

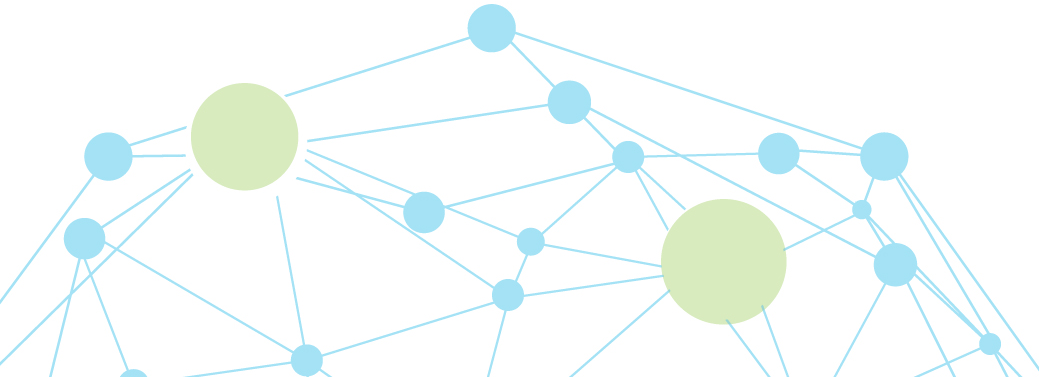
Costo Efectividad y Análisis de impacto presupuestal de Cladribine
para el tratamiento de pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente con
alta actividad de la enfermedad
desde la perspectiva del sistema de salud público chileno

Dr. Manuel Espinoza S., MD MSc PhD

Profesor Asociado - Departamento de Salud Pública &
Jefe Unidad de Evaluación de Tecnologías en Salud (ETESA-UC)
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile

Declaración de Conflictos de Interés

- El presente estudio fue financiado por el laboratorio Merck, encargado a la Universidad Católica bajo estrictas cláusulas de independencia.
- Los investigadores declaran haber realizado este estudio en el marco de sus condiciones salariales con la universidad y en ningún caso haber recibido incentivos adicionales específicos por este estudio.





ISPOR

Central America and
the Caribbean Chapter

Problema de Salud



- Enfermedad crónica desmielinizante
- Diagnóstico en menores de 40 años, afectando 3 veces a más a mujeres que hombres
- Prevalencia estimada en torno a 11,7 por 100.000 hábs.
- 85-90% debuta con tipo Remitente Recurrente
- Grupo de alta actividad
 - 2 o más recurrencias en el último año, independiente si reciben terapia
 - 1 recurrencia en el último año más 1 lesión en T1 Gd+ ó 9 lesiones en T2, mientras reciben terapia modificadora de la enfermedad



Nueva terapia: Cladribine

- **Administración**
 - 2 semanas primer año + 2 semanas segundo año
- **Eficacia evaluada en ensayo CLARITY**
 - Cladribine versus Placebo demuestra eficacia en 24 meses en:
 - Tasa anualizada de recaídas
 - Proporción de pacientes libres de recaída
 - Progresión de discapacidad
 - Mayor efecto en subgrupo de alta actividad
- **Eficacia re-evaluada en CLARITY Extention**
 - Reevalúa eficacia en los siguientes 24 meses (años 3 y 4)
 - Sin diferencias significativas entre Cladribine y placebo

- **Comparadores Relevantes en Chile**
 - Natalizumab
 - Ocrelizumab
 - Alemtuzumab



ISPOR

Central America and
the Caribbean Chapter

Objetivos



- Estimar la costo-efectividad de Cladribine comparado con natalizumab, ocrelizumab y alemtuzumab para el tratamiento de pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente con alta actividad de la enfermedad, desde la perspectiva del sistema de salud público chileno.
- Caracterizar y describir la incertidumbre decisional mediante análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico.
- Caracterizar el impacto presupuestal de la adopción de Cladribine comparada con la cobertura que ofrece actualmente el sistema de salud público chileno, expresada en términos absolutos y relativos al fondo de la Ley de medicamentos de alto costo (Ley Ricarte Soto).



