



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Análisis de costo-efectividad del condroitín
más glucosamina comparado con
acetaminofén, AINEs y celecoxib para el
tratamiento sintomático de adultos con
osteoartrosis de rodilla y mano en Colombia**

Reporte No. 175

Mayo de 2016

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Dieleman Sabrina, Administradora de negocios internacionales, MSc. en Economía, Políticas y Leyes en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Moreno Mabel. Economista, especialista en Estadística, MSc. en Economía. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Díaz Ortega Miguel Hernando. Bacteriólogo y Laboratorista Clínico, MSc. en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Vanegas Escamilla Egdda Patricia. Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, PhD. en Ingeniería - Industria y Organizaciones. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Agradecimientos

Marlio Charry Barrios, Asociación Colombiana Reumatología.

Jazmín Pinzón Suarez, MD Epidemiólogo, Clínica Universidad de la Sabana.

Olga Lucía Estrada Zuluaga, Doctora, Vicepresidenta de La Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación.

María Catalina Gómez, MD Fisiatra, Clínica Universidad de la Sabana.

Cristian Pérez G, MD Ortopedista, Clínica Universidad de la Sabana.

Wilson Briceño, Farmacólogo clínico, Clínica Universidad de la Sabana.

Rubén Darío Mantilla, reumatólogo

Revisión por pares

Vásquez, Johanna. Economista, MSc en Economía de la Salud. Universidad Nacional.

Entidad que solicita la evaluación

Esta EE se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud de 2015.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Convenio de Asociación 312 de 2015.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta EE.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de esta evaluación, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2015.

Tabla de contenido

| | |
|------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Introducción..... | 9 |
| 2. Metodología | 12 |
| 2.1. Problema de decisión | 12 |
| 2.2. Horizonte temporal | 13 |
| 2.3. Perspectiva | 14 |
| 2.4. Tasa de descuento | 14 |
| 2.5. Modelo de decisión | 14 |
| 2.5.1 Diseño | 14 |
| 2.5.2 Probabilidades de transición | 17 |
| 2.5.1 Desenlaces y valoración..... | 19 |
| 2.6 Identificación, medición y valoración de costos | 20 |
| 2.6.1 Medicamentos | 20 |
| 2.6.2 Procedimientos, insumos o dispositivos..... | 22 |
| 2.7 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad..... | 23 |
| 3. Resultados | 25 |
| 3.1 Resultados del caso base..... | 25 |
| 3.2 Análisis de sensibilidad y de subgrupos | 27 |
| 4. Discusión..... | 34 |
| 5. Conclusión..... | 37 |
| Referencias | 39 |
| Anexos | 44 |

Lista de abreviaturas y siglas

| | |
|----------|----------------------------------------------------------------|
| AINEs | Antiinflamatorios no esteroideos |
| AVAC | Años de Vida ajustados por Calidad |
| CUM | Código Único de Medicamentos |
| DANE | Departamento Administrativo Nacional de Estadística |
| EE | Evaluación económica |
| GAIT | Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial |
| IETS | Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud |
| INVIMA | Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos |
| ISS | Instituto de Seguridad Social |
| MinSalud | Ministerio de Salud y Protección Social |
| OA | Osteoartrosis |
| PIB | Producto Interior Bruto |
| RICE | Razón Incremental de Costo-Efectividad |
| RIPS | Registro Individual de Prestación de Servicios en Salud |
| SGSS | Sistema General de Seguridad Social en Salud |
| SISMED | Sistema de Información de Precios de Medicamentos |
| SISPRO | Sistema Integral de Información de la Protección Social |
| WOMAC | Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index |

Resumen

| | |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Problema de investigación | Analizar los costos y la efectividad del condroitín más glucosamina, acetaminofén, celecoxib y AINEs para pacientes mayores de 50 años con osteoartritis sintomática (primaria y secundaria) en Colombia |
| Tipo de evaluación económica | Análisis de costo-efectividad |
| Población objetivo | Personas mayores de 50 años de edad (hombres y mujeres) con osteoartritis sintomática (primaria y secundaria) en Colombia |
| Intervención y comparadores | I: condroitín más glucosamina C: acetaminofén, celecoxib y AINEs |
| Horizonte temporal | Se empleó como horizonte temporal la expectativa de vida promedio de los pacientes con OA mayores a 50 años en Colombia. Puesto que la expectativa de vida promedio en Colombia es de 74 años para la población general (hombres y mujeres), se utilizó un horizonte de tiempo del modelo de 24 años con base en las estadísticas vitales del DANE. |
| Perspectiva | La del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS). |
| Tasa de descuento | Tanto los costos como los beneficios son descontados al valor presente, utilizando una tasa de descuento del 5%. |
| Estructura del modelo | Se estructuró un modelo Markov reflejando el curso clínico de la enfermedad con ciclos anuales |
| Fuentes de datos de efectividad y seguridad | Revisión de ensayos clínicos, meta-análisis y literatura clínica para la obtención de los parámetros para la modelación dinámica de la osteoartritis sintomática en Colombia, y para la determinación de la efectividad de las alternativas de comparación. |
| Desenlaces y valoración | Años de vida ganados |
| Costos incluidos | Costo de medicamentos para el tratamiento Costo relacionados al manejo de eventos adversos Costo de procedimientos e insumos |
| Fuentes de datos de costos | SISMED Manual tarifario ISS 2001 Guía de práctica clínica para el síndrome coronario agudo |

