

EVALUACIÓN COSTO-UTILIDAD DEL USO DE ADALIMUMAB, ETANERCEPT E INFLIXIMAB PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS PSORIÁSICA.

IP-03-013-036



Noviembre 2013



La siguiente evaluación se elaboró a solicitud de la Dirección General de la Salud, con el fin de decidir la incorporación de adalimumab, etanercept e infliximab para el tratamiento de la artritis psoriásica al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

La información contenida en este documento tiene como principal objetivo apoyar la toma de decisión sobre el ingreso de estos medicamentos al FTM en el contexto del Sistema Nacional Integrado de Salud. Este informe no sustituye las decisiones clínicas consideradas en pacientes específicos, por lo que además no interviene en guías o pautas de práctica clínica.

Fecha de publicación: 30 de noviembre de 2013.

Expediente de solicitud de incorporación: 2097/2012.

Declaración de conflictos de interés. Los autores del informe no están vinculados con la comercialización, producción, financiamiento o utilización de las tecnologías evaluadas.

Cualquier comentario sobre el presente informe envíelo a des@msp.gub.uy

Autor:	Nicolás González Vacarezza	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
Autor:	Ana Deminco	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
Revisor clínico:	Graciela González	Directora del Instituto Nacional de Reumatología, Administración de Servicios de Salud del Estado. Director de la Cátedra de Dermatología Médico-Quirúrgica, Facultad de Medicina, Universidad de la República.
Revisor clínico:	Miguel Martínez Asuaga	
Equipo revisión económica:	Eduardo G. Bertoldi, Luciane N. Cruz, Steffan F. Stella, André Ferreira, Rodrigo Ribeiro, Carisi Anne Polanczyk.	Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde, Porto Alegre, Brasil.
Coordinación General:	Ana Pérez Galán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
Edición del documento:	Lucía M. Mussio	División Evaluación Sanitaria – Ministerio de Salud Pública.

Derechos de autor ©. Se permite realizar copias de este documento con fines no comerciales, siempre que no sea modificado. Es posible referirse o reproducir parte de este documento siempre sea correctamente citado. Otros posibles usos del presente informe deben ser solicitados por escrito a la División Evaluación Sanitaria.

¿Cómo citar este informe?

González-Vacarezza N, Deminco A, González G, Martínez M, Bertoldi EG, Cruz LN, Stella SF, Ferreira A, Ribeiro R, Polanczyk CA, Pérez Galán A. *Evaluación económica del uso de adalimumab, etanercept e infliximab para el tratamiento de la artritis psoriásica.* IP-03-013-050, octubre 2013. Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (gETS), División Evaluación Sanitaria, Dirección General de la Salud, Ministerio de Salud Pública, Uruguay.

CONTENIDO

CONTENIDO	3
RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	7
Descripción de las tecnologías evaluadas	8
OBJETIVOS	9
Objetivo general	9
METODOLOGÍA	9
Estrategia.....	9
Descripción del modelo	9
Población objetivo	12
Perspectiva del estudio	12
Intervenciones comparadas	12
Horizonte temporal	13
Tasa de descuento.....	13
Variables y resultados de eficacia	13
Medidas de efectividad	14
Determinación de los costos	15
Análisis de sensibilidad.....	15
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN y CONCLUSIONES	21
BIBLIOGRAFÍA	24
CONTENIDO	3
RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	8
Descripción de las tecnologías evaluadas	9
OBJETIVOS	10
Objetivo general	10
METODOLOGÍA	10
Estrategia.....	10

Descripción del modelo	10
Población objetivo	13
Perspectiva del estudio	13
Intervenciones comparadas	13
Horizonte temporal	14
Tasa de descuento	14
Variables y resultados de eficacia	14
Medidas de efectividad	15
Determinación de los costos	16
Análisis de sensibilidad	16
RESULTADOS.....	18
DISCUSIÓN y CONCLUSIONES.....	22
BIBLIOGRAFÍA.....	25

EVALUACIÓN COSTO-UTILIDAD DE ADALIMUMAB, ETANERCEPT E INFLIXIMAB PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS PSORIÁSICA.

RESUMEN

Introducción. La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria crónica de origen autoinmune, la cual presenta una afectación significativa de calidad de vida de los pacientes, principalmente cuando la actividad es de moderada a severa. El tratamiento de la artritis psoriásica en primera línea está constituido por analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en la menor dosis y tiempo posible, si bien la evidencia que sustenta su eficacia es limitada. El efecto se produce en la reducción de síntomas a nivel de las articulaciones, sin efecto sobre la lesiones en la piel. Si bien el inicio del tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FARMES) de síntesis no está totalmente claro, los pacientes con enfermedad activa a pesar del uso de AINEs y con mal pronóstico deberían iniciar tratamiento con éstos fármacos, siendo el metotrexato el de primera elección. Sin embargo, es importante notar que los FARMES parecen no ser eficaces para tratar la entesitis e implicancias axiales. Estos tratamientos son los que actualmente se encuentran incluidos en el Formulario Terapéutico de Medicamentos. Generalmente, cuando un paciente no muestra una respuesta al tratamiento con FARMES de síntesis durante 3-6 meses o presenta intolerancia, se recomienda iniciar tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF), como adalimumab, etanercept e infliximab.

Objetivos. Determinar la relación costo-utilidad de la inclusión de adalimumab, etanercept o infliximab en el Formulario Terapéutico de Medicamentos, para el tratamiento la artritis psoriásica en pacientes que no han respondido al tratamiento soporte.

Métodos. Fue realizada una evaluación costo-utilidad mediante un modelo de Markov, considerando que los pacientes cursan la enfermedad por estados de salud bien definidos y mutuamente excluyentes. El modelo asume una cohorte homogénea de pacientes, los cuales inician tratamiento con adalimumab, etanercept, infliximab o tratamiento de soporte. La evaluación fue realizada desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, por lo que fueron incluidos los costos directos para el sistema y años de vida ajustados por calidad como resultados en salud.

Resultados. En el caso base, etanercept resulta en una estrategia dominada dado que infliximab produce un mayor beneficio a un menor costo, lo que produce una relación incremental de costo y eficacia (RCEI) de \$U -3.149.049 (USD -144.121) respecto a infliximab. Adalimumab resulta en una

estrategia con dominancia extendida respecto al tratamiento soporte e infliximab, con un RCEI de \$U 1.643.998 (USD 75.240). Infliximab es la estrategia más efectiva con un RCEI de \$U 1.033.374 (USD 47.294) respecto al tratamiento soporte.