ISPOR

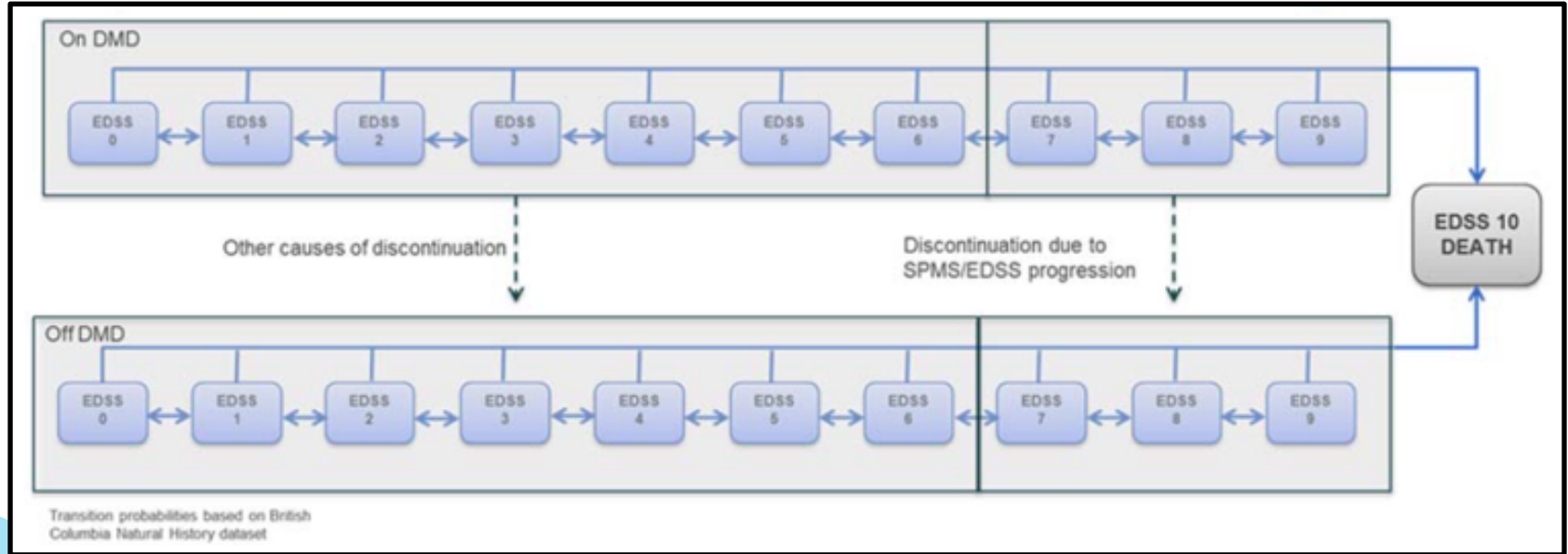
Central America and
the Caribbean Chapter

Caso basal



- Población elegible: Esclerosis múltiple – subgrupo de alta actividad
- Tiempo horizonte: 45 años (acordado en base a recomendación del MINSAL)
- Moneda: Pesos chilenos
- Tasa de Descuento: 3% anual para costos y resultados en salud
- Perspectiva: Pagador público (FONASA - Asegurador público en Chile y administrador de la Ley de medicamento de alto costo, Ley Ricarte Soto)
- Modelo decisión:
 - Modelo de Markov, 11 estados de salud según clasificación EDSS
 - Ciclos anuales

Modelo de decisión





ISPOR

Central America and
the Caribbean Chapter

Comparadores

Precios y costos esperados anuales



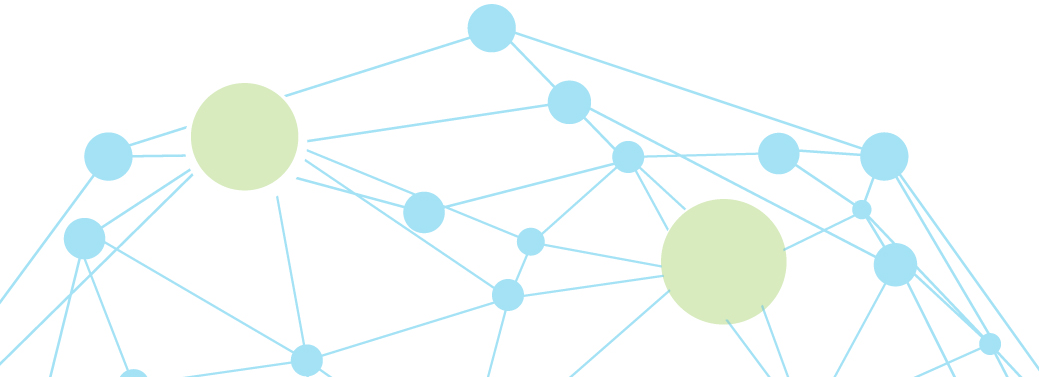
Tratamiento	Precio Unitario CLP (USD)	Costo esperado por año de tratamiento CLP (USD)
Cladribine	1,698,060 (2,545)	20,999,441 (31,483)
Alemtuzumab	5,500,000 (8,245)	27,500,000 (41,229)
Natalizumab	1,546,845 (2,319)	20,108,985 (30,148)
Ocrelizumab	3,607,000 (5,407)	23,700,000 (35,532)

*Precios 2018

**Natalizumab se asume como comparador basal pues es la única alternativa actualmente disponible en el arsenal terapéutico Chileno para estos pacientes

Supuestos caso basal: Peso pacientes

- Peso promedio ponderado por sexo: 70.67 kgs (ENS 2010)
- Dosis asociada a peso: 12.36 tabletas