| | |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Resultados del caso base | El costo esperado por año de vida ajustado por calidad ganado de condroitín más glucosamina fue de \$4.218.759,75 por persona, de \$5.694.205,75 con AINEs, de \$3.312.855,30 con celecoxib y de \$2.616.444,62 con acetaminofén. El acetaminofén resultó en el mayor número de años de vida ajustados por calidad ganados (6,917). Estos resultados implican que el acetaminofén sería costo-efectivo y que es una estrategia dominante respecto a sus comparadores. |
| Análisis de sensibilidad | Los análisis de sensibilidad llevados a cabo sobre la tasa de descuento y las variables con mayor impacto sobre la RICE evidencian que ninguno de estos parámetros modifica los resultados encontrados. La dominancia del acetaminofén es consistente ante los escenarios planteados. Adicionalmente, con el umbral establecido de mínimo un PIB y máximo tres PIB per cápita, se observa que el acetaminofén tiene una probabilidad de cerca de 100% de ser más costo-efectivo que los otros medicamentos incluidos en este estudio. |
| Conclusiones | En Colombia, desde la perspectiva del sistema general de seguridad social en salud, la terapia combinada de condroitín más glucosamina para el tratamiento sintomático de pacientes mayores de 50 años de edad con osteoartrosis de rodilla o mano, es una tecnología dominada, indicando que no sería una alternativa costo-efectiva para el país. Entre las opciones evaluadas, el acetaminofén es la tecnología con mejor costo-efectividad, pues se asocia con costos más bajos y un incremento en años de vida ajustados por calidad. |

1. Introducción

El análisis de costo-efectividad de condroitín más glucosamina comparado con acetaminofén, celecoxib y AINEs para el tratamiento de pacientes mayores de 50 años con osteoartritis (OA) sintomática (primaria y secundaria) en Colombia, se desarrolla en el marco del mecanismo técnico-científico para la ampliación progresiva del plan de beneficios y la definición de la lista de exclusiones, establecido en el artículo 15 de la Ley 1751 de 2015. Estas tecnologías fueron seleccionadas por la Dirección de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), y remitidas al Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) para su evaluación.

Con respecto a la condición de interés, la OA es una enfermedad de las articulaciones que por lo general afecta a personas de mediana y tercera edad. La OA involucra toda la articulación, incluyendo el cartílago, el revestimiento de la articulación, los ligamentos y el hueso, y se caracteriza por deterioro cartilaginoso, cambios óseos, deterioro de tendones y ligamentos y diferentes grados de inflamación de la membrana sinovial (1).

La OA es una enfermedad degenerativa que progresa inevitablemente con la edad y que es caracterizada por el dolor y rigidez (1). Se puede clasificar como primaria (o idiopática) cuando aparece en ausencia de algún factor predisponente conocido, y como secundaria cuando está asociada a un factor patogénico local o sistémico subyacente. Sin embargo, las dos son anatomopatológicamente indistinguibles (1).

Existen dos etapas distintas en el desarrollo de la OA: la primera etapa está relacionada con el tratamiento mediante medicamentos o medidas no farmacológicas, dependiendo de la gravedad de los síntomas y la respuesta clínica. La segunda etapa consiste en la consideración de implementar una prótesis cuando el dolor es tan severo que dificulta la actividad diaria (2).

Entre los factores que pueden explicar un probable aumento en la prevalencia de OA están el aumento gradual de la población mayor de 65 años y la obesidad (1). En este contexto, se ha venido observando un aumento gradual de la población mayor de 65 años en Colombia en donde se presenta la progresión más severa de la enfermedad: para 1980 se estimaba era del 5,6 %, para el año 2000 del 6,8 % y para el año 2025 la estimación es del 12,8 %. Además, es de esperarse que su diagnóstico se duplique, dado que la obesidad es una enfermedad que está altamente relacionada con el desgaste de las articulaciones y constituye un problema cada vez más grave en la sociedad (1).

Se ha encontrado que la prevalencia de la OA en personas menores de 30 años es de 1%, en las personas menores de 40 años es de 10 % y en las personas mayores de 60 años de edad supera el 50 % (2)(3)(4). En las mujeres mayores de 55 años la prevalencia de OA es mayor que para los hombres en este mismo rango de edad. Sin embargo, para personas entre los 45 y 55 años, la prevalencia de OA es la misma para ambos sexos (3)(5).

Los casos de OA primaria generalizada y erosiva en la población Colombiana total según las bases de datos del Sistema Integral de Información de la Protección Social (en adelante, SISPRO) – en su componente de información del Registro Individual de Prestación de Servicios (en adelante, RIPS) fueron de 113 por cada 100.000 habitantes en el año 2013, usando la estimación de la población total de 47.121.089 reportada por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (en adelante, DANE) en el 2013 y el total de personas atendidas reportado en SISPRO durante el año 2013 para (osteo)artrosis primaria generalizada y (osteo)artrosis erosiva (53.111). Por razones de comparabilidad también se calculó la prevalencia de OA en la población mayor de 65 años en Colombia según los datos reportados por el censo 2005 (2.617.240 personas) (6), lo cual resultó en un total de 2%.

Orozco (7) reportó una prevalencia de 7% en la población mayor de 65 años en Colombia, la Colombiana de Salud S.A. (8) reportó una prevalencia de OA radiológica de 80% en la población mayor de 55 años; consultando los RIPS el total de casos en Colombia no será más de 2% en la población mayor de 65 años. Sin embargo, los RIPS tienden a un posible sub-registro en la base de datos, lo cual puede explicar la baja prevalencia reportada por ésta fuente.

