

C. Taxonera¹; F. de Andrés-Nogales²; S. García³; A. Sánchez-Guerrero⁴; B. Menchén⁴; C. Peral⁵; A. Cábez⁵; S. Gómez⁵; A. López Ibáñez-Aldecoa⁵; M.A. Casado²; L. Menchén⁶

¹Dpto. Gastroenterología. Hospital Clínico San Carlos, Madrid (España) | ²Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Madrid (España) | ³Dpto. Gastroenterología. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza (España) | ⁴Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid (España) | ⁵Pfizer S.L.U., Alcobendas, Madrid (España) | ⁶Dpto. Gastroenterología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (España).

I. ANTECEDENTES

La colitis ulcerosa (CU) de moderada a grave es una enfermedad inflamatoria crónica de gran impacto socio-económico^{1,2}. Las alternativas terapéuticas actualmente disponibles incluyen fármacos inmunosupresores, biológicos anti-TNF α , así como nuevos fármacos innovadores: *vedolizumab* (anticuerpo monoclonal anti- $\alpha_4\beta_7$ de administración intravenosa), y *tofacitinib* (fármaco oral inhibidor de la familia de las Janus Kinasas)¹⁻⁴.

Dado que *tofacitinib* y *vedolizumab* presentan nuevos mecanismos de acción que permiten hacer frente a la variabilidad en la respuesta de los pacientes, resulta de gran interés evaluar la eficiencia comparada.

II. OBJETIVO

Se realizó un análisis coste-efectividad con el objetivo de evaluar, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS) español, la eficiencia del uso de *tofacitinib* frente a *vedolizumab* en el tratamiento de la CU activa de moderada a grave en dos subpoblaciones de pacientes: tras fallo o intolerancia a terapia convencional (*bio-naïve*) y tras fallo o intolerancia a tratamiento con un fármaco biológico (*bio-experienced*).

III. MÉTODOS

Tabla 1: Parámetros del modelo

Parámetro	Valor
Eficacia (Mayo)	NMA ⁶
	Remisión: 0,87 ⁹
Utilidades (EQ-5D)	Respuesta: 0,76 ⁹
	CU activa: 0,41 ⁹
	Remisión tras cirugía: 0,68 ¹⁰
Mortalidad	Población general española ⁶
Mortalidad tras cirugía	1,18% (incidencia promedio) ¹¹

EQ-5D: cuestionario EuroQol 5 Dimensiones; NMA: meta-análisis en red.

Tabla 2: Costes considerados en el modelo (parte 1)

Parámetro	Costes (€)
CU activa	1.149,84
Remisión	199,53
Respuesta	426,08
Coste cirugía (procedimiento)	26.918,56
Remisión tras 0-2 años	426,90
Remisión tras > 2 años	194,38
Infección grave	5.293,57
Infección del tracto resp. sup.	3.737,70
Tuberculosis	7.682,64
Tumor	9.842,51
Herpes zóster	4.450,39
EA agudo relacionado con la infusión	3.462,45
Reacción en el lugar de la infusión	3.193,77

AA: acontecimientos adversos; CU: colitis ulcerosa; Resp.sup.: respiratorio superior; EA: evento adverso.

Se estudiaron 2 subpoblaciones de pacientes con CU activa de moderada a grave: 1) **Bio-naïve**: pacientes *naïve* al tratamiento con biológicos, y 2) **Bio-experienced**: pacientes que han sido tratados previamente con un biológico.

Características basales extraídas de los ensayos clínicos OCTAVE 1 y 2: edad promedio de 41,2 años, 71,93 kg y 59,2% hombres^{5,6}.

Se comparó el tratamiento con *tofacitinib* vs *vedolizumab* como se muestra en la figura 1. En la población *bio-naïve*, tras fallo o intolerancia se consideró una segunda línea de tratamiento con *infliximab*.