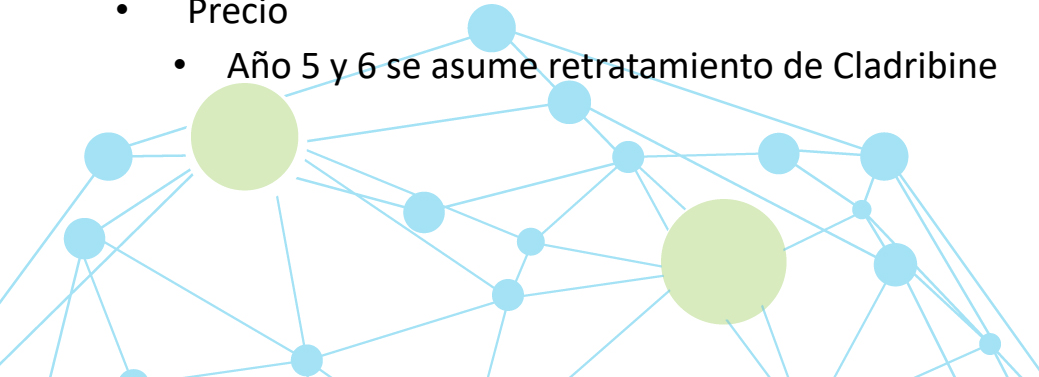
ISPOR

Central America and
the Caribbean Chapter

Supuestos caso basal



- **Efectividad comparativa**
 - Modelada por los primeros 10 años, luego se asumen efectos similares al comparador basal para todas las alternativas. También se asumió igual precio para todos los comparadores, correspondiente al precio promedio de las alternativas.
- **Efecto Waning**
 - Se asume 75% al año 3 y 4, y luego 50%
- **Precio**
 - Año 5 y 6 se asume retratamiento de Cladribine



Caso basal

- Costos incluidos:
 - Precios de medicamentos
 - Administración de la droga
 - Tratamiento y seguimiento de la enfermedad
 - Monitoreo
 - Eventos Adversos
 - Recaídas



ISPOR

Central America and
the Caribbean Chapter

Efecto tratamiento



Comparador	Progresión de Discapacidad (HR vs Cladribine)	Intervalo de Credibilidad 95%	Recurrencia aguda (RR vs Cladribine)	Intervalo de Credibilidad 95%
Placebo	0.18	0.08-0.42	0.35	0.24 – 0.51
Alemtuzumab	0.5	0.16 – 1.59	0.99	0.59 – 1.66
Natalizumab	0.51	0.24 – 1.13	1.14	0.70 – 1.84
Ocrelizumab	1	Idem Cladribine vs placebo	1	Idem Cladribine vs placebo

Supuesto: Ocrelizumab presenta igual efectividad que Cladribine (supuesto conservador que debiera ser re-evaluado)



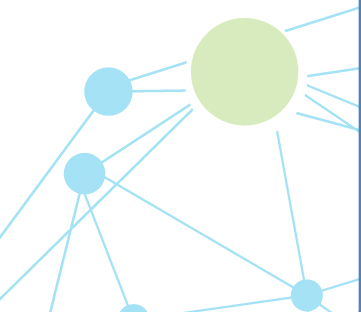
ISPOR

Central America and
the Caribbean Chapter

Calidad de vida relacionada a la salud



ITEM	Estimador	Error estándar	Distribución
SCORE EDSS			
• EDSS 0	0,906	0,026	Log normal
• EDSS 1	0,845	0,046	Log normal
• EDSS 2	0,804	0,012	Log normal
• EDSS 3	0,701	0,012	Log normal
• EDSS 4	0,655	0,013	Log normal
• EDSS 5	0,565	0,026	Log normal
• EDSS 6	0,496	0,012	Log normal
• EDSS 7	0,392	0,032	Log normal
• EDSS 8	0,025	0,038	Log normal
• EDSS 9	-0,195	0,087	Log normal
Eventos Adversos			
• Reacción en el sitio de la infusión o Inyección	-0,011	0,002	Normal
• Leucoencefalopatía multifocal progresiva	-0,2	0,04	Normal
• Infección Severa	-0,19	0,038	Normal
• Edema macular	-0,04	0,008	Normal
• Gastrointestinal	-0,24	0,048	Normal
• Hipersensibilidad	-1,00	0,20	Normal
• Evento autoinmune relacionado a tiroides	-0,11	0,022	Normal
• Síntomas similares a influenza	-0,21	0,042	Normal
• Diagnóstico oncológico	-0,116	0,023	Normal
• Púrpura trombocitopenico inmune	-0,09	0,18	Normal