En cuanto a subgrupos, la Colombiana de Salud S.A. reportó la prevalencia de pacientes con OA que manifiesta alguna limitación de 10% a 20% en sus actividades por causa de la enfermedad y por otro lado reportó que solamente 6% de los pacientes con OA sintomática tiene síntomas monoarticulares y que el resto de los pacientes tienen síntomas poliarticulares. En cuanto a los diferentes tipos de OA, la Colombiana de Salud reportó que un total de 41% de los pacientes sufre de OA de la rodilla, 30% de OA de manos y 19% de OA de cadera (8).

La OA también puede clasificarse en sintomática y radiológica. La primera está relacionada con la presencia de dolor y rigidez (1). El estudio de OA de Framingham reportó que la prevalencia de OA sintomática de manos en la población incluida en su cohorte, fue de 26% en las mujeres y de 13% en los hombres, complementada con una prevalencia de 17% de OA de rodilla sintomática y 10% de OA de cadera (2). El estudio de Guevara reporta una prevalencia de OA sintomática de manos de 15% (9).

Aproximadamente 60% de los pacientes tratados por OA sintomática recibe un tratamiento farmacológico (10)(11) prescrito con el fin de aliviar el dolor, mantener la movilidad y/o reducción de inflamación. El tratamiento con medicamentos puede ser muy variado, incluyendo la prescripción de acetaminofén (el analgésico más ampliamente usado), los antiinflamatorios no esteroideos (en adelante, AINEs) con un potencial significativo de toxicidad. Sin embargo, todos estos tratamientos están relacionados con eventos adversos, eficacia limitada y tasas variables de éxito (3).

En los últimos años han surgido nuevas opciones de tratamiento para la OA, incluyendo los denominados condroprotectores que actúan sobre la degradación y degeneración cartilaginosa, ubicando entre ellos al condroitín, la glucosamina, el ácido hialurónico y la diacereína (1) (3)(12).

Varios estudios han concluido que tanto el condroitín como la glucosamina son suplementos naturales que han probado ser efectivos en la disminución del dolor y en los resultados funcionales con efectos moderados a grandes (1).

Solamente existe un estudio de costo-efectividad que tome condroitín más glucosamina como la intervención primaria y lo compara con uno o más de los comparadores de interés para el tratamiento de OA. (13).

El estudio de Garg (13), que empleó un horizonte temporal de 24 semanas y la perspectiva de los pagadores de salud en los EE.UU., es el único estudio relevante encontrado que compara condroitín más glucosamina directamente con condroitín o glucosamina en monoterapia. Garg reporta un ratio de costo-efectividad incremental de la terapia combinada de condroitín más glucosamina frente a la monoterapia con condroitín de USD 73,006.69 por cada QALY ganado. Este mismo estudio muestra que la costo-efectividad incremental ganada de glucosamina comparada con la combinación de condroitín más glucosamina es de USD 3,278.78 por QALY ganado. Por otro lado, este estudio menciona que en pacientes con OA moderada a grave, la terapia combinada de condroitín más glucosamina es más costo-efectiva que la monoterapia usando uno de estos medicamentos.

Teniendo en cuenta el aumento gradual de la población mayor de 65 años en Colombia y el crecimiento de la prevalencia de la OA en el país debido a factores de riesgo como la obesidad (1), el impacto sobre la salud y los costos del tratamiento de la OA para el Sistema de Salud Colombiano, cobra cada vez más importancia. El estudio de Clyburn (14) ha identificado varios estudios clínicos que han mostrado la efectividad del condroitín, la glucosamina y la combinación repetidamente en el tratamiento de la OA. En Colombia solamente existe el registro ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (en adelante, INVIMA) de la combinación de condroitín más glucosamina, razón por lo cual esta Evaluación Económica (en adelante, EE) se enfocaría en este medicamento.

De esta manera, el objetivo del presente análisis es establecer la razón de costo-efectividad de condroitín más glucosamina comparado con acetaminofén, antiinflamatorios no esteroideos, glucosamina, condroitín más glucosamina, diacereína, ácido hialurónico, fitoterapéuticos o condroitín más glucosamina más metilsulfonilmetano, para pacientes adultos con OA. La perspectiva del sistema de salud colombiano. La metodología empleada en este reporte siguió los lineamientos propuestos en el Manual para la Elaboración de Evaluaciones Económicas en Salud y el Manual de Participación y Deliberación publicados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (en adelante, IETS) (15).

2. Metodología

2.1. Problema de decisión

El problema de decisión se planteó como una pregunta de investigación económica diseñada con la estrategia PICO. Los componentes de la pregunta PICO fueron socializados, discutidos y refinados con los actores clave invitados a participar de este proceso (ver Anexo 1).

Población objetivo

Para esta EE se tuvieron en cuenta a los pacientes (hombres y mujeres) con OA sintomática mayores de 50 años de edad en Colombia, tomando en cuenta la evidencia disponible y la alta prevalencia de la enfermedad en esta edad.

Inicialmente, en concordancia con los expertos temáticos y actores clave, la población objetivo propuesta fue: pacientes (hombres y mujeres) mayores de 18 años de edad, para tener en cuenta los casos de OA posteriores a un evento traumático en pacientes más jóvenes. Sin embargo, después de revisar la evidencia disponible en la literatura científica, se ha refinado la población objetivo de esta EE a pacientes mayores de 50 años de edad.

Cabe aclarar que la población objetivo no se discrimina por tipo de OA (primaria o secundaria) en razón a que la evidencia disponible no permite hacer esta distinción. El motivo que la población en esta EE únicamente incluye pacientes con OA sintomática obedeció a que los pacientes con OA no sintomática o OA radiográfica, en su mayoría no reciben medicación, puesto que no se presentan dolor o rigidez en este grupo de pacientes. Adicionalmente, se restringió esta EE a pacientes con OA de la rodilla y de la mano, debido a que la evidencia no permitió incluir la población con OA en todas las articulaciones.