Fueron evaluados varios escenarios posibles y su impacto en el RCEI, siendo las variaciones en el costo de los medicamentos biológicos seguido de la variación de utilidades, los factores que más influyen en los resultados. El análisis de sensibilidad probabilístico mostró que los tres tratamientos biológicos presentan probabilidades casi nulas de ser costo efectivos, si se considera como límite deseable a pagar el valor de un producto interno bruto (PIB) per cápita. Si se incrementa el límite deseable a pagar a dos o tres veces el PIB per cápita, infliximab pasa a tener una probabilidad de ser costo efectivo de 16,2% y 92,7% respectivamente. Para un límite deseable a pagar de tres veces el PIB per cápita, adalimumab pasa a tener una probabilidad de 19,7% de ser costo efectivo. Sin embargo debe considerarse que para nuestro país este límite no ha sido definido, y que incluso otros países no consideran adecuados este tipo de criterios.

Discusión y conclusiones. Los resultados muestran que infliximab (REMICADE®) es la estrategia con menor relación de costo incremental por AVAC adicional, si bien los tres medicamentos presentan un valor de RCEI por encima de un PIB per cápita.

Sin embargo, la discusión de los resultados de la evaluación económica con expertos clínicos ha permitido contextualizar la utilización de estos tratamientos en la práctica clínica de nuestro país. Los expertos indican que si bien infliximab (REMICADE®) es la estrategia con menor RCEI, la administración intravenosa de este medicamento es una gran limitante en determinados contextos donde no hay disponible un hospital de día, o en sitios donde algunos pacientes puedan tener dificultades de asistir en forma regular a la administración del medicamento. Si bien el modelo considera un costo de administración de este medicamento, existen otras consideraciones prácticas que pueden limitar significativamente la adherencia o acceso al tratamiento de determinados pacientes. Por lo tanto, la inclusión de un medicamento de administración intravenosa sin otra alternativa seguramente genere una inequidad en el acceso al tratamiento. Adalimumab (HUMIRA®) es un medicamento de administración subcutánea que incluso pueden ser autoadministrado por el paciente, lo que confiere una ventaja en determinados contextos donde la administración intravenosa no es la mejor opción o no es posible.

Otro aspecto importante a considerar es el contexto general de la cobertura de medicamentos de alto costo en nuestro país. En patologías donde hasta el momento no hay cubierto ningún tratamiento de alto costo es esperable obtener resultados de RCEI altos, dado que el incremento del costo es

significativo respecto al tratamiento soporte o estándar. En cambio, para patologías en las cuales ya se cubre un medicamento de alto costo, la introducción de un nuevo medicamento de este tipo generaría un RCEI menor si se considera un incremento de años de vida ajustados por calidad (AVAC) similar. Esto además se ve principalmente influenciado en patologías donde ya se encuentran incluidas terapias que no son costo-efectivas.

Esto puede generar un sesgo en la inclusión de nuevos tratamiento de alto costo al FTM, dado que ante dos estrategias con similares AVACs incrementales, sería más probable incluir la que trata una patología donde ya existe un tratamiento de alto costo cubierto.

Los resultados de esta evaluación deben ser considerados en el contexto de las consideraciones hechas en este documento, para decidir la inclusión de estos medicamentos en el FTM.

INTRODUCCIÓN

La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria crónica de origen autoinmune, la cual presenta una afectación significativa de calidad de vida de los pacientes, principalmente cuando la actividad es de moderada a severa (1) (2). Si bien debe considerarse que existe un subdiagnóstico importante, aproximadamente un 3% de la población de Estados Unidos padece psoriasis en placa, de los cuales un 17% presentan actividad de la enfermedad moderada a severa (3). Dentro de estos pacientes, se estima que un 6-39% manifiestan además artritis psoriásica, porcentaje que varía según la población evaluada y el método utilizado (4) (5). Específicamente, un estudio poblacional europeo informó una prevalencia de 30% de artritis psoriásica en pacientes con psoriasis en placa (6). No existen estudios epidemiológicos en población uruguaya, por lo que si consideramos una prevalencia de 3% para psoriasis en placa y que de éstos pacientes un 30% podrían además tener artritis psoriásica, la población teórica con esta patología en nuestro país sería de aproximadamente 30.317 sujetos. Sin embargo, la falta de datos a nivel nacional hace que esta estimación pueda diferir significativamente de la realidad. Además, generalmente se ha informado para este tipo de patologías un subdiagnóstico importante.

Las repercusiones para los pacientes con artritis psoriásica tienen un amplio espectro, tanto a nivel dérmico como musculo esquelético las cuales repercuten en las actividades diarias del individuo, su vida laboral y social, generando una calidad de vida inferior a otras enfermedades crónicas comunes (7), pudiéndose producir en algunos casos deformidades y daño en las articulaciones (8). Incluso la percepción del paciente respecto a la afectación física y mental puede ser superior respecto a enfermedades como cáncer, artritis, hipertensión, enfermedades cardíacas, diabetes y depresión (9) (10).

El tratamiento de la artritis psoriásica en primera línea está constituido por analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en la menor dosis y tiempo posible, si bien la evidencia que sustenta su eficacia es limitada. El efecto se produce en la reducción de síntomas a nivel de las articulaciones, sin efecto sobre la lesiones en la piel (11). Si bien el inicio del tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs) de síntesis no está totalmente claro, los pacientes con enfermedad activa a pesar del uso de AINEs y con mal pronóstico deberían iniciar tratamiento con éstos fármacos, siendo el metotrexato el de primera elección. Otros FARMEs de síntesis que pueden ser utilizados son sulfasalazina, leflunomida y ciclosporina A. Con un nivel de evidencia más bajo, han sido publicados resultados de eficacia en implicancias en articulaciones para las sales de oro y azatioprina. Sin embargo, es importante notar que los FARMEs parecen no ser eficaces para tratar la entesitis e implicancias axiales. Además, ningún FARME de síntesis demostró eficacia en reducir el

daño estructural. Adicionalmente, la terapia concomitante con inyección de glucocorticoides en enfermedad localizada puede producir mejoras. Sin embargo, si bien el uso de corticoides sistémicos son una opción terapéutica, su uso prolongado puede resultar en eventos adversos de importancia y generar una exacerbación de las manifestaciones cutáneas (11). Generalmente, cuando un paciente no muestra una respuesta al tratamiento con FARMES de síntesis durante 3-6 meses o presenta intolerancia, se recomienda iniciar tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF), como adalimumab, etanercept e infliximab. Estos fármacos son fármacos producidos biotecnología, los cuales por distintos mecanismos comparten el mismo blanco de acción. Los anti-TNF han demostrado ser eficaces respecto a la afectación a nivel de piel y articulaciones, así como también para prevenir el daño evaluado mediante radiografía. Además, han demostrado mejorar la entesitis y la afección axial. Dado que hasta el momento no se han reportado ensayos clínicos controlados que comparen anti-TNFs entre ellos, no es posible conocer con buen nivel de evidencia la superioridad de uno respecto a otro (11).