ISPOR

Central America and
the Caribbean Chapter

Costos relacionados a la enfermedad



Costo de la recaída			
• Evento hospitalización sin hospitalización	\$375.997	\$37.599	Gamma
• Evento hospitalización con hospitalización	\$838.536	\$83.854	Gamma
Monitoreo de la droga			
• Perfil bioquímico	\$6.729	N/A	Estimación puntual
• Hemograma	\$5.063	N/A	Estimación puntual
• Test VPH	\$53.947	N/A	Estimación puntual
• RNM (para detectar LMP)	\$65.068	N/A	Estimación puntual
• Visita neurólogo	\$9.550	N/A	Estimación puntual
• Visita oftalmólogo	\$9.550	N/A	Estimación puntual
• Test de función tiroidea	\$9.587	N/A	Estimación puntual
• Test tuberculina	\$4.874	N/A	Estimación puntual
• Orina completa	\$1.537	N/A	Estimación puntual
• Test virus JC	\$66.123	N/A	Estimación puntual

Costos por eventos adversos			
• LMP*	\$560.796	N/A	Gamma
• Infección Severa	\$665.711	N/A	Gamma
• Gastrointestinal	\$71.045	N/A	Gamma
• EAIT**	\$50.133	N/A	Gamma
• Síntomas influenza	\$16.114	N/A	Gamma
• Tumores malignos	\$3.586.967	N/A	Gamma
• Púrpura trombocitopénico inmune	\$749.446	N/A	Gamma

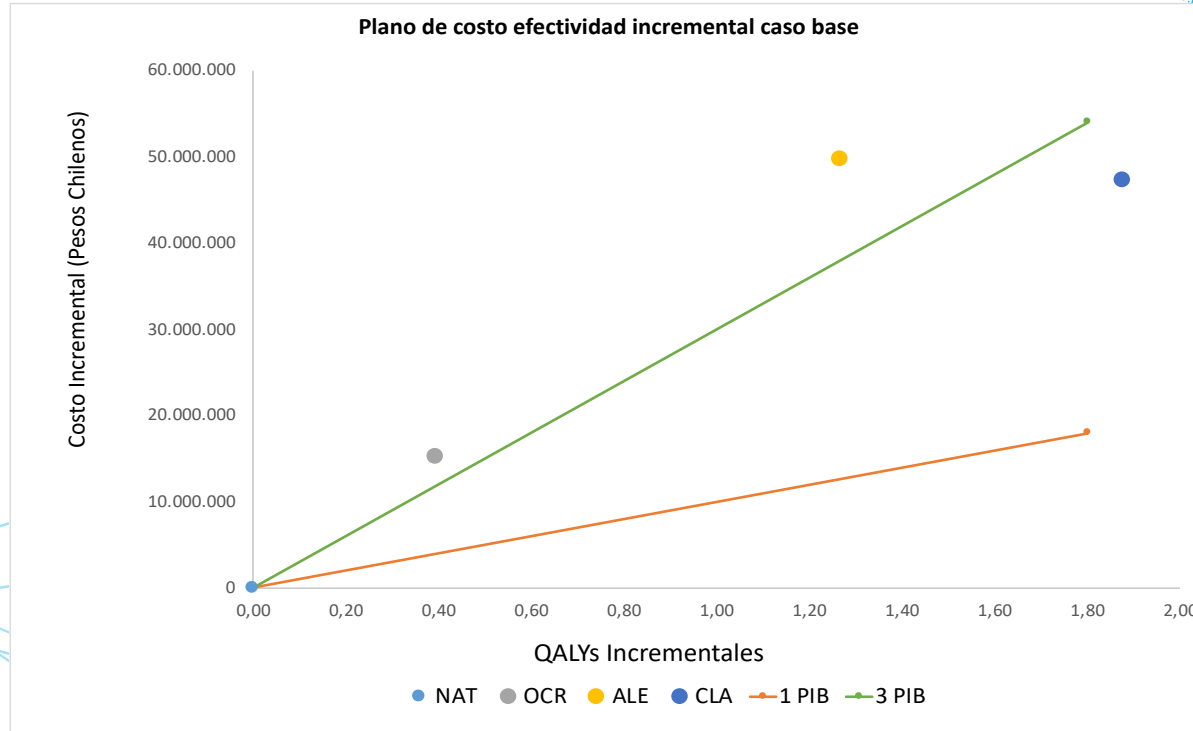
Estados de Salud	
• EDSS 0	\$268.475
• EDSS 1	\$268.475
• EDSS 2	\$268.475
• EDSS 3	\$268.475
• EDSS 4	\$268.475
• EDSS 5	\$268.475
• EDSS 6	\$657.833
• EDSS 7	\$657.833
• EDSS 8	\$657.833
• EDSS 9	\$657.833

Resultados Costo Efectividad – Caso Base

Alternativa	Costo esperado (Pesos Chilenos)	QALY esperado	ICER	ICER (comparado con Natalizumab)
Natalizumab	\$ 146,046,077 (218,959)	9.519		
Ocrelizumab	\$ 161,266,018 (241,778)	9.912	\$ 38,727,585* (58,062)	\$36,660,469 (58,062)
Cladribine	\$ 193,396,259 (289,949)	11.394	\$ 21,680,325 (32,504)	\$ 25,253,430 (37,861)
Alemtuzumab	\$ 195,850,887 (293,629)	10.786	-\$ 4,037,217** (-6,052)	\$ 39,309,242 (58,934)