Modelo de Markov con ciclos de 8 semanas, horizonte temporal a toda la vida del paciente y 5 estados de salud a través de los cuales transita una cohorte hipotética de 1.000 pacientes. Los estados de salud son (fig.2):

- ▶ Remisión (Puntuación escala Mayo ≤ 2 , y todas las subpuntuaciones ≤ 1)
- ▶ Respuesta (disminución de ≥ 3 y al menos del 30% de la puntuación Mayo basal)
- ▶ CU activa moderada a severa (Puntuación Mayo ≥ 6)
- ▶ Remisión tras cirugía
- ▶ Muerte

Los pacientes *bio-naïve* pasan a segunda línea de tratamiento si: se mantienen con CU activa tras la inducción; o si se produce pérdida de respuesta durante la fase de mantenimiento.

Cirugía: se considera una tasa anual del 1,44%⁷ y se incluyen las complicaciones post-quirúrgicas.

Las eficacias comparadas se obtuvieron de un meta-análisis en red (*Network Meta-Analysis: NMA*) en el que se incluyeron estudios con datos disponibles de la fase de inducción y/o mantenimiento⁸.

Las utilidades se obtuvieron de la literatura^{9,10}.

Los eventos adversos graves considerados son aquellos recogidos en las ficha técnica (FT) de producto^{3,4} (tabla 2).