Intervención

La tecnología intervención seleccionada para este análisis fue el condroitín en combinación con la glucosamina.

Más información detallada de la intervención condroitín más glucosamina se encuentra en el anexo 2.

Comparadores

Los medicamentos que actualmente se utilizan en Colombia para el tratamiento de OA sintomática son el condroitín más glucosamina, acetaminofén, AINEs, diacereína, piascledine, harpagofito, traumeel, proteínas de colágeno y condroitín más glucosamina más metilsulfonilmetano.

El grupo de AINEs consiste de alrededor de 45 diferentes medicamentos, así que luego de socializar y discutir con los actores claves que participaron en este estudio se decidieron limitar esta EE a los cinco AINEs más usados en el tratamiento de la OA: ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, meloxicam y celecoxib (8). Adicionalmente, en la literatura no se ha encontrado evidencia de los comparadores diacereína, condroitín más glucosamina más metilsulfonilmetano o de los fitoterapéuticos, así que esta EE se limita a la inclusión de los siguientes comparadores: acetaminofén, condroitín más glucosamina, acetaminofén y los 5 AINEs más usados en el país. El condroitín y la glucosamina tampoco serán incluidos como monoterapia, dado que actualmente no se encuentran registrados ante la INVIMA en el país para su uso como monoterapia en esta indicación.

Información detallada de los comparadores se encuentra en el anexo 3.

Desenlaces

Esta EE utilizó los desenlaces de costos esperados y años de vida ajustados por calidad (en adelante, AVAC). Se usará la escala Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index (en adelante, WOMAC), los hallazgos radiológicos y criterios clínicos para determinar los AVAC.

Pregunta de evaluación económica

Con base en la información descrita anteriormente, la pregunta de la investigación económica quedó redactada de la siguiente manera:

¿Cuál es la costo-efectividad del condroitín más glucosamina comparado con antiinflamatorios no esteroideos, acetaminofén, glucosamina, diacereína, ácido hialurónico, fitoterapéuticos (piascledine, harpagofito, proteínas de colágeno o traumeel) o condroitín más glucosamina más metilsulfonilmetano para pacientes con OA sintomática (primaria y secundaria) mayores de 50 años de edad en Colombia?

2.2. Horizonte temporal

Se empleó como horizonte temporal la expectativa de vida de los pacientes con OA y así poder tener en cuenta todos los costos y beneficios en salud percibidos por los pacientes hasta la muerte. Es decir, aunque la terapia no tiene ningún efecto sobre la supervivencia, la OA es una

enfermedad degenerativa y sus pacientes son usuarios a largo plazo de condroitín más glucosamina o de sus comparadores. Además, existe la posibilidad de que el paciente necesite una implementación de prótesis a largo plazo, lo cual está relacionado con costos altos. Así mismo, la combinación de condroitín más glucosamina puede disminuir la probabilidad o posponer el momento en el cual un paciente necesite el implante de una prótesis.

2.3. Perspectiva

La perspectiva de esta evaluación corresponde al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS). Lo anterior implica incluir el valor de todos los recursos directos asociados al uso de la tecnología objeto de la evaluación y los beneficios en salud percibidos directamente por los pacientes.

2.4. Tasa de descuento

En el caso base se empleó una tasa de descuento común tanto a los costos como a los desenlaces en salud, equivalente al 5 % anual. Adicionalmente, se realizaron análisis de sensibilidad de 0 %, 3,5 %, 7 % y 12 %.

2.5. Modelo de decisión

2.5.1 Diseño

Se diseñó un modelo analítico reflejando el curso clínico de la enfermedad con el fin de poder calcular y comparar los costos y la efectividad entre la intervención seleccionada y sus comparadores. El modelo desarrollado permite la modelación de cohortes de pacientes hipotéticas.

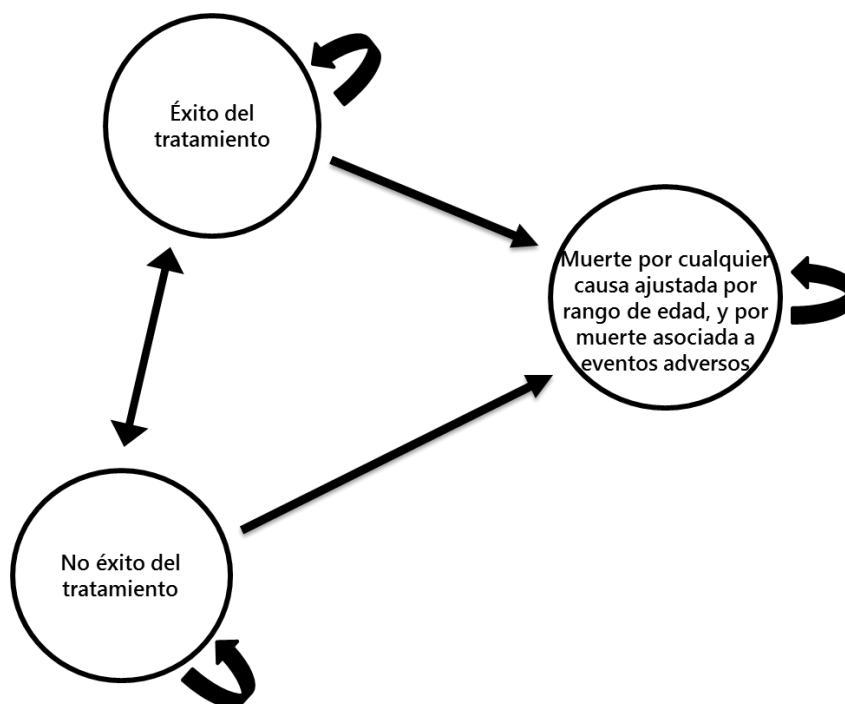
Se llevó a cabo una revisión de la literatura en la base de datos del CRD de la Universidad de York, empleando términos de búsqueda relacionados con la OA sintomática, tecnologías de interés y modelos que fueron utilizados en evaluaciones económicas comparables. Las búsquedas bibliográficas para la identificación de literatura pertinente se limitaron a un horizonte de tiempo de máximo diez años. No se limitaron las búsquedas por idioma. Solamente los estudios de costo-efectividad que llevaron a cabo una comparación entre condroitín más glucosamina y uno o más de sus comparadores fueron seleccionados para fines de esta EE. Se encontraron un total de dos estudios (13)(16) que correspondieron a estos criterios. Sin embargo, en el estudio de HTA nuestra tecnología de interés, condroitín más glucosamina, no fue incluido en la parte de la EE. Por otro lado, se identificó el estudio de Garg en una búsqueda libre en Google, el cual incluye tanto un árbol de decisión como un modelo Markov. Tomando en cuenta los modelos propuestos