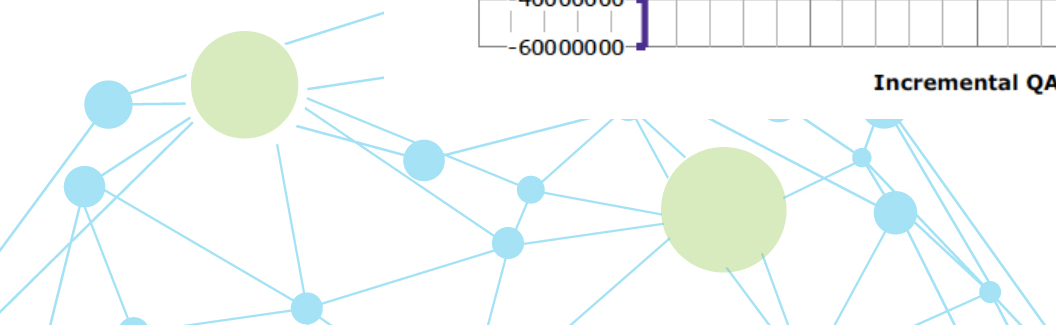
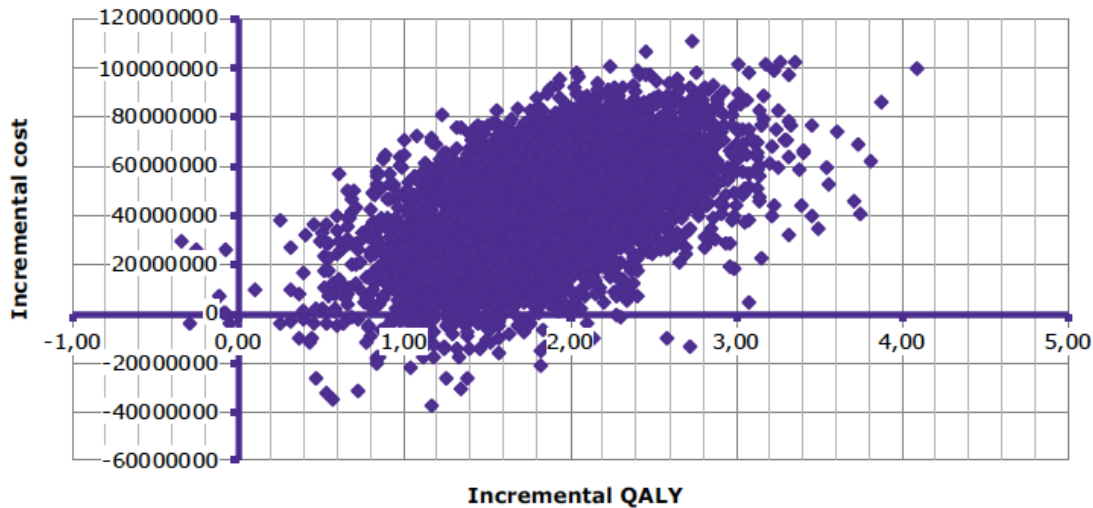
Plano de Costo Efectividad



Análisis de Escenario: Sin re-tratamiento con Cladribine

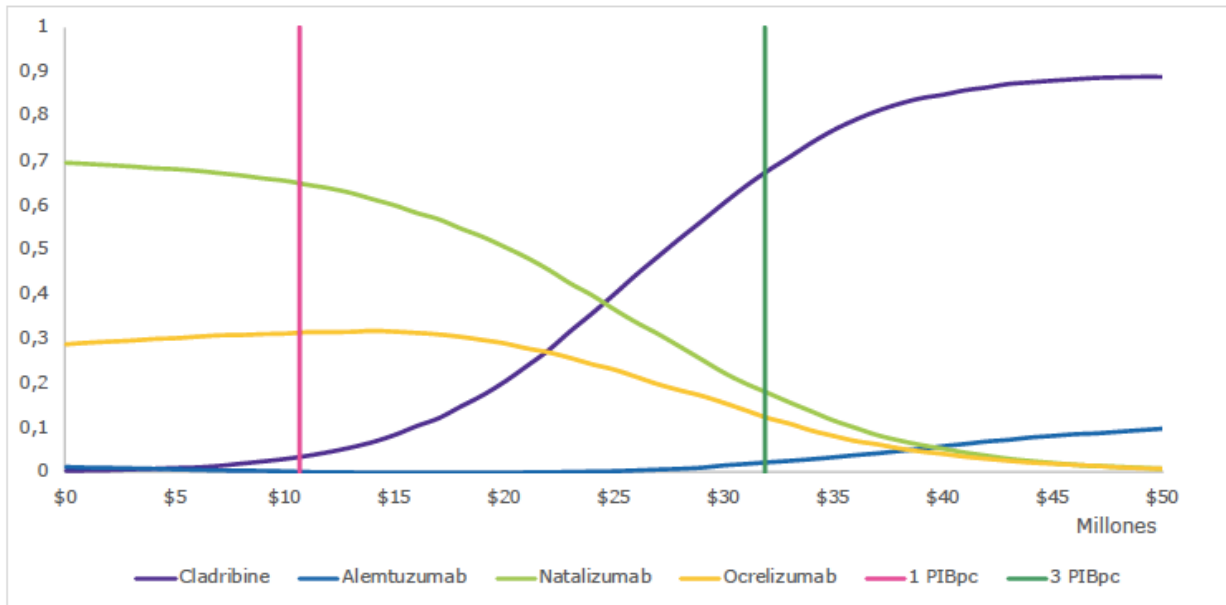
Alternativa	Costo esperado (Pesos Chilenos)	QALY esperado	ICER
Natalizumab	\$146.046.077 (218,959)	9,52	
Cladribine	\$153.400.929 (229,986)	11,39	\$3.922.588 (5,880)
Ocrelizumab	\$161.266.018 (241,778)	9,91	Cladribina domina
Alemtuzumab	\$195.850.887 (293,629)	10,73	Cladribina domina