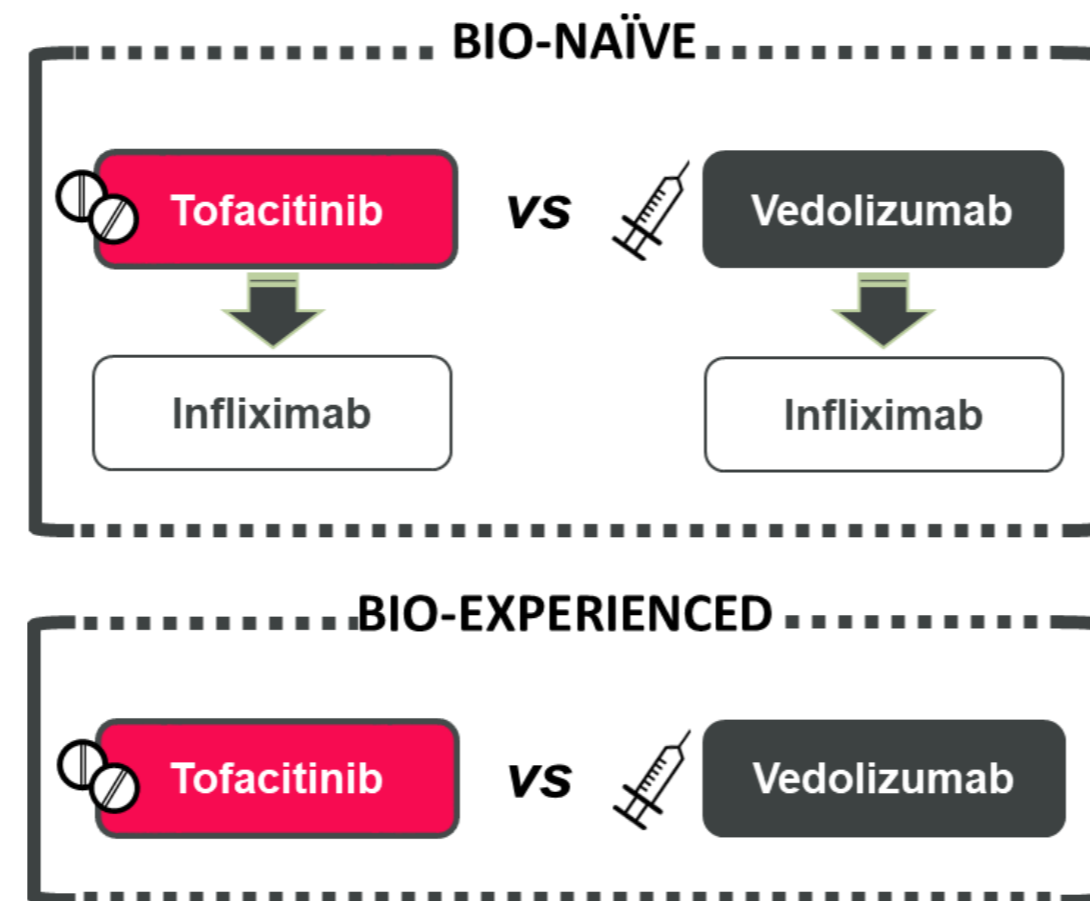


Figura 1: Secuencias de tratamiento comparadas en el modelo

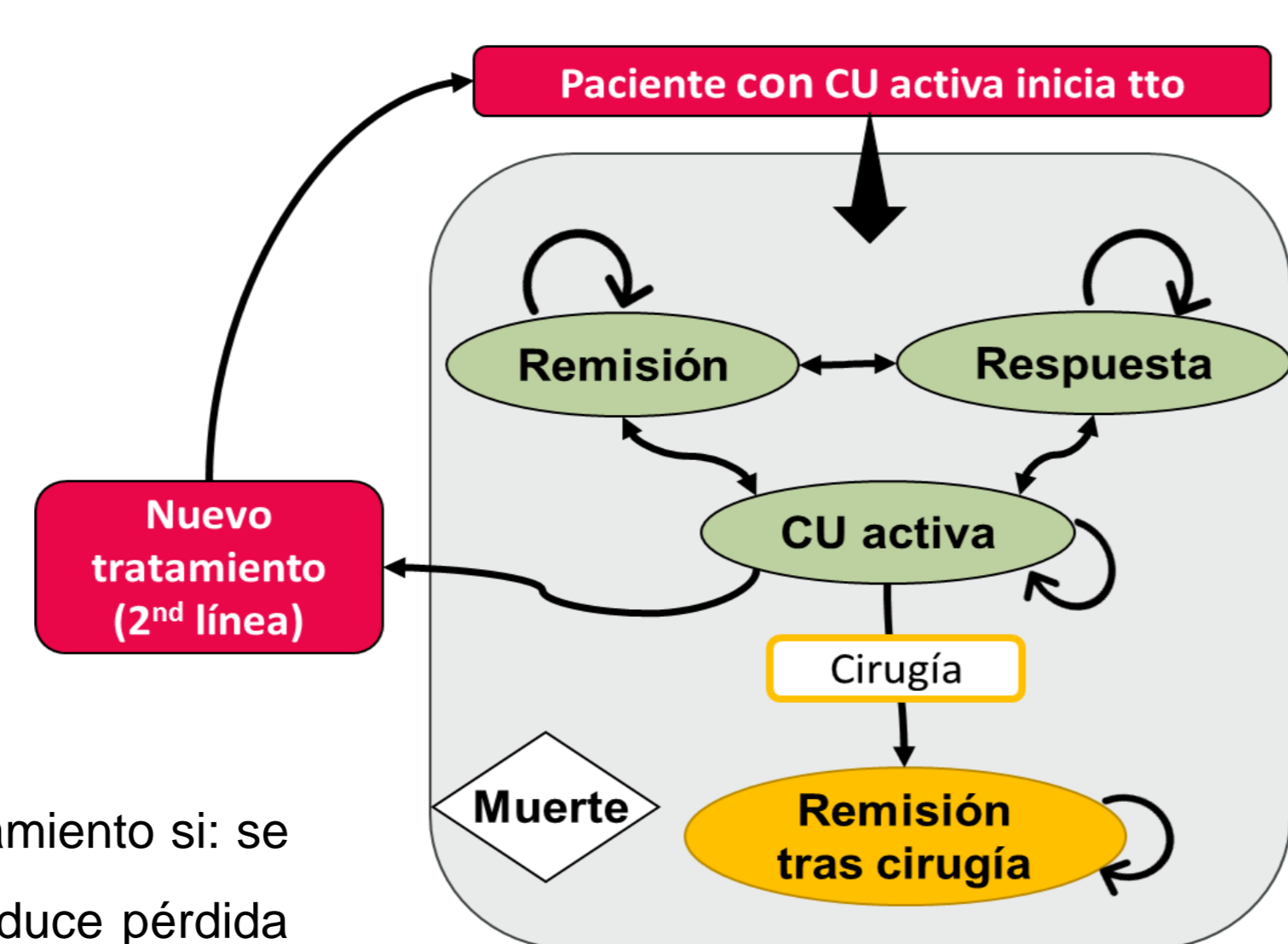


Figura 2: Estructura del modelo

Se consideraron los costes sanitarios directos (tablas 2 y 3) y se aplicaron los costes unitarios locales (€, 2019)^{12,13}.

Los costes de adquisición se calcularon a partir del precio de venta de laboratorio (PVL)¹⁴ considerando la correspondiente deducción del 7,5%¹⁵ para *tofacitinib* y *vedolizumab*; y el precio de referencia¹⁶ en caso de *infliximab*. Las posologías y dosis por ciclo (8 semanas) se extrajeron de las FT^{3,4,17}. Se aplicó una tasa de descuento anual del 3% a costes y resultados en salud¹⁸.

Se calcularon los costes totales y los años de vida ajustados por calidad generados (AVAC) para cada alternativa terapéutica. Finalmente, la eficiencia comparativa se estimó calculando el ratio de coste-efectividad incremental (RCEI), a partir de las diferencias en ganancias de AVAC y de costes, según la fórmula:

$$RCEI = \frac{\text{Coste}_{\text{tofa}} - \text{Coste}_{\text{vedo}}}{\text{Efectividad}_{\text{tofa}} - \text{Efectividad}_{\text{vedo}}}$$

Se analizó la incertidumbre del modelo con análisis de sensibilidad probabilísticos (ASP), considerando un umbral de disponibilidad a pagar de 25.000 €/AVAC²⁰.

Tabla 3: Costes considerados en el modelo (parte 2)

Terapia	Características	Costes unitarios (€)	Coste por ciclo de inducción (€)	Coste por ciclo de mantenimiento (€)	