En el Formulario Terapéutico de Medicamentos están incluidos los AINEs y FARMES de síntesis, no estando cubierto ninguno de los anti-TNFs. Esto deja una necesidad clínica insatisfecha, no habiendo fármacos que logren disminuir y prevenir el daño estructural, entesitis e implicancias axiales, lo cual genera una afectación significativa en el estado de salud y calidad de vida de los pacientes que padecen artritis psoriásica.

Dado lo anterior y que además la normativa establece que deben realizarse evaluaciones económicas para evaluar el ingreso de nuevos fármacos al FTM, principalmente cuando los medicamentos son de alto costo, se realizó una evaluación costo-utilidad del uso de adalimumab, etanercept e infliximab para el tratamiento de la artritis psoriásica, desde la perspectiva del Sistema Nacional Integrado de Salud.

Descripción de las tecnologías evaluadas

Adalimumab (HUMIRA®), etanercept (ENBREL®) e infliximab (REMICADE®) son fármacos producidos por biotecnología que si bien tienen distintos mecanismos de acción, son clasificados como antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α). Los tres medicamentos tienen autorizada la indicación de uso para artritis psoriásica, en pacientes que no han respondido al tratamiento estándar. HUMIRA® y ENBREL® son medicamentos de administración subcutánea, mientras que REMICADE® es de administración intravenosa.

Esta evaluación económica se realizó en respuesta a la solicitud del expediente N°2097/2012.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la relación costo-utilidad de la inclusión de adalimumab, etanercept o infliximab en el Formulario Terapéutico de Medicamentos, para el tratamiento la artritis psoriásica en pacientes que no han respondido al tratamiento soporte.

METODOLOGÍA

Estrategia

Se realizó una revisión de evaluaciones económicas que evaluaran el uso de de adalimumab, etanercept e infliximab para el tratamiento de la artritis psoriásica. En caso de identificar evaluaciones económicas de buena calidad, y de ser posible, las mismas son adaptadas o modificadas considerando el contexto nacional. En caso contrario, se procede a desarrollo completo de la evaluación. Para la búsqueda de evaluaciones económicas se utiliza las bases Centre for Reviews and Dissemination de The University of York¹, La Biblioteca Cochrane² y PubMed³.

Los modelos son revisados por expertos clínicos en el área, de forma que guarden concordancia con la práctica clínica en nuestro país. Sin embargo, debe considerarse que los modelos de evaluación económica indefectiblemente son una simplificación, y por tanto no tienen como objetivo representar todas las posibles variantes que suceden en la práctica clínica.

La búsqueda bibliográfica de evaluaciones económicas identificó una evaluación costo-utilidad realizada por Rodgers *et al* (12), la cual fue realizada desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud del Reino Unido. Este estudio determinó la costo-utilidad del uso de adalimumab, etanercept e infliximab en el tratamiento de la artritis psoriásica, en pacientes que no respondieron a al menos dos FARMes. Por lo tanto, se procedió a adaptar esta evaluación económica a los objetivos del presente estudio.

Descripción del modelo

El modelo para evaluar la costo-utilidad de las intervenciones fue desarrollado en el software TreeAge Pro 2011. Dado que la artritis psoriásica es una enfermedad crónica que evoluciona durante toda la

¹ <http://www.york.ac.uk/inst/crd/>

² <http://www.thecochranelibrary.com>

³ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

vida del paciente fue utilizado un modelo de Markov, considerando que los pacientes cursan la enfermedad por estados de salud bien definidos y mutuamente excluyentes, los cuales son evaluados cada tres meses. El modelo asume una cohorte homogénea de pacientes, los cuales inician tratamiento con adalimumab, etanercept, infliximab o tratamiento de soporte.

Respecto al abandono del tratamiento con medicamentos biológicos, el modelo considera la respuesta en articulaciones es evaluada trimestralmente por la escala PsARC (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*) como el criterio de decisión para continuar o discontinuar la terapia. Al inicio deben producirse dos evaluaciones negativas (no logra respuesta PsARC) correspondientes a 3 y 6 meses de terapia, para que se indique abandonar el tratamiento (11). Luego de los 6 meses se consideró que los pacientes respondedores presentan una tasa de abandono por cualquier causa para los tratamientos biológicos de 0,165 por año (12). Esta tasa de abandono fue estimada de cuatro estudios de registro de pacientes con artritis psoriásica, lo que representa de mejor forma la práctica clínica real (Tabla 1).

Todos los pacientes que dejan de recibir el medicamento biológico pasan a tratamiento soporte, no considerándose la posibilidad del uso secuencial de anti-TNFs.

Respecto a la mortalidad, ha sido reportado que la población de pacientes con artritis psoriásica moderada a severa presentan mayor probabilidad de morir respecto a la población general, pudiendo presentar una menor expectativa de vida. Por otro lado, el tratamiento con anti-TNFs no ha demostrado incrementar el tiempo de sobrevida y el tiempo de duración del tratamiento no supera los tres años para cada medicamento biológico. Por esto no se consideró necesario corregir la curva de mortalidad para la población de pacientes incluida en el estudio.

El modelo considera cinco estados de salud posibles, considerando una respuesta positiva o negativa en la escala PsARC, una respuesta por encima o por debajo de una reducción de 75% en la escala PASI (PASI_75) y muerte. Para un mejor cálculo de las utilidades fueron divididas las respuestas PASI en cuatro grupos, en intervalos de 0-49%, 50-74%, 75-89% y 90-100%, lo que produce finalmente 8 estados de salud posibles, más la muerte (Figura 1 en Anexo).