Plano de Costo Efectividad: Incertidumbre de segundo orden





Curvas de Aceptabilidad de Costo-Efectividad



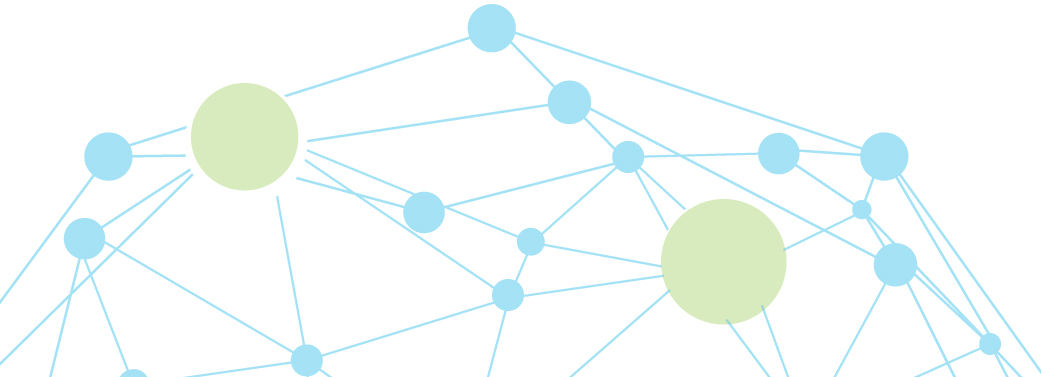


ISPOR

Central America and
the Caribbean Chapter



Análisis de Impacto Presupuestal

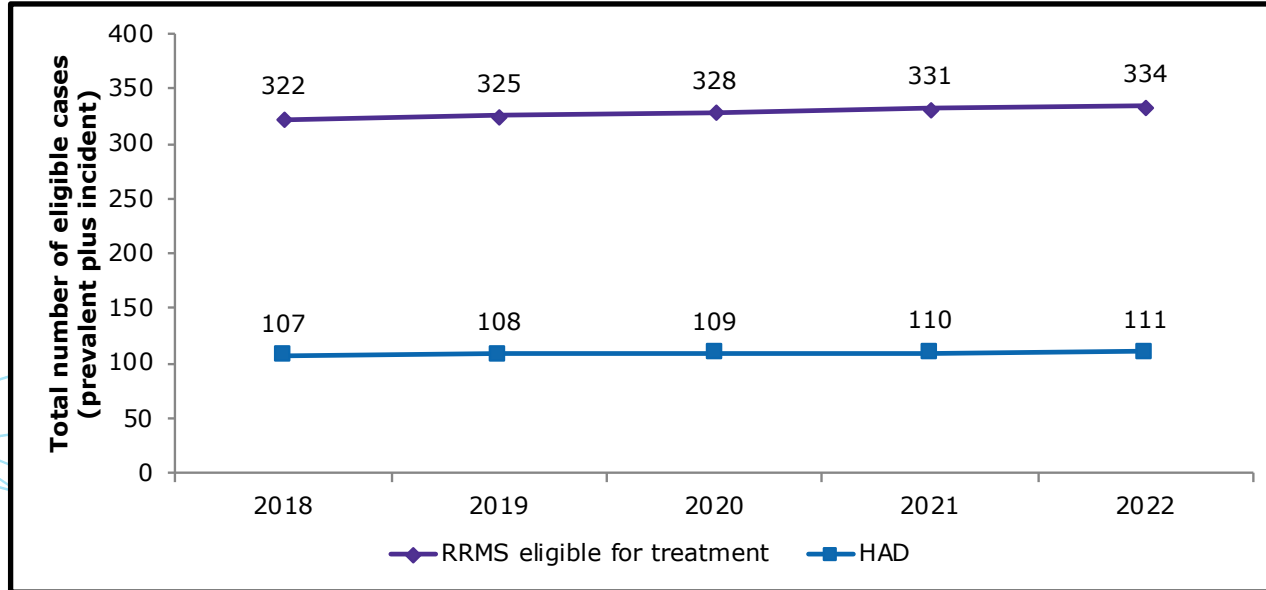


Parámetros Epidemiológicos

Parámetro	Valor	Fuente
Población Año 0 (2017)	18.373.917	Proyección Población 2002-2020 INE
Población > 18 años (2017)	13.939.661	Proyección Población 2002-2020 INE
Tasa de crecimiento población	1,05%	Proyección Población 2002-2020 INE
Prevalencia EM Año 0		
Prevalencia	0.0117%	Ojeda et al 2013
Incidencia EM		
Incidencia	0.0009%	Díaz et al 2012
Proporciones para ajustes de Incidencia y Prevalencia		
% EMRR prevalentes	42,00%	Registro SWIMS
% EMRR incidentes	77,00%	Jick et al
% Pacientes elegibles a tratamiento	32,00%	Zajicek et al 2010
% EMRR-HAD	33,20%	CLARITY study

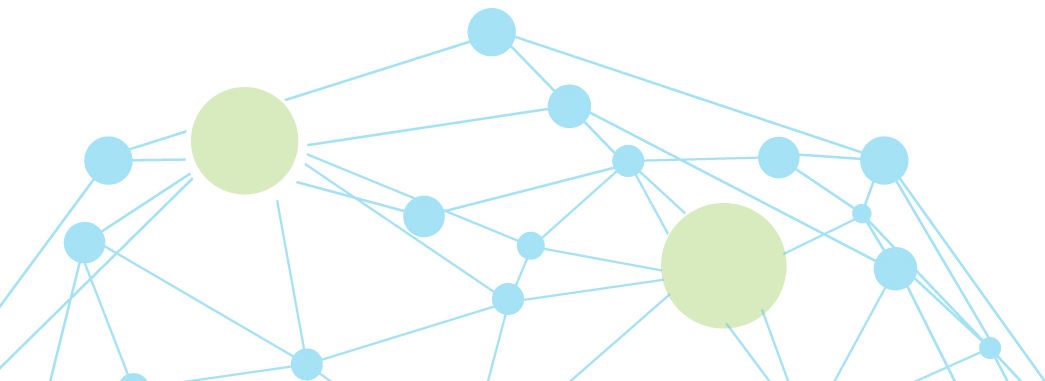
Población elegible

- Pacientes con alta actividad: Rango esperado entre 107 y 111 casos por año (Incluye incidencia y prevalencia).



Escenario base y escenario de análisis