en el estudio de Garg y la evidencia encontrada en la revisión de la literatura científica sobre el curso clínico de la enfermedad, se construyó un modelo de novo de acuerdo con los objetivos esta EE. Se encuentran las estrategias de búsqueda, su respectivo flujograma y los resultados relacionados en Anexo 4.

Se desarrolló un modelo Markov de novo puesto que el objetivo de esta EE es comparar la costo-efectividad a largo plazo (expectativa de vida) de los medicamentos seleccionados, teniendo en cuenta que un paciente puede experimentar eventos adversos o la muerte natural durante la trayectoria de su enfermedad. Además, se consideró que el uso de un modelo de Markov es adecuado, dado que la OA es una enfermedad degenerativa para la que no existe una cura hasta el momento y que puede generar costos altos si progresa hasta el punto de requerir una prótesis.

Durante la socialización y discusión con los expertos clave surgieron varias recomendaciones que fueron incorporadas en el modelo. Adicionalmente, el modelo fue ajustado de acuerdo con la evidencia de las probabilidades de transición entre los estados de salud encontrados en la literatura específica. El modelo final se muestra a continuación en la Figura 1.

Figura 1. Modelo Markov para la OA



El modelo desarrollado incluye un total de tres estados, empezando con el estado sintomático, seguido por los diferentes niveles de las limitaciones experimentadas por el paciente y el estado

de salud absorbente de muerte por cualquier causa ajustada por rango de edad y por muerte asociada a eventos adversos. De acuerdo con los supuestos del modelo, se asume que la población de entrada de este modelo son pacientes mayores de 50 años con osteoartritis sintomática (primaria y secundaria) en Colombia. Se tuvo en cuenta que los pacientes en cualquier de los estados puede transitar al estado muerte, considerando que la OA por sí mismo no causa la muerte directamente y que las tasas de mortalidad aplicadas en este caso son estimadas a partir de tablas de causas de mortalidad por edad (17). Respecto a los eventos adversos comunes con el uso de los AINEs, sus probabilidades de ocurrencia y costos relacionados fueron incluidas en cada estado del modelo. Más específicamente, en cada uno de los tres estados que aparecen en la figura 1, los pacientes pueden experimentar un evento adverso causado por los medicamentos usados contra la OA. Adicionalmente, se consideró el cambio de tratamiento por eventos adversos serios o por falla terapéutica en el modelo y, de acuerdo a lo sugerido por los expertos presentes en la discusión y socialización del modelo, se consideró que cualquiera de los medicamentos incluidos en la pregunta de la EE puede ser considerado como terapia alternativa en el caso de un posible cambio de medicamento. Por otro lado, se decidió incluir las tasas de mortalidad relacionadas con un posible evento adverso gastrointestinal o cardiovascular serio.

Tomando en cuenta el curso clínico de la enfermedad, los pacientes pasarán a los estados posteriores. Las intervenciones pueden llegar a tener éxito de tratamiento, definido como una mejoría de al menos 20% en la subescala de dolor de la escala WOMAC. Se supuso que los pacientes que no llegan a tener éxito con el tratamiento, cambian de medicamento para así lograr una mejoría en el estado de salud y pasar al estado de salud de "éxito de tratamiento", lo cual se ve reflejado en el modelo mediante la probabilidad de transitar a este estado previo. Adicionalmente, se tomó en cuenta que los pacientes que llegan a necesitar un reemplazo total de la rodilla pueden transitar del estado "no éxito de tratamiento" al estado "éxito de tratamiento".

Como ya se explicó anteriormente, se incluyó también el estado absorbente de la muerte, ya que el horizonte de tiempo fue la vida útil restante para poder considerar los costos totales durante la expectativa de la vida de un paciente con OA sintomática, aunque la terapia no tiene ningún efecto sobre la supervivencia.

Para la determinación del horizonte temporal del modelo se utilizó una cohorte hipotética de 10.000 pacientes mayores de 50 años (8), seguido por la expectativa de vida promedio para Colombia de 74 años para la población general, así definiendo un horizonte de tiempo del modelo de 24 años (18) con base en las estadísticas vitales del DANE. Se utilizaron ciclos de 1 año dentro de la modelación.

Las probabilidades de cada estado de salud incluidas en el modelo Markov fueron obtenidas a través de una revisión bibliográfica, con énfasis especial en la literatura publicada para el contexto colombiano. No obstante, dada la ausencia de evidencia local, se utilizaron distribuciones de probabilidades para el modelo de OA sintomática en Colombia obtenidas en la literatura científica

internacional, de acuerdo con las recomendaciones metodológicas del Manual para el Desarrollo de Evaluaciones Económicas (Tabla 1).