En la Tabla 1 se describen los principales parámetros epidemiológicos, de efectividad y costos incluidos en el modelo.

Tabla 1. Variables incluidas en el modelo para el caso base.

Variable	Media	Fuente
HAQ inicial	1,05	Rodgers <i>et al</i> (12)
PASI inicial	7,5	Rodgers <i>et al</i> (12)
Horizonte temporal (años)	40	Rodgers <i>et al</i> (12)
Tasa de descuento anual (%)	5,0	Directrices MERCOSUR
Intercepción función utilidad	0,897	Rodgers <i>et al</i> (12)
Cambio en utilidad por unidad de HAQ	-0,298	Rodgers <i>et al</i> (12)
Cambio en utilidad por unidad de HAQ en pacientes que no responden al tratamiento soporte.	0,0174	Rodgers <i>et al</i> (12)
Cambio en utilidad por unidad de PASI	-0,004	Rodgers <i>et al</i> (12)
Probabilidad PsARC(+) adalimumab	0,587	Rodgers <i>et al</i> (12)
Probabilidad PsARC(+) etanercept	0,713	Rodgers <i>et al</i> (12)
Probabilidad PsARC(+) infliximab	0,795	Rodgers <i>et al</i> (12)
Probabilidad PASI50(+) adalimumab	0,738	Rodgers <i>et al</i> (12)
Probabilidad PASI50 (+) etanercept	0,403	Rodgers <i>et al</i> (12)
Probabilidad PASI50 (+) infliximab	0,913	Rodgers <i>et al</i> (12)
Probabilidad PASI75 (+) adalimumab	0,477	Rodgers <i>et al</i> (12)
Probabilidad PASI75 (+) etanercept	0,177	Rodgers <i>et al</i> (12)
Probabilidad PASI75 (+) infliximab	0,769	Rodgers <i>et al</i> (12)
Probabilidad PASI90 (+) adalimumab	0,257	Rodgers <i>et al</i> (12)
Probabilidad PASI90 (+) etanercept	0,0737	Rodgers <i>et al</i> (12)
Probabilidad PASI90 (+) infliximab	0,557	Rodgers <i>et al</i> (12)
Probabilidad de abandono del tratamiento biológico	0,04125	Rodgers <i>et al</i> (12)

Variable	Media	Fuente
Mortalidad ambos sexos	Tabla	Instituto Nacional de Estadística
Costo trimestral por paciente PsARC(+) y PASI75(+) (\$U)	8.606	MSP (ver ítem Costos)
Costo trimestral por paciente PsARC(+) y PASI75(-)(\$U)	9.177	MSP (ver ítem Costos)
Costo trimestral por paciente PsARC(-) y PASI75(+)(\$U)	20.729	MSP (ver ítem Costos)
Costo trimestral por paciente PsARC(-) y PASI75(-)(\$U)	21.300	MSP (ver ítem Costos)
Costo trimestral adalimumab (\$U)	102.385	Fondo Nacional de Recursos
Costo trimestral etanercept (\$U)	135.000	Fondo Nacional de Recursos
Costo trimestral infliximab (\$U) ¹	85.313	Fondo Nacional de Recursos
Costo inicio tratamiento infliximab (\$U) ²	52.500	Fondo Nacional de Recursos
Costo administración intravenosa (\$U)	3.260	MSP (ver ítem Costos)

¹ Costo promedio por ciclo trimestral. ² Costo de inicio de tratamiento con infliximab. PASI: Psoriasis Area Severity Index; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria. PASI(+): supera el nivel de respuesta especificado. PsARC(+): logra respuesta medida por la escala PsARC.

Población objetivo

Pacientes con diagnóstico de artritis psoriásica sin restricción de edad ni comorbilidades, que no hayan respondido o sean intolerantes a al menos dos FARMES de síntesis.

Las características de la población incluida en el modelo fue la informada en los ensayos clínicos de los tres medicamentos, la cual no difiere significativamente de la población objetivo de esta evaluación.

En resumen, el modelo asume una población de 47-53 años de edad, 7 años de duración de la enfermedad, no respondedores a al menos dos FARMES con actividad moderada de la enfermedad.

Perspectiva del estudio

La evaluación costo-utilidad fue realizada desde la perspectiva del Sistema Nacional Integrado de Salud.

Intervenciones comparadas

En nuestro país se encuentra incluida en el FTM la primera línea de tratamiento, la cual consta de diferentes esquemas de farmacológicos que incluyen AINEs, FARMES siendo el de primera elección el metotrexato pero pudiendo ser utilizados otros como sulfasalazina, leflunomida y ciclosporina A, y

glucocorticoides orales e inyectables. Esto resulta que los diferentes pacientes, según la severidad de la enfermedad, respuesta o intolerancia al tratamiento, reciben diferentes combinaciones de las farmacoterapias antes mencionadas. Actualmente los pacientes que no responden a dichos tratamientos no disponen de otras alternativas incluidas en la cobertura, por lo que en la práctica clínica reciben principalmente cuidado paliativo sintomático el cual es considerado el comparador ideal para esta evaluación.

Por tanto, la evaluación costo-utilidad comparó cada anti-TNF adicionado al tratamiento estándar o en monoterapia respecto al tratamiento estándar o cuidado paliativo. Esto resultó en tres resultados de costo-utilidad incremental, uno por cada fármaco respecto a los tratamientos actualmente disponibles en el SNIS. Este análisis permite conocer cuál de los tres medicamentos es la estrategia más costo-efectiva estableciendo un orden de preferencia. Sin embargo no determina la costo-utilidad del uso secuencial de los mismos, es decir, que pacientes que no responden a un anti-TNF puedan ser tratados con otro. De todas formas, el resultado de esta evaluación permite decidir sobre un orden de preferencia del uso de estos medicamentos, lo que posibilitaría una posterior evaluación económica de la inclusión de dos o tres anti-TNF en una secuencia pre-establecida.

El modelo consideró que la administración de los tres anti-TNFs se realiza como indican las respectivas informaciones de prescripción de los productos.