Coste del tratamiento ^{14,17}	Infliximab - BSM	402,21	4.339,64	1.446,55	
	Tofacitinib	56 cápsulas 5mg	762,20	3.048,80	1.524,40
		56 cápsulas 10mg	1.524,40		
Costes de administración ¹³	Infliximab - BSM	-	787,86	262,62	
	Vedolizumab	-	481,47	160,49	

BSM: biosimilar; IV: intravenoso

IV. RESULTADOS

En la población *Bio-naïve* a biológicos *tofacitinib* resulta **dominante** frente a *vedolizumab* (tabla 4). Mientras que la ganancia en AVAC es similar entre ambas alternativas, el tratamiento con *tofacitinib* genera un ahorro por paciente de 23.815,58€ frente a *vedolizumab*. Además, reduce costes en todas las partidas evaluadas (adquisición, administración, estados de salud y AAs).

El ASP reflejó que *tofacitinib* tiene una probabilidad de ser coste-efectivo del 82,5% frente a *vedolizumab*.

Tabla 4: Resultados población Bio-naïve

Comparación:	POBLACIÓN BIO-NAÏVE		
	Tofacitinib	Vedolizumab	Incremental
Coste adquisición	35.635,81€	57.250,42€	-21.614,61€
Coste administración	3.374,21€	5.312,54€	-1.938,33€
Costes asociados al estado de salud	141.323,18€	141.328,32€	-5,14€
Costes de AA	1.251,26€	1.508,76€	-257,49€
Costes totales	181.584,46€	205.400,03€	-23.815,58€
AVAC	11,9439	11,9437	0,00014
RCEI	DOMINANTE (menos costosa, más efectiva)		

AA: acontecimientos adversos; AVAC: años de vida ajustados por calidad de vida; RCEI: ratio coste-efectividad incremental.