2.5.2 Probabilidades de transición

Las probabilidades de transición entre los estados de salud se emplearon de manera tal que reflejan los valores esperados de éxito del tratamiento especificado en el lapso de tiempo de un año. Se definió éxito de tratamiento como una reducción de 20% mínimo en la subescala de dolor en la escala WOMAC.

La probabilidad de muerte por otras causas en el largo plazo ajustada por edad se estimó con base en las estadísticas de esperanza de vida del DANE disponibles en su página web.

Para la estimación de las probabilidades de transición entre los estados de salud se decidió usar la puntuación de la escala WOMAC, puesto que es lo más usado en los ensayos clínicos. Además se consideraron los criterios clínicos para la determinación de las probabilidades de transición. Se aclara que la transición del estado de salud “no éxito de tratamiento” al estado de salud inicial “éxito de tratamiento” se atribuye a la cirugía de reparación o reemplazo o por un posible cambio de medicamento. De la misma manera se incluyeron tanto las probabilidades como los costos relacionados a la cirugía de reparación o reemplazo total de la rodilla y los costos relacionados con el manejo de eventos adversos gastrointestinales o cardiovasculares.

Tabla 1. Distribuciones de probabilidad empleadas en el modelo Markov

| Variable | | Distribución utilizada | Valor esperado de la distribución | Parámetros de la distribución | | Fuente |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|----------|-------------------------------|
| | | | | α | β | |
| Probabilidad de tener éxito de tratamiento ¹ | Condroitín más Glucosamina | Beta | 0,665615 | 828,86 | 521,78 | (19) |
| | AINES ² | Beta | 0,701258 | 223,00 | 95,00 | (19) ³ |
| | Celecoxib | Beta | 0,701258 | 223,00 | 95,00 | (19) |
| | Acetaminofén | Beta | 0,707832 | 149,04 | 255,96 | (20) |
| Probabilidad de tener un evento adverso gastrointestinal serio | Condroitín más Glucosamina | Beta | 0,000000 | N.A. | N.A. | (19)(21) |
| | AINES ² | Beta | 0,020000 | 0,041715 | 2,044029 | Cálculos propios ⁴ |
| | Celecoxib | Beta | 0,000000 | N.A. | N.A. | (19) |
| | Acetaminofén | Beta | 0,000000 | N.A. | N.A. | (20) |

| | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------|------|----------|-----------|------------|-------------------------------|
| Probabilidad de tener un evento adverso cardiovascular serio | Condroitín más Glucosamina | Beta | 0,010000 | 3,803184 | 376,515216 | Cálculos propios ⁴ |
| | AINEs ² | Beta | 0,000000 | N.A. | N.A. | (20) |
| | Celecoxib | Beta | 0,000000 | N.A. | N.A. | Cálculos propios ⁴ |
| | Acetaminofén | Beta | 0,000000 | N.A. | N.A. | (20) |
| Probabilidad de necesitar un reemplazo total de la rodilla | Todas las tecnologías | Beta | 0,071667 | 71,666667 | 928,333333 | (13) |

¹ Éxito tratamiento: reducción de 20% en la subescala de dolor en la escala WOMAC (horizonte de tiempo: 1 año)

² ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, meloxicam

³ Se utilizó la misma probabilidad de tener éxito con el tratamiento con celecoxib, puesto que celecoxib es parte del grupo de los AINEs y según la evidencia científica no existe diferencia en su efectividad (1)(22)(23)(24)(25).

⁴ Probabilidades estimadas mediante un meta-análisis de proporciones empleando el método de Freeman-Tukey double arcsine transformation

En las búsquedas que sirvieron como base para calcular las probabilidades se incluyeron ensayos clínicos aleatorios con pacientes de diferentes países y diferentes características socio-económicas, puesto que no se encontraron datos de utilidad colombianos. Las ponderaciones de utilidad para la construcción de los años de vida ajustados por calidad corresponde a datos que fueron extraídos del estudio de Garg (13), el cual mapeó las puntuaciones del índice descriptivo SF-36 reportados en el estudio GAIT (19) a dimensiones SF-6D utilizando el índice de Brazier. Posteriormente, Garg (13) convirtió las puntuaciones del instrumento SF-6D a utilidades de la salud para así estimar AVAC. Se escogieron datos de un estudio de costo-efectividad individual, debido a que no se encontró más evidencia en la literatura.

Según los datos obtenidos de estos estudios, el acetaminofén suele tener una probabilidad más alta para tener éxito de tratamiento comparado con el tratamiento con AINEs o condroitín más glucosamina y adicionalmente no está asociado con eventos adversos gastrointestinales ni cardiovasculares.

Se asumió una distribución beta para las probabilidades, tomando en cuenta que las probabilidades de transición están acotadas en el intervalo de 0-1, y una distribución gamma para los costos empleados en el modelo Markov, puesto que no existen dudas relacionadas a la naturaleza asimétrica de los costos.