Horizonte temporal

Los ensayos clínicos de los tres anti-TNFs incluyeron pacientes en el rango de edades de 43 a 50 años (13) (12), por lo que considerando una expectativa de vida en Uruguay de 76 años⁴ el horizonte temporal fue definido en 40 años para el caso base. Sin embargo, en la práctica clínica un paciente que en forma persistente no presenta respuesta a nivel de articulaciones deja de ser tratado con anti-TNF, por lo que el tiempo de permanencia en tratamiento es relativamente bajo. Por tanto, además fue incluido en el análisis de sensibilidad un horizonte temporal de 10 años.

Tasa de descuento

La tasa de descuento utilizada fue de 5% en el caso base, si bien en el análisis de sensibilidad incluyeron valores entre 0% y 10%. Los descuentos fueron aplicados a los costos y utilidades futuras.

Variables y resultados de eficacia

La respuesta en articulaciones periféricas fue considerada en el modelo mediante el la escala PsARC. Esta escala evalúa las articulaciones inflamadas y con dolor, actividad global de la enfermedad

⁴ Instituto Nacional de Estadística, dato para el año 2010 (<http://www.ine.gub.uy/>).

evaluada por el médico y evaluación global por el paciente (ambas en escala de 0 a 5). La respuesta es definida por una reducción mayor o igual a 30% en las articulaciones inflamadas y/o con dolor, y una reducción de un punto en la evaluación de la enfermedad por el paciente o por el médico. Una respuesta global se define como una mejora en dos de los cuatro ítems, uno de los cuales tiene que ser de articulaciones, sin empeorar en ninguno de los ítems (14).

La respuesta en piel fue incluida en el modelo mediante el *Psoriasis Area Severity Index* (PASI), el cual evalúa la severidad y superficie de las lesiones, siendo por ejemplo PASI50 una respuesta que implica una mejora del 50% (15).

El modelo consideró que las respuestas PsARC y PASI son dependientes para los pacientes tratados con medicamentos biológicos mediante un coeficiente de correlación (tabla 1), y no se encuentran relacionados para el caso del tratamiento de soporte. Por lo tanto fueron calculadas las probabilidades combinadas de las posibles respuestas PsARC – PASI para cada medicamento biológico en base a los valores informados en la tabla 1.

Se utilizó como resultado de beneficios en salud las utilidades calculadas a partir de los resultados de la escala *health assessment questionnaire* (HAQ) y la escala PASI (12). Las utilidades fueron calculadas en función de la ecuación que incluye HAQ y PASI informada en la tabla 1, donde fueron calculados los años de vida ajustados por calidad (AVACs) de cada estrategia evaluada. Para los pacientes que no respondieron al tratamiento soporte le fueron asignados valores de HAQ correspondientes la evolución natural de la enfermedad para esta población.

Medidas de efectividad

Las medidas de efectividad para adalimumab fueron determinadas mediante revisión sistemática de la evidencia clínica y posterior meta-análisis. A modo de resumen, se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados y aleatorizados y ensayos clínicos controlados, que evaluaran la eficacia y seguridad de adalimumab en monoterapia o en combinación con un FARME de síntesis, en comparación con placebo o FARME de síntesis. La población fue definida como pacientes con diagnóstico de artritis psoriásica sin restricción de edad ni comorbilidades, que no hayan respondido o sean intolerantes a al menos un FARME de síntesis. Los datos fueron analizados por intención de tratar y para las variables dicotómicas fueron calculados los correspondientes riesgos relativos (RR) con su respectivo intervalo de confianza de 95% (IC95%) mediante el método de Mantel-Haenszel. El análisis estadístico se realizó con el software RevMan 5.1.2, utilizando los criterios especificados en el Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Versión 5.1.0 (disponible en: www.cochrane-handbook.org).

Los resultados del meta-análisis de nuestro grupo resultó en iguales valores que los informados por Rodgers *et al* para adalimumab (12). Por tanto, la totalidad de las medidas de efectividad fueron tomadas de dicha evaluación. Análogamente, las utilidades fueron calculadas utilizando la fórmula especificada en la evaluación de Rodgers *et al* (12).

Determinación de los costos

Los costos fueron calculados para cada estado de salud, considerando únicamente los costos directos de atención. Para esto fue elaborada una lista de todos los posibles servicios e insumos (incluyendo los medicamentos no biológicos) que utiliza un paciente con artritis psoriásica. Luego, para cada estado de salud fueron seleccionados los servicios e insumos que consume cada tipo de paciente con la respectiva frecuencia de uso. Los costos de servicios asistenciales y de medicamentos de síntesis fueron obtenidos del Instituto Nacional de Reumatología y de la Unidad Centralizada de Adquisiciones del Ministerio de Economía y Finanzas (UCA). Si bien los datos de la UCA son precios a los cuales el Estado compra determinados servicios y productos, estos generalmente no difieren significativamente entre instituciones y respecto a los costos informados por el Instituto Nacional de Reumatología. De todas formas, en los análisis de sensibilidad fue evaluada la influencia de variaciones en estos costos respecto a los resultados de la evaluación económica. Los costos de los tres medicamentos biológicos fueron obtenidos de los precios de compra del Fondo Nacional de Recursos. Los costos o precios de más de un año de antigüedad fueron actualizados por el índice de precios al consumo (IPC) para el sector salud. Los precios obtenidos de la UCA se actualizaron mediante ajuste paramétrico, el cual contempla la variación del IPC y la cotización del dólar.

Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico para el cual fueron definidas las distribuciones de cada parámetro del modelo (Tabla 2). Estos parámetros fueron utilizados para correr 1.000 simulaciones de Monte Carlo, las cuales evaluaron el impacto en los resultados de la incertidumbre de los parámetros de costos, utilidades y probabilidades de transición.

Tabla 2. Distribución y parámetros utilizados para realizar en análisis de sensibilidad probabilístico.

