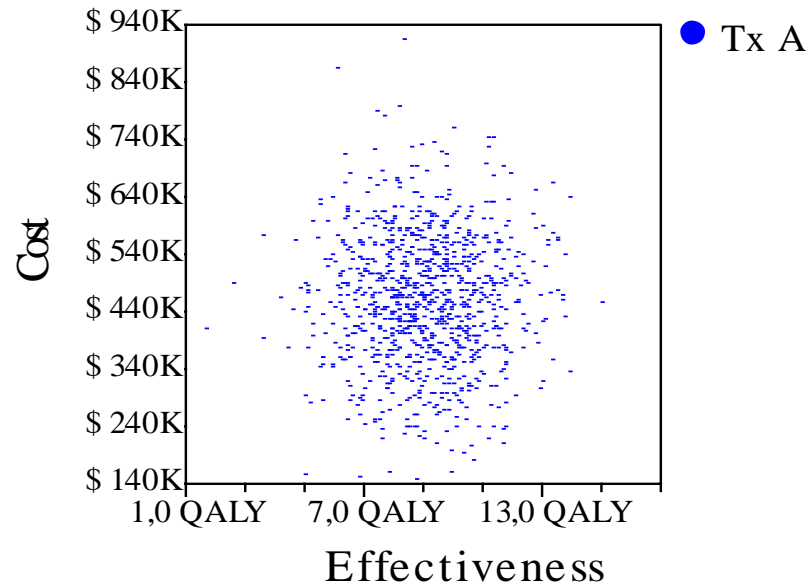
CEi de A

Costos incrementals



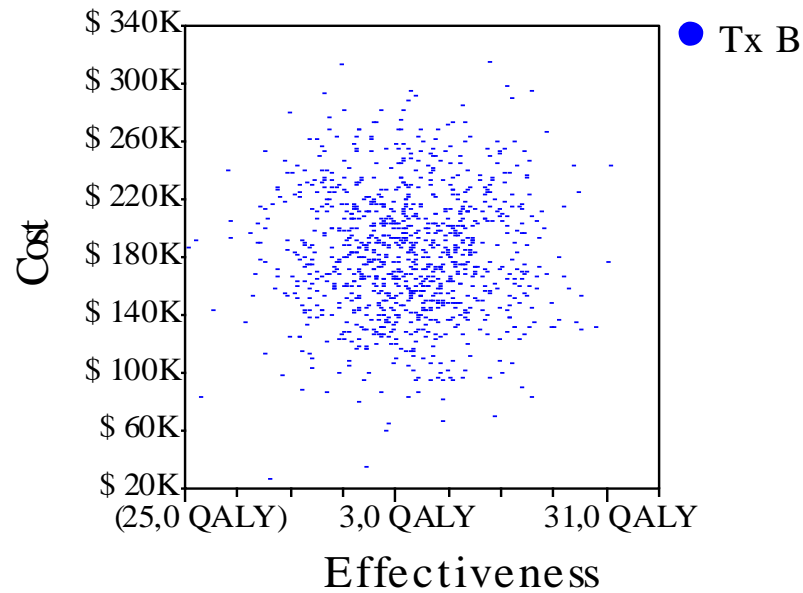
IC del 95% de la raó cost-efectivitat

CE Scatterplot



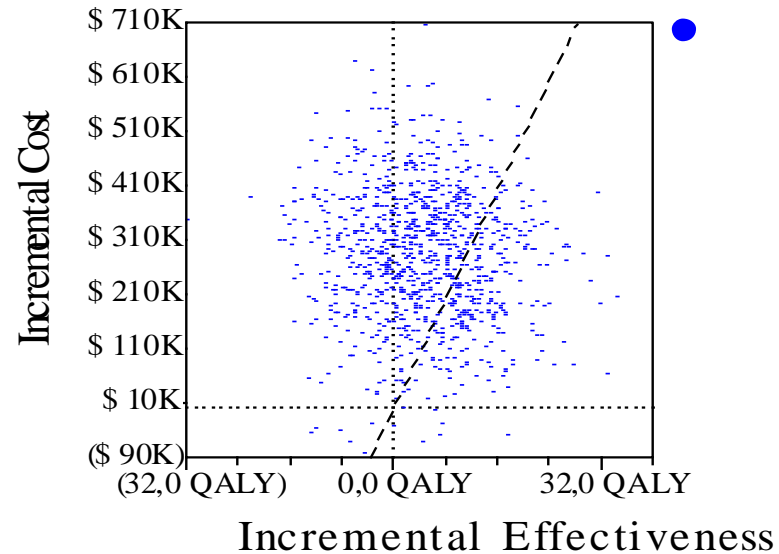
IC del 95% de la raó cost-efectivitat

CE Scatterplot



IC del 95% de la raó cost-efectivitat

**ICE Scatterplot of
Tx A vs. Tx B**



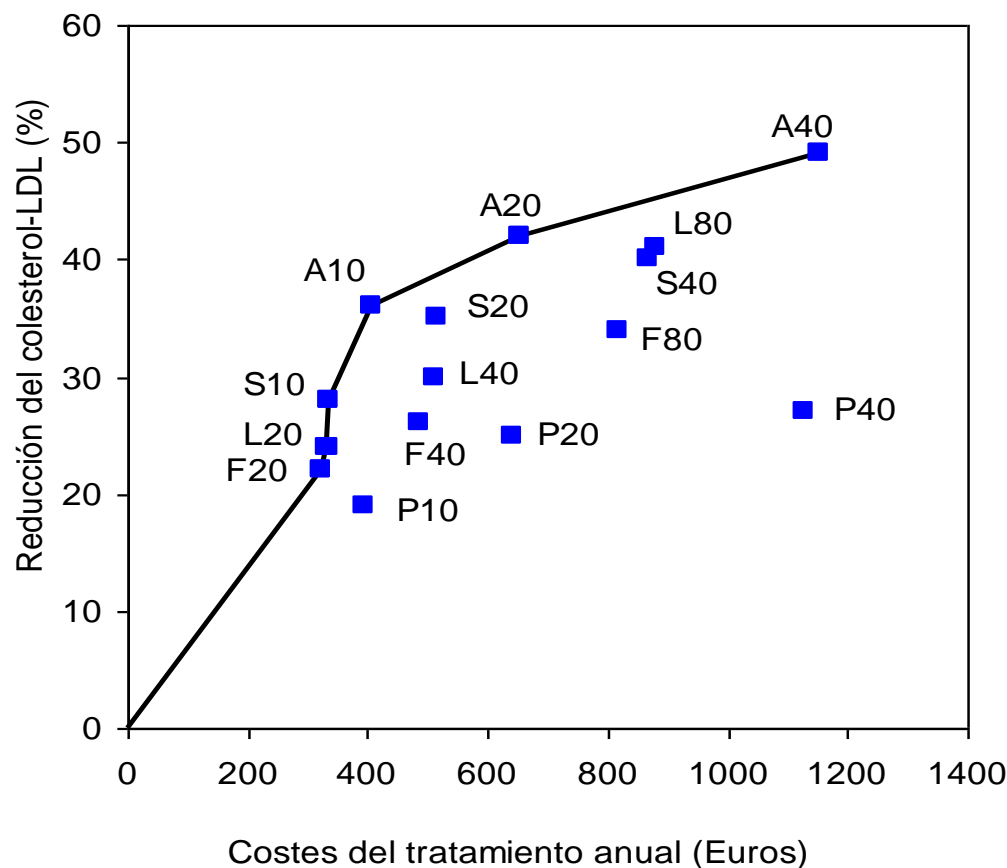


Recomanació i selecció de medicaments basada en el CE

Recomanació i selecció de medicaments basada en el CE

- Es basa en la comparació dels costos i efectivitat
- Es defineix el Cost-efectivitat límit que la societat o el decisor sanitari esta disposat a pagar per una unitat d'efectividad (AVG, AVGQ, altres unitats)
- Si es compara un medicament A amb altra B, el tractament A és priori quan:
 - l'efectivitat és major que B i el cost és menor o igual que B
 - l'efectivitat i el cost son majors que B (CEi en q. I), i el CEi de A és menor que CE de B i el CE límit

Selecció d'estatines basada en el CE (Plans, 2014)