Desde la perspectiva del SNS español, el tratamiento con *tofacitinib* resulta una alternativa **dominante** (menos costosa y más efectiva), en comparación a *vedolizumab* para el tratamiento de la CU activa de moderada a grave, tras fallo o intolerancia a terapia convencional o a terapia biológica.

V. CONCLUSIONES

Desde la perspectiva del SNS español, el tratamiento con *tofacitinib* resulta una alternativa **dominante** (menos costosa y más efectiva), en comparación a *vedolizumab* para el tratamiento de la CU activa de moderada a grave, tras fallo o intolerancia a terapia convencional o a terapia biológica.

En población *Bio-experienced*, *tofacitinib* resulta una opción **dominante** frente a *vedolizumab* (tabla 5). El tratamiento con *tofacitinib* genera un incremento de 0,042 AVAC y un ahorro de 11.437,56€ por pacientes frente *vedolizumab*. Además, genera ahorros en todas las partidas evaluadas (adquisición, administración, estados de salud y AA).

EL ASP reflejó que *tofacitinib* tiene una probabilidad de ser coste-efectivo del 90,6% frente a *vedolizumab*.

Tabla 5: Resultados población Bio-experienced

Comparación:	POBLACIÓN BIO-EXP		
	Tofacitinib	Vedolizumab	Incremental
Coste adquisición	8.351,09€	18.123,27€	-9.772,18€
Coste Administración	0,00€	907,22€	-907,22€
Costes asociados al estado de salud	152.294,67€	152.796,87€	-502,20€
Costes de AA	261,92€	517,87€	-255,95€
Costes totales	160.907,67€	172.345,23€	-11.437,56€
AVAC	11,06	11,02	0,042
RCEI	DOMINANTE		

AA: acontecimientos adversos; AVAC: años de vida ajustados por calidad de vida; RCEI: ratio coste-efectividad incremental.

REFERENCIAS

- Ungaro R et al., *Lancet* 2017; 389(10080):1756-70.
- Kawalec P. *Arch Med Sci*. 2016; 12(2):295-302.
- Xeljanz® SmPC. www.ema.europa.eu/ema/
- Entyvio® SmPC. www.ema.europa.eu/ema/
- Sandborn WJ et al., *N Engl J Med*. 2017; 376(18):1723-36.
- Statistics National Institute. www.ine.es
- Chaparro M et al., *ECCO 2019 - Poster P790 epidemiology*. www.ecco-ibd.eu/
- Rubin DT et al., *UEGW 2018 - Poster P0362*.
- Woehl A et al., *Gut*. 2008; 57(Suppl.1):A153.
- Arseneau KO et al., *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4(9):1135-42.
- Peyrin-Biroulet L et al., *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 44(8):807-16.
- Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Instituto de Información Sanitaria, 2018. CIE9M-CMBD 2015. <http://pestatistico.inteligenciadegestion.msssi.es/>
- eSalud. Oblikue consulting. www.oblikue.com
- BOT Plus. www.portalafarma.com
- Real Decreto-Ley 8/2010, 20 de Mayo. www.boe.es
- Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio. Orden SCB/1244/2019. www.boe.es
- AEMPS. www.cima.aemps.es
- López-Bastida J et al., *Eur J Health Econ*. 2010; 11(5):513-20.
- Taxonera C et al., *Gut* 2009; 58(Suppl II):A177.
- Vallejo-Torres L et al., *Heal Econ (United Kingdom)*. 2018;27(4):746-61.

Este análisis fue financiado por Pfizer SLU España. CP, SG, ALIA y AC son empleados de Pfizer. FAN y MAC son empleados de PORIB y recibieron financiación de Pfizer SLU para la elaboración del análisis.