Se utilizaron datos estimados basados en síntesis de evidencia para la valoración de probabilidades de eventos adversos. Las probabilidades de eventos adversos serios cardiovasculares y gastrointestinales con condroitín más glucosamina, celecoxib y AINEs para el

tratamiento de adultos con OA de rodilla, fueron estimadas mediante un meta-análisis de proporciones empleando el método de Freeman-Tukey double arcsine transformation (26). Las probabilidades que fueron incluidas en el meta-análisis fueron obtenidas mediante una revisión sistemática exhaustiva y no se excluyó información que podría resultar importante para el desarrollo del modelo. Los ensayos clínicos incluidos en cada meta-análisis fueron identificados mediante la consulta de revisiones sistemáticas. La incidencia de eventos adversos fue obtenida a partir de los datos reportados en los brazos de tratamiento de cada ensayo clínico, siguiendo el principio de intención por tratar. Previo a cada meta-análisis se valoró la similitud de los estudios en términos de la población, intervención y diseño. La variación en las proporciones individuales atribuible a heterogeneidad se cuantificó mediante el índice de inconsistencia (I₂), en función de este resultado se utilizó un modelo de efectos fijos ($I_2 \leq 40\%$) o aleatorios ($I_2 > 40\%$) (27). Los análisis fueron realizados con STATA® versión 13.0.

2.5.1 Desenlaces y valoración

Los resultados de esta EE describen los costos y AVAC ganado de la condroitín más glucosamina frente a sus comparadores. Dado que en la literatura biomédica, económica e incluso en la literatura gris nacional ni internacional no se encontró más información para aplicar adecuadamente el desenlace AVAC dentro del modelo Markov, se decidió utilizar la información previsto por Garg (13), el cual utilizó, como escrito anteriormente en más detalle, el método de mapping para traducir los puntajes de la escala WOMAC reportados en la literatura a AVAC.

Dentro del contexto colombiano no se encontraron puntajes de la escala WOMAC, razón por la cual fueron obtenidos de la literatura internacional. Para la definición de los parámetros y las probabilidades del modelo, caso base, se utilizaron resultados reportados en Clegg (19), Miceli-Richard (20), Sawitzke (21), Garg (13) y cálculos propios.

La aplicación de ponderaciones de utilidad internacionales para el contexto colombiano puede causar una pequeña desviación. Como publicó Losina (28), las mujeres hispánicas y de raza negra suelen tener pérdidas más altas en AVAC. Losina explica que este efecto sucede porque esta población suele tener menos problemas de obesidad. Sin embargo, mediante los análisis de sensibilidad se estudiará si las utilidades incluidas en el modelo son sensibles ante una posible variación y adicionalmente si una posible variación tendría un efecto significativo en el costo-efectividad reportado.

Desde el estado de salud inicial, “éxito de tratamiento”, cada paciente asumió una probabilidad particular de transitar al siguiente estado de salud, “no éxito de tratamiento” o al estado absorbente “muerte por cualquier causa ajustada por edad y por muerte asociada a eventos adversos”. Dentro del estado “no éxito de tratamiento” se incluyó la probabilidad relacionada a la necesidad de un paciente de someterse a una cirugía de reemplazo de la rodilla y los eventos adversos gastrointestinales y cardiovasculares serios. Se obtuvieron las probabilidades

relacionadas con la cirugía de reemplazo total de la rodilla por grupo de edad de Kaiser Permanente (29).

Tabla 2. Valoraciones de calidad de vida según el estado de salud.

| Parámetros del modelo | Valor esperado | Análisis de sensibilidad | | Fuente |
|---------------------------------------------------------|----------------|--------------------------|--------|--------|
| | | Mín | Máx | |
| Calidad de vida en el estado de éxito de tratamiento | 0,700 | 0,5400 | 0,8600 | (13) |
| Calidad de vida en el estado de no éxito de tratamiento | 0,650 | 0,5100 | 0,7900 | (13) |

2.6 Identificación, medición y valoración de costos

Se aplicó el método de micro costeo, más específicamente la metodología de un caso tipo para la asignación de los costos a los estados de salud del modelo Markov utilizado en esta EE, puesto que este método permite reflejar la variabilidad clínica entre los pacientes, incluyendo el diferente uso de medicamentos y tecnologías en salud.

2.6.1 Medicamentos

El precio de los medicamentos fue obtenido siguiendo las recomendaciones metodológicas del Manual para la Elaboración de Evaluaciones Económicas del IETS (15).

En primer lugar se revisó si el principio activo de la tecnología de interés y sus comparadores se encuentra bajo el régimen de control de precios de medicamentos. Puesto que ninguno de los medicamentos analizados se encuentra en los circulares publicadas por la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos, se procedió con la obtención del precio de los principios activos mediante su búsqueda en el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED).

Se obtuvo la estimación de los costos de la siguiente manera:

Se buscó el Código Único de Medicamentos (en adelante, CUM) de cada uno de los principios activos de los medicamentos incluidos en esta EE en las bases de datos de registros vigentes del listado CUM del INVIMA (30). Posteriormente, se consultaron los códigos obtenidos en la base de datos del Sistema de Información de Precios de Medicamentos SISMED (31).

Se establecieron los siguientes filtros: tipo de precio (venta), tipo de entidad (laboratorio), y solo en caso de no encontrar información después de filtrar por laboratorio se incluyó el mayorista y canal (institucional) en la búsqueda de los precios de los principios activos en el SISMED, estableciendo como periodo de extracción enero 01 de 2014 hasta enero 01 de 2015. Utilizando los precios promedio reportados en el SISMED para cada uno de los medicamento se calculó el precio promedio ponderado por mg y por dosis diario. Consecutivamente, se estimó el promedio ponderado por dosis diario en el año 2014, para las columnas "valor mínimo", "valor promedio" y "valor máximo". Los precios máximos y mínimos por mg fueron determinados para poder llevar a cabo los análisis de sensibilidad.

Todos los precios incluidos en el modelo fueron expresados en precios de 2014.