Variable	Distribución	Parámetros
Probabilidad PsARC adalimumab	Beta	Alfa = 91 / Beta = 60
Probabilidad PsARC etanercept	Beta	Alfa = 99 / Beta = 32
Probabilidad PsARC infliximab	Beta	Alfa = 117 / Beta = 35
Probabilidad PsARC tratamiento soporte	Beta	Alfa = 110 / Beta = 338
Probabilidad PASI_50 adalimumab	Beta	Alfa = 52 / Beta = 17
Probabilidad PASI_50 etanercept	Beta	Alfa = 31 / Beta = 35
Probabilidad PASI_50 infliximab	Beta	Alfa = 121 / Beta = 1
Probabilidad PASI_50 tratamiento soporte	Beta	Alfa = 19 / Beta = 128
Probabilidad PASI_75 adalimumab	Beta	Alfa = 41 / Beta = 28
Probabilidad PASI_75 etanercept	Beta	Alfa = 15 / Beta = 51
Probabilidad PASI_75 infliximab	Beta	Alfa = 15 / Beta = 7
Probabilidad PASI_75 tratamiento soporte	Beta	Alfa = 6 / Beta = 241
Probabilidad PASI_90 adalimumab	Beta	Alfa = 29 / Beta = 40
Probabilidad PASI_90 etanercept	Beta	Alfa = 4 / Beta = 62
Probabilidad PASI_90 infliximab	Beta	Alfa = 33 / Beta = 89
Probabilidad PASI_90 tratamiento soporte	Beta	Alfa = 2 / Beta = 145
Probabilidad de abandono tratamiento biológico	Beta	EE: 0,031
Respuesta escala HAQ respondedores adalimumab	Gamma	EE: 0,062
Respuesta escala HAQ respondedores etanercept	Gamma	EE: 0,09
Respuesta escala HAQ respondedores infliximab	Gamma	EE: 0,069
Respuesta escala HAQ respondedores tratamiento soporte	Gamma	EE: 0,047
Respuesta escala HAQ no respondedores adalimumab	Gamma	EE: 0,066
Respuesta escala HAQ no respondedores etanercept	Gamma	EE: 0,10
Respuesta escala HAQ no respondedores infliximab	Gamma	EE: 0,07

Variable	Distribución	Parámetros
Costo trimestral adalimumab	Triangular	± 20%
Costo trimestral etanercept	Triangular	± 20%
Costo trimestral infliximab	Triangular	± 20%
Costo tratamiento soporte	Triangular	± 20%
Costo trimestral por paciente con PsARC(+) y PASI_75(+)	Triangular	± 20%
Costo trimestral por paciente con PsARC(+) y PASI_75(-)	Triangular	± 20%
Costo trimestral por paciente con PsARC(-) y PASI_75(+)	Triangular	± 20%
Costo trimestral por paciente con PsARC(-) y PASI_75(-)	Triangular	± 20%
Costo de administración infliximab	Triangular	± 20%
Costo de inicio de tratamiento infliximab	Triangular	± 20%

HAQ: reducción en Health Assessment Questionnaire; EE: error estándar; PASI: Psoriasis Area Severity Index; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria. PASI(+): supera el nivel de respuesta especificado. PsARC(+): logra respuesta medida por la escala PsARC.

RESULTADOS

La Tabla 3 muestra los costos y efectividad (en AVACs) acumulados a lo largo del horizonte temporal para cada estrategia en el tratamiento de la artritis psoriásica.

En el caso base, etanercept resulta en una estrategia dominada dado que infliximab produce un mayor beneficio a un menor costo y adalimumab resulta en un tratamiento con dominancia extendida respecto al tratamiento soporte e infliximab. Infliximab es la estrategia más costo efectiva con un RCEI respecto al tratamientos soporte de USD 47.294 (Tabla 3).

Tabla 3. Resultado de la evaluación costo-utilidad para el caso base.

Estrategia	Costo (\$U)	AVACs	RCEI (\$U)	RCEI (USD)	RCEI _{TS} (USD) ¹
Tratamiento soporte	1.479.157	5,072	0	0	0
Adalimumab	2.393.798	5,629	1.643.998	75.240	75.240
Infliximab	2.472.220	6,033	194.032	8.880	47.294
Etanercept	3.002.712	5,865	-3.149.049	-144.121	87.929

\$U: pesos uruguayos; AVACs: años de vida ajustados por calidad; RCEI: relación costo-utilidad incremental; USD: dólares de Estados Unidos con cotización de venta de \$U 21,85 por dólar. RCEI_{TS}: RCEI de cada tratamiento respecto al tratamiento soporte.

Adicionalmente fueron evaluados diferentes escenarios respecto a posibles asunciones que pueden ser consideradas en el modelo.

En el caso base, el modelo considera que los pacientes que no responden al tratamiento soporte tienen una evolución de la escala HAQ de acuerdo a la evolución natural de la enfermedad, mientras que los pacientes que responden al tratamiento tienen un decremento en este parámetro (Tabla 1). Sin embargo, la mejora medida por la escala HAQ en pacientes que reciben el tratamiento soporte puede deberse al contexto del ensayo clínico, y no tanto a la eficacia del tratamiento, dado que estos pacientes tienen como criterio de inclusión ser no respondedores. Por lo tanto, fue evaluado el escenario en el cual todos los pacientes tratados con tratamiento soporte tienen una evolución de la escala HAQ de acuerdo a la evolución natural de la enfermedad. En este escenario etanercept sigue siendo una estrategia dominada, y adalimumab continua presentando una dominancia extendida con un RCEI de USD 62.796. Infliximab sigue siendo la estrategia más efectiva con un RCEI de USD 41.073.

Fue explorado otro escenario posible, el cual asume un horizonte temporal de 10 años. Si bien este acortamiento del horizonte temporal reduce las utilidades y costos totales para las cuatro estrategias, los resultados de RCEI se mantienen prácticamente iguales a los obtenidos con un horizonte temporal de 40 años.

Se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico o simulación de Monte Carlo donde fue calculada para las tres estrategias la probabilidad de ser costo efectiva respecto al tratamiento soporte, considerando tres niveles aceptables a pagar de RCEI. Estos valores límites, denominado en inglés *willingness to pay*, es el valor que un país considera adecuado pagar por un AVAC adicional. El grupo CHOICE de la Organización Mundial de la Salud ha sugerido que una estrategia con un RCEI menor al

valor de un producto interno bruto (PIB) per cápita es altamente costo efectiva, entre uno y tres PIB per cápita puede ser considerada costo efectiva, y mayor a tres PIB per cápita sería no costo efectiva (http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/). Si bien estos límites fueron sugeridos haciendo referencia a *disability-adjusted life year*, en este caso fueron considerados válidos para AVACs incrementales. Respecto a este punto, es importante considerar que para nuestro país este límite no ha sido definido, y que incluso otros países no consideran adecuados este tipo de criterios.

Tabla 4. Probabilidad en porcentaje de ser una estrategia costo efectiva respecto al tratamiento soporte, considerando tres niveles de límite aceptable a pagar aproximados a 1, 2 y 3 veces el PIB per cápita de Uruguay.