Atorvastatina 10, 20 y 40 mg/día
Simvastatina 10, 20 y 40 mg/día
Lovastatina 20, 40 y 80 mg/día
Fluvastatina 20, 40 y 80 mg/día
Pravastatina 10, 20 y 40 mg/día

Avaluació del CE de prasugrel vs. copidogrel (NICE, 2015)

- Revisió de l'informe TA 182, publicada en abril de 2015
- Avaluació de l'efectivitat i el CE dels tractaments: aspirina + prasugrel vs. aspirina + copidogrel en pacients amb cardiopatia coronària (CPC) tractats amb angioplastia percutànea
- Efectivitat: % de morts per malaltia cardiovascular + % infarts/ictus no fatals + % hemorràgies majors no relacionada amb la angioplastia
- Avaluació de l'eficàcia: revisió sistemàtica d'assajos clínics
- Avaluació de costos de tractament: preus del NHS
- Avaluació del CE: Cost per AVG, Cost per AVGQ (QALY)

Cost-efectivitat de prasugrel (NICE)

- ❑ El NICE realitza l'avaluació del CE, encara que el laboratori va enviar un informe de l'anàlisi del CE
- ❑ Medicament: Prasugrel 10 mg
- ❑ Comparador: Clopidogrel genèric 75 mg
- ❑ Anàlisi del CE global i en els següents grups: 1) infart amb ST elevat, 2) angor no estable o infart sense ST elevat, 3) diabètics i no diabètics.
- ❑ Eficàcia; segons dades de l'assaig clínic CAPRIE (3 anys)
- ❑ Horitzó temporal: 1, 5, 10, 40 anys
- ❑ Cost de tractament 1 any: 532 £ per prasugrel + aspirina
29 £ per clopidogrel + aspirina

Eficàcia dels medicaments als 15 mesos

Variable de resultat	Prasugrel	Clopidogrel	HR	p
mort per malaltia cardiovascular, infarts/ictus no fatals (%)	9.9	12.1	0.81	<0.001
hemorràgia major no relacionada amb la angioplastia (%)	0.3	0.4	0.75	ns
Efectivitat: mort per malaltia cardiovascular, infart/ictus no fatal, hemorràgia major no relacionada amb la angioplastia (%)	10.2	12.5	0.80	<0.001