Escenario	Natalizumab	Cladribina	Ocrelizumab	Alemtuzumab
Actual	100%	-	-	-
Base	50%	50%	-	-
Análisis 1	50%	25%	25%	-



Costos esperados por año

	Escenario Actual Natalizumab (MS: 100%)	Escenario comparador			Impacto Presupuestario
		Natalizumab (MS: 50%)	Cladribina (MS: 50%)	Nat + Clad (MS: 100%)	
Año 1 (2018)	\$2,333,037,842	\$1,166,518,921	\$1,133,592,780	\$2,300,111,701	-\$32,926,141
Año 2 (2019)	\$2,354,960,746	\$1,177,480,373	\$1,271,514,763	\$2,448,995,136	\$94,034,390
Año 3 (2020)	\$2,376,356,232	\$1,188,178,116	\$283,695,070	\$1,471,873,186	-\$904,483,047
Año 4 (2021)	\$2,397,946,136	\$1,198,973,068	\$286,272,522	\$1,485,245,590	-\$912,700,546
Año 5 (2022)	\$2,419,732,092	\$1,209,866,046	\$1,422,466,167	\$2,632,332,213	\$212,600,121
Acumulado	\$11,882,033,049	\$5,941,016,525	\$4,397,541,301	\$10,338,557,826	-\$1,543,475,223

MS: Market Share, Nat: Natalizumab, Clad: Cladribina

La diferencia negativa al primer año entre 100% Natalizumab y Natalizumab/Cladribine (50/50), se debe a los mayores costos de administración y monitoreo requeridos para Natalizumab.