Estrategia	LAP \$U 330.000 (%)	LAP \$U 660.000 (%)	LAP \$U 990.000 (%)
Adalimumab	0	0	19,7
Etanercept	0	0	0,92
Infliximab	0	16,2	92,7

LAP: límite aceptable a pagar.

El análisis de sensibilidad muestra que la distribución de los resultados para infliximab se encuentran mayormente ubicados dentro de los dos a tres veces el PIB per cápita, mientras que para adalimumab los resultados se encuentran mayormente por encima de los tres PIB per cápita (Tabla 4).

Otro parámetro que puede ser calculado es el beneficio monetario neto (en inglés *net monetary benefit*), el cual expresa en forma resumida, la diferencia entre el costo máximo que se está dispuesto a pagar por los AVACs adicionales que aporta una nueva estrategia respecto al costo incremental de aplicar dicha estrategia. La tabla 5 muestra los resultados del beneficio monetario neto para las tres estrategias considerando tres niveles de límites aceptables a pagar de uno, dos y tres veces el PIB per cápita por AVAC adicional. En todos los escenarios los tres anti-TNFs producen un beneficio monetario neto negativo.

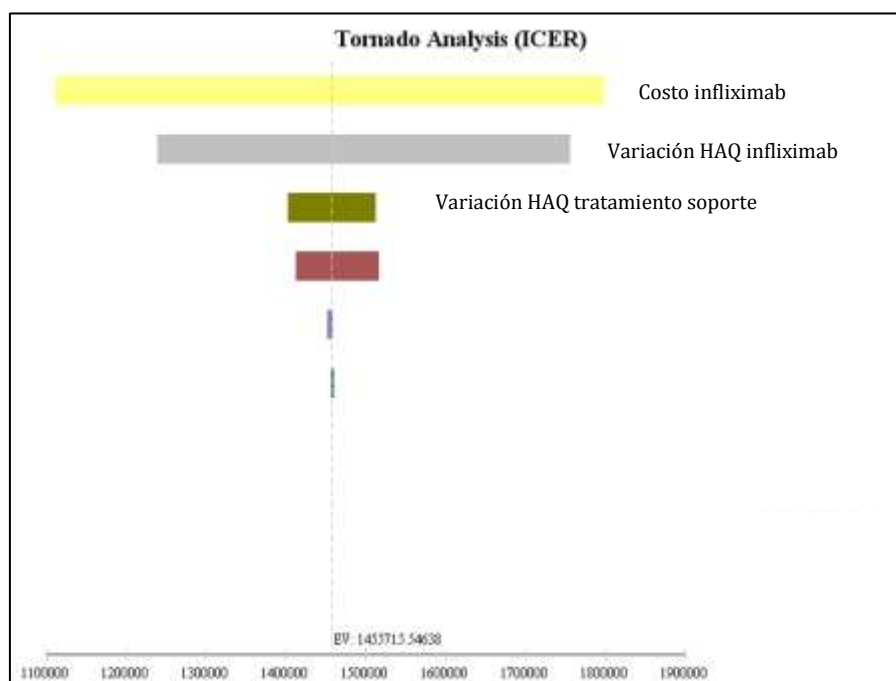
Tabla 5. Resultados de beneficio monetario neto para límites deseables a pagar de uno, dos y tres PIB per cápita.

	NMB 1	NMB 2	NMB 3
Adalimumab	-730.831	-547.021	-363.211
Infliximab	-675.933	-358.803	-41.673
Etanercept	-1.261.865	-1.000.175	-738.485

Fueron realizados para cada estrategia un diagrama de tornado, con el objetivo de evaluar el impacto de la variación de diferentes variables del modelo en el RCEI. Las variables incluidas en el análisis de sensibilidad fueron los costos de tratamiento, la tasa de descuento anual, la variación de la escala HAQ con la respuesta de los tratamientos y el horizonte temporal.

Para infliximab el costo del tratamiento fue el parámetro que más influencia el RCEI, seguido por la variación en la escala HAQ en los pacientes que responden al tratamiento con infliximab, y la variación de este mismo parámetro para los pacientes tratados con tratamiento soporte. Los mismos resultados fueron obtenidos para adalimumab y etanercept.

Figura 1. Resultados del diagrama de tornado para infliximab respecto al tratamiento soporte.



La variación del costo de infliximab, al igual que para los otros medicamentos, fue variada entre 80% y 120% del precio informado por los laboratorios. La reducción de la escala HAQ en pacientes que responden, fue modificada considerando los límites de los intervalos de confianza respectivos de cada estrategia.

DISCUSIÓN y CONCLUSIONES

Los resultados muestran que infliximab (REMICADE®) es la estrategia con menor relación de costo incremental por AVAC adicional, si bien los tres medicamentos presentan un valor de RCEI por encima de un PIB per cápita.

La discusión de los resultados de la evaluación económica con expertos clínicos ha permitido contextualizar la utilización de estos tratamientos en la práctica clínica de nuestro país. Los expertos indican que si bien infliximab (REMICADE®) es la estrategia con menor RCEI, la administración intravenosa de este medicamento es una gran limitante en determinados contextos donde no hay disponible un hospital de día, o en sitios donde algunos pacientes puedan tener dificultades de asistir en forma regular a la administración del medicamento. Si bien el modelo considera un costo de administración de este medicamento, existen otras consideraciones prácticas que pueden limitar significativamente la adherencia o acceso al tratamiento de determinados pacientes. Por lo tanto, la inclusión de un medicamento de administración intravenosa sin otra alternativa seguramente genere una inequidad en el acceso al tratamiento. Adalimumab (HUMIRA®) es un medicamento de administración subcutánea que incluso pueden ser autoadministrado por el paciente, lo que confiere una ventaja en determinados contextos donde la administración intravenosa no es la mejor opción o no es posible.