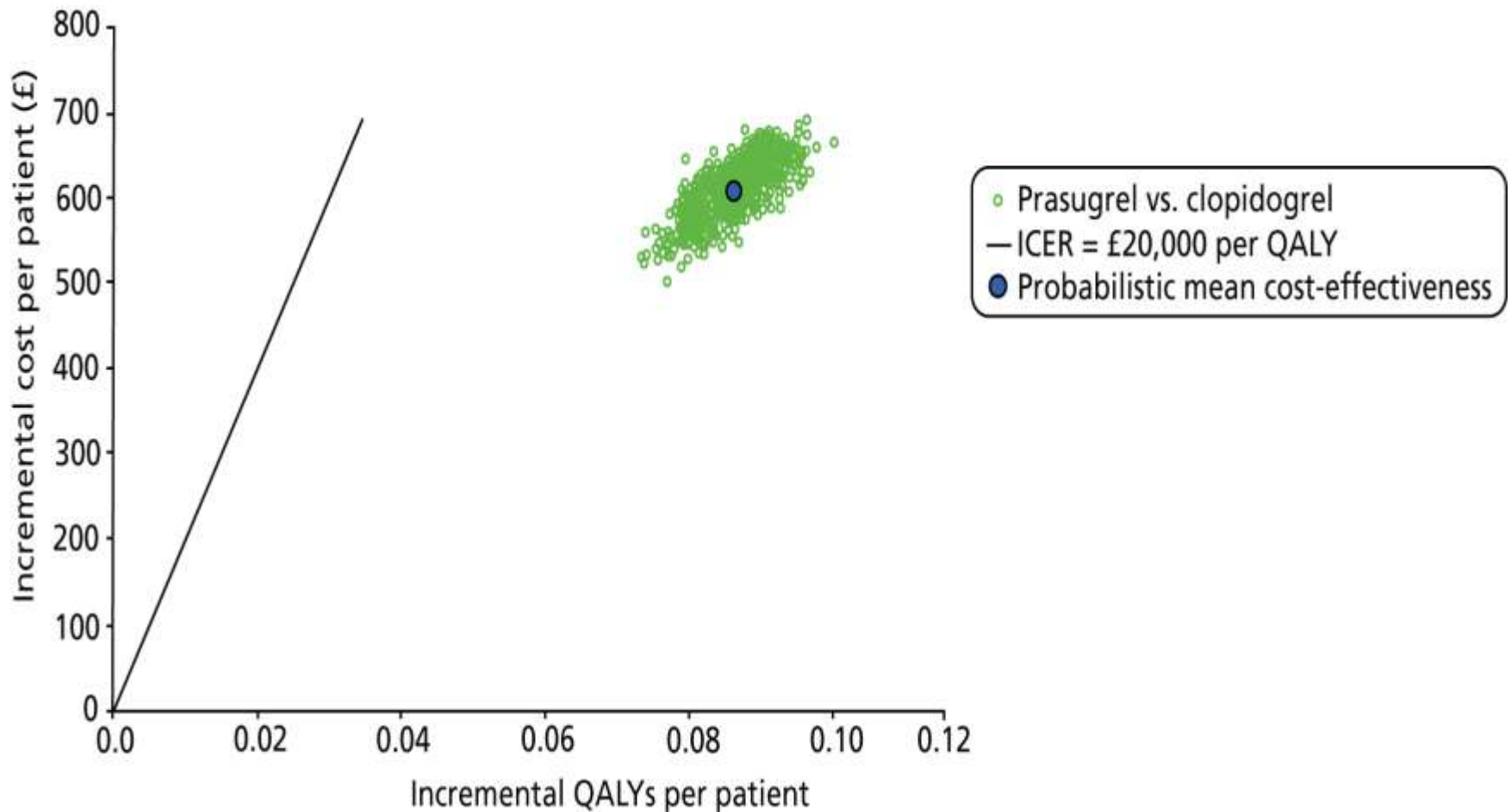
Resultats de l'informe TA 185

- CE de 159.358 £ per AVGQ primer any
- CE de 3435 £ per AVGQ als 40 anys
- CE de 1441 £ per AVGQ en diabètics
- CE de 2167 £ per AVGQ en infart amb ST elevada
- CE de 4494 £ per AVGQ en infart sense ST elevada/angor