La diferencia negativa en los años 3 y 4 se debe a que los pacientes con Cladribina no requieren tratamiento

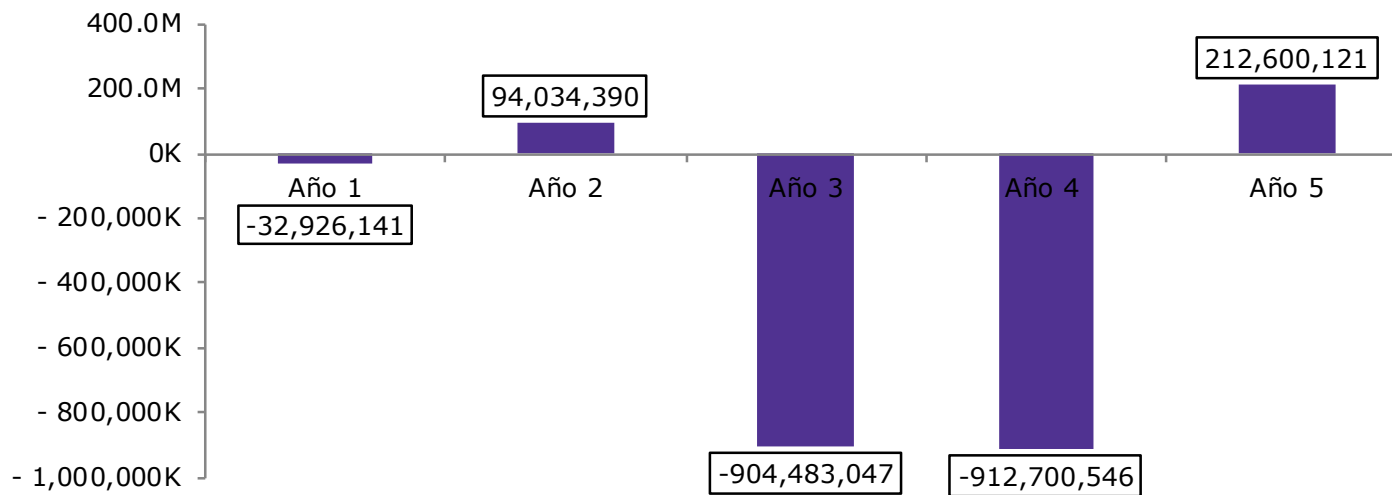
Acumulado 4 años

-\$1,756,075,344

(USD 2,632,796)

Estimación impacto presupuestal por año

Impacto Presupuestario Neto Anual





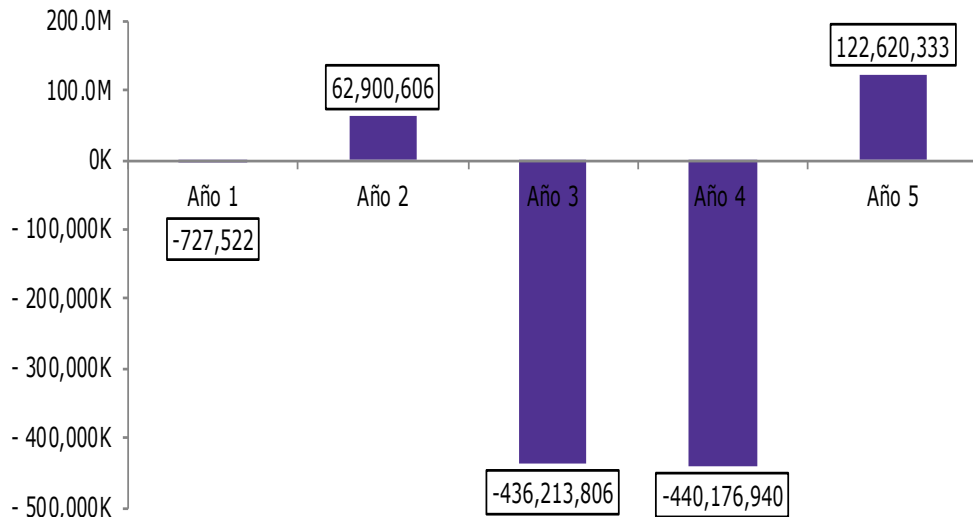
ISPOR

Central America and
the Caribbean Chapter

Escenario 1



Impacto presupuestario neto anual



Impacto Presupuestario Acumulado 4 años	Impacto Presupuestario Acumulado 5 años
-\$814,217,661	-\$441,986,649

(USD 1,220,716)

(USD 662,648)



ISPOR

Central America and
the Caribbean Chapter

Conclusiones



- Los resultados indican que Cladribine podría ser considerada una estrategia costo efectiva para el sistema de salud chileno si se considera un umbral referencial de 3 PIB, pero no sería costo-efectiva si se considera un umbral de 1 PIB per cápita
- Cladribine resulta más costo-efectiva que Ocrelizumab y que Alemtuzumab, comparado con Natalizumab.
- El caso basal modelado corresponde a un escenario conservador, con supuestos que en su mayoría afectan el desempeño de Cladribine. Por lo tanto, variaciones en estos supuestos producirían resultados que favorecerían más a Cladribine, aunque no afectan mayormente las conclusiones generales presentadas aquí.
- El impacto presupuestal muestra que la incorporación de Cladribine al esquema de cobertura de Chile se asocia con ahorros durante el primer año, y ahorros acumulados al cuatro y quinto año de tratamiento.