Otro aspecto importante a considerar, es que una parte de los pacientes que se tratan con fármacos biológicos pueden presentar una respuesta en piel significativa sin lograr una respuesta en articulaciones medida por la escala PsARC. Específicamente y considerando la relación que existe entre ambos tipos de respuesta, es posible considerar que aproximadamente un 6,5% y un 18,3% de los pacientes pueden presentar una reducción del 75% o del 50% en la escala PASI respectivamente, sin tener respuesta en articulaciones (valores obtenidos del modelo). Según lo define la guía de práctica clínica de la *European League Against Rheumatism* (11), la ausencia persistente de respuesta a nivel de articulaciones es un motivo para indicar el abandono del tratamiento biológico. En pacientes que presentan lesiones en piel de relevancia clínica, con el consecuente impacto negativo en su calidad de vida, la indicación de abandonar el tratamiento por no lograr una respuesta en articulación según la escala PsARC pero habiendo experimentado un nivel de respuesta relevante en piel puede representar un dilema ético. Incluso, esta situación puede no considerar la preferencia del paciente de mantener su tratamiento como consecuencia de la mejora de sus lesiones en piel. Este aspecto no impacta

significativamente en los resultados de la evaluación económica, sin embargo debería ser considerado al momento de definir los criterios de cobertura de un eventual tratamiento biológico.

El análisis de sensibilidad muestra que los tres medicamentos tienen probabilidades casi nulas de presentar valores RCEI por debajo un PIB per cápita de Uruguay. Este valor deseable a pagar ha sido generalmente considerado como una referencia a nivel internacional para definir una estrategia como altamente costo efectiva. En este sentido, el Reino Unido ha establecido como límite aceptable a pagar £ 20.000 a 30.000 por AVAC adicional (aproximadamente entre USD 30.000 y 45.000) (16), lo que se aproxima en promedio al valor de un PIB per cápita (USD 38.514 en 2012, <http://data.worldbank.org/>). Sin embargo, es necesario que cada país considere diferentes límites aceptables a pagar según sus mecanismos propios de inclusión de nuevas tecnologías, otras tecnologías ya incluidas en la cobertura, entre otros factores. Respecto a este punto, debe considerarse que para nuestro país este límite no ha sido definido, y que incluso otros países no consideran adecuados este tipo de criterios.

Por otro lado, el análisis de sensibilidad determinístico muestra la reducción del precio de los medicamentos biológicos puede ser la mejor estrategia para modificar los valores de RCEI a valores más favorables.

Relacionado a lo anterior, un aspecto importante a considerar es el contexto en el que se toma la decisión de incluir un nuevo medicamento a la cobertura. En patologías donde hasta el momento no hay cubierto ningún tratamiento de alto costo es esperable obtener resultados de RCEI altos, principalmente debido al incremento significativo del costo respecto al tratamiento soporte o estándar. En cambio, para patologías en las cuales ya se cubre un medicamento de alto costo, la introducción de un nuevo medicamento de este tipo generaría un RCEI menor con igual AVAC incrementales respecto a la situación anterior. Esto puede generar un sesgo en la inclusión de nuevos tratamientos de alto costo a la cobertura, dado que ante dos estrategias con similares AVACs incrementales, sería más probable incluir la que trata una patología donde ya existe un tratamiento de alto costo cubierto.

Otro punto a considerar es la perspectiva de la evaluación, la cual incluye únicamente los costos directos al Sistema de Salud y no las posibles reducciones en costos sociales que pueden generar estas estrategias, como costos en pérdida de productividad, seguro social, cuidados familiares, entre otros. Existe cierto consenso a nivel internacional sobre la necesidad de incluir la perspectiva social en las evaluaciones económicas (17), sin embargo existen algunas limitantes que hacen que no sea la

perspectiva más frecuentemente utilizada (18). Entre otras razones, la inclusión de los costos de productividad en los modelos económicos sigue siendo un punto de debate para el cual no existe consenso (19). Por esto, diferentes guías de evaluaciones económicas recomiendan por el momento utilizar la perspectiva de financiador únicamente o como caso base (20) (21) (22).

Los resultados de esta evaluación deben ser considerados en el contexto de las consideraciones hechas en este documento, para decidir la inclusión de estos medicamentos en el FTM.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T.** The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol.* 2001 Mar;137(3):280-4.
2. **Finlay AY, Coles EC.** The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *Br J Dermatol.* 1995 Feb;132(2):236-44.
3. **Kurd SK, Gelfand JM.** The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Feb;60(2):218-24.
4. **Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE.** The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol.* 2000 May;27(5):1247-50.
5. **Leonard DG, O'Duffy JD, Rogers RS.** Prospective analysis of psoriatic arthritis in patients hospitalized for psoriasis. *Mayo Clin Proc.* 1978 Aug;53(8):511-8.
6. **Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, van de Kerkhof PC, Chimenti S, Lotti T, et al.** European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUOPSO patient membership survey. *Br J Dermatol.* 2006 Oct;155(4):729-36.
7. **WJ., Taylor.** Impact of psoriatic arthritis on the patient: through the lens of the WHO International Classification of Functioning, Health, and Disability. *Curr Rheumatol Rep.* 2012 Aug;14(4):369-74.
8. **DD., Gladman.** Early psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012 May;38(2):373-86.
9. **Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM.** Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Sep;41(3 Pt 1):401-7.
10. **Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T.** Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004 Mar;9(2):136-9.
11. **Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al.** European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jan;71(1):4-12.
12. **Rodgers M, Epstein D, Bojke L, Yang H, Craig D, Fonseca T, et al.** Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2011 Feb;15(10):i-xxi, 1-329.
13. **(NICE), National Institute of Health and Clinical Excellence.** Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis. *NICE technology appraisal guidance 199.* August 2010.
14. **Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al.** Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.* 1996 Dec;39(12):2013-20.
15. **Langley RG, Ellis CN.** Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Oct;51(4):563-9.

16. **Devlin N, Parkin D.** Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ.* 2004 May;13(5):437-52.
17. **B., Jönsson.** Ten arguments for a societal perspective in the economic evaluation of medical innovations. *Eur J Health Econ.* 2009 Oct;10(4):357-9.
18. **Roy S, Madhavan SS.** Making a case for employing a societal perspective in the evaluation of Medicaid prescription drug interventions. *Pharmacoeconomics.* 2008;26(4):281-96.
19. **Krol M, Brouwer W, Rutten F.** Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics.* 2013 Jul;31(7):537-49.
20. **Health, Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in and 2006.** Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada [3rd Edition]. *Disponible en:* <http://www.cadth.ca/>.
21. **Health Information and Quality Authority. Ireland, 2010.** Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies in Ireland. *Disponible en:* <http://www.hiqa.ie/>.
22. **Department of Economics and Public Health Assessment. Haute Autorité de Santé. 2012, France.** Choices in Methods for Economic Evaluation. *Disponible en:* www.has-sante.fr.