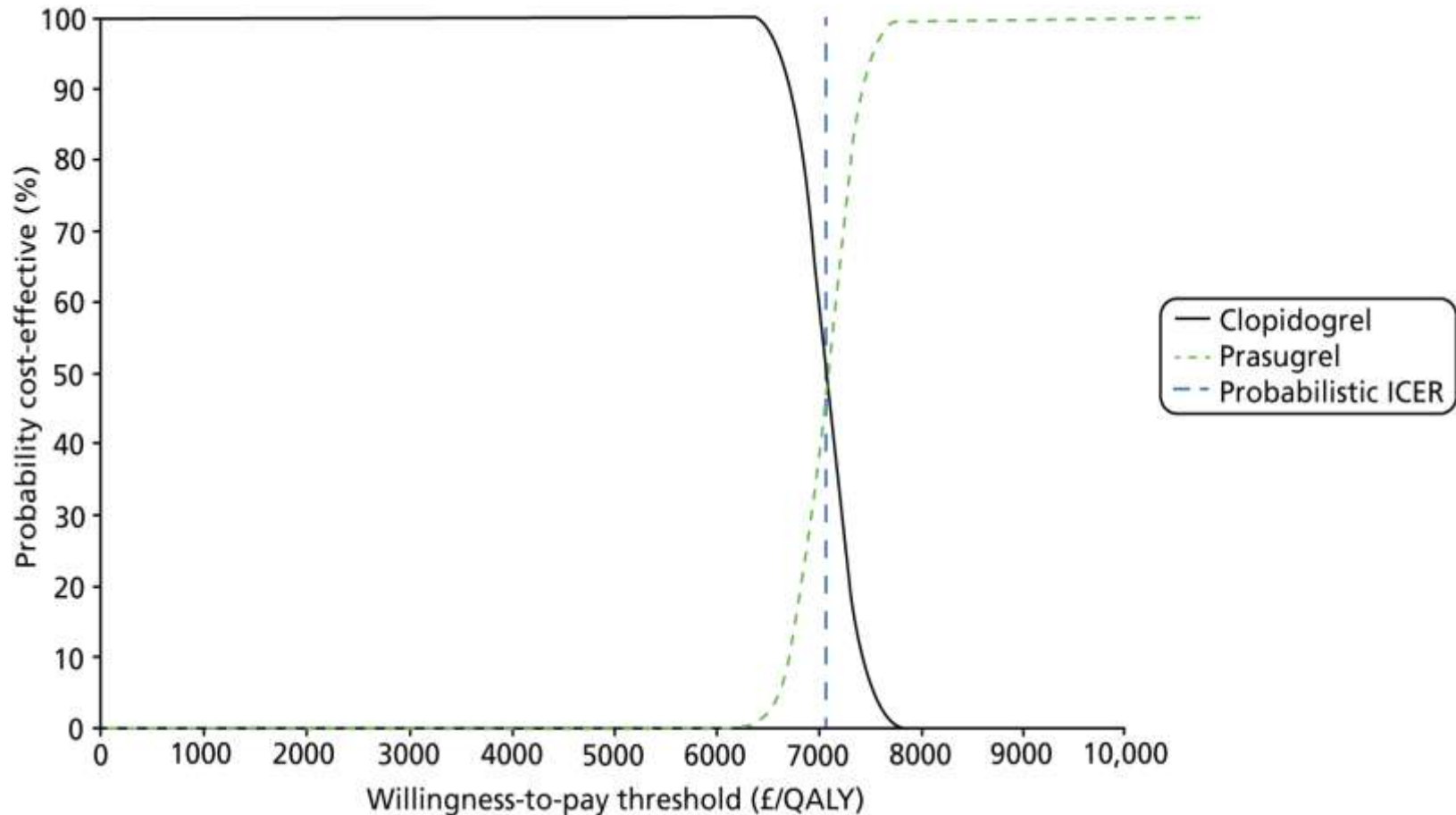
Resultats de la revisió del report TA 185

- CEi de 4603 £ per AVGQ als 5 anys en pacients amb Infart ST elevat i diabetics
- CEi de 29607 £ per AVGQ als 5 anys en pacients amb infart ST elevat i no diabetics
- CEi de 2846 £ per AVGQ als 5 anys en pacients amb infart ST no elevat o angor i diabetics
- CEi de 52288 £ per AVGQ als 5 anys en pacients amb infart ST no elevat o angor i no diabetics

Anàlisi de sensibilitat probabilístic als 40 anys en pacients amb infart i ST elevada i no diabètics



Corba d'acceptabilitat als 40 anys en pacients amb infart i ST elevada i no diabètics



Conclusió de la revisió de TA 185

- Prasugrel és més CE que clopidogrel generic als 5-10 anys, tenint en compte un cost-efectivitat límit de 20.000-30.000 £ per AVGQ
- Als 40 anys, el CEi < 10.000 £ per AVGQ en tots els grups

Aprovació del finançament públic de medicaments basada en el CE (Plans, 2014)

- S'haurien d'aprovar el finançament públic de medicaments amb un cost-efectivitat ≤ 30.000 € per AVG/AVGQ
- Es pot aprovar el finançament públic de medicaments amb un cost-efectivitat de 30.001 a 50.000 € per AVG/AVGQ en determinades circumstàncies:
 - no existeix altra medicament
 - el medicament és innovador
 - la malaltia és molt greu o molt incapacitant

Referències

Pedro Plans Rubió. Aplicación del análisis coste/efectividad de los medicamentos y los programas de salud en la planificación Sanitaria. Editorial Elsevier, 2014

CatSalut. Guia i recomanacions per a la realització i presentació d'avaluacions econòmiques de medicaments en l'àmbit del CasSalut. Barcelona: Servei Català de la Salut, 2014

Greenhalgh J, Bagust A, Boland A et al. Prasugrel with percutaneous coronary intervention for treating acute coronary syndromes (review of TA182): systematic review and economic analysis. J. Health Technology Assessment 2015; 19