Tabla 3. Costos unitarios

| Medicamentos | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|------------------------------------|-------|----------|--------------------|-------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|---------------|----------------|---------------|---------------|----------------|---------------|
| Nombre | Concentración y forma farmacéutica | CUM | % de uso | Posología | | Total mg presentación | Vlr mín ponderado mg | Vlr prom ponderado mg | Vlr máx ponderado mg | Circular (si aplica) | Vlr mín dosis | Vlr prom dosis | Vlr máx dosis | Vlr mín anual | Vlr prom anual | Vlr máx anual |
| | | | | Dosis (mg diarios) | Cantidad anual mg | | | | | | | | | | | |
| Condroitín más Glucosamina | Polvo/Capsulas/Tabletas | Anexo | 3,43% | 150 | 54750 | Anexo | \$465,16 | \$549,68 | \$857,24 | | \$697,74 | \$824,51 | \$1.285,86 | \$254.675,60 | \$300.947,45 | \$469.338,98 |
| Diclofenac | Tabletas | Anexo | 8,52% | 120 | 43800 | Anexo | \$12,23 | \$94,57 | \$13,58 | | \$1.467,76 | \$11.348,19 | \$1.629,22 | \$535.731,25 | \$567.295,44 | \$693.535,57 |
| Meloxicam | Tabletas | Anexo | 19,38% | 15 | 5475 | Anexo | \$125,27 | \$142,96 | \$169,73 | | \$1.879,10 | \$2.144,46 | \$2.545,93 | \$685.871,04 | \$782.729,23 | \$929.265,27 |
| Naproxeno | Tabletas | Anexo | 14,41% | 600 | 219000 | Anexo | \$0,83 | \$0,84 | \$0,85 | | \$104,40 | \$132,48 | \$240,40 | \$38.106,00 | \$48.354,76 | \$87.746,00 |
| Ibuprofeno | Capsulas/Tabletas/Grafas | Anexo | 46,15% | 1200 | 438000 | Anexo | \$1,18 | \$1,22 | \$1,29 | | \$1.421,39 | \$1.461,63 | \$1.550,60 | \$518.807,20 | \$533.494,84 | \$565.970,10 |
| Acetaminofén | Tabletas | Anexo | 6,16% | 2000 | 730000 | Anexo | \$0,14 | \$0,17 | \$0,19 | | \$423,92 | \$501,43 | \$559,83 | \$154.730,98 | \$183.021,77 | \$204.338,01 |
| Celecoxib | Capsulas | Anexo | 1,96% | 200 | 73000 | Anexo | \$3,71 | \$4,11 | \$5,16 | | \$609,69 | \$685,98 | \$862,83 | \$222.535,87 | \$250.381,50 | \$314.934,42 |

2.6.2 Procedimientos, insumos o dispositivos

Esta EE tomó la perspectiva del SGSS, razón por la cual se incluyeron solo costos directos. Se estimaron los costos empezando con la identificación y cuantificación de las intervenciones y procedimientos de un paciente promedio con OA sintomática de la rodilla en Colombia. Las intervenciones y procedimientos y su respectivo porcentaje de uso fueron validados a través de reuniones con expertos. Todos los costos fueron extraídos del manual tarifario del Instituto de Seguridad Social (en adelante, ISS 2001), ajustados con un 30% (15)(32) y expresados en pesos colombianos.

La Tabla 4 refleja los costos de los eventos generadores de costos identificados. Los costos relacionados al manejo de un evento adverso gastrointestinal (sangrado mayor) y cardiovascular (infarto del miocardio y post infarto del miocardio) severo fueron obtenidos de la guía de práctica clínica para el síndrome coronario agudo (33).

Tabla 4. Costos unitarios

| Intervención o procedimiento | CUPS (si aplica) | Valor unitario | Valor total |
|-----------------------------------------------------|------------------|-----------------|---------------|
| Manejo de un evento adverso gastrointestinal severo | | \$ 640.094,00 | \$ 12.801,88 |
| Manejo de un evento adverso cardiovascular severo | | \$ 9.427.827,00 | \$ 94.278,27 |
| Reemplazo protésico total de rodilla | C40461 | \$ 3.252711,50 | \$ 233.219,41 |

Fuente: Manual tarifario ISS 2001 +30% (32) y la guía de práctica clínica para el síndrome coronario agudo (33).

2.7 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad

Al comparar los costos y la efectividad de dos tecnologías en salud, pueden surgir cuatro escenarios:

1) La tecnología nueva es más costosa y menos efectiva que la alternativa de comparación, en cuyo caso decimos que la nueva tecnología está “dominada”; 2) La nueva tecnología es menos costosa y más efectiva, es decir, es una estrategia “dominante”; 3) La nueva tecnología es menos costosa y menos efectiva o 4) Es más costosa y más efectiva.

En los dos últimos casos, se calculará la relación incremental de costo-efectividad (RICE), así:

$$\text{Relación incremental de costo – efectividad: } \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_i - C_j}{E_i - E_j}$$

Donde el numerador representa el costo incremental de la nueva tecnología con respecto a su comparador y el denominador la efectividad incremental, que en este caso corresponde a AVAC ganado. Esta razón indicaría el costo adicional por cada AVAC ganado. En esta evaluación, dado que se incluyen tres posibles comparadores, cada tecnología se comparará con la siguiente tecnología menos costosa.

Para informar el proceso de toma de decisiones en salud, la RICE debe ser comparada con un umbral de costo-efectividad. Asumiendo que el sistema de salud cuenta con un presupuesto fijo, la relación incremental de costo-efectividad de una tecnología se compara con un umbral (λ), que representa el costo de oportunidad, en términos de salud, de desplazar otros programas y servicios de salud con el fin de liberar los recursos necesarios para financiar la nueva tecnología. Una nueva intervención se considera costo efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios en salud perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o en otras palabras, si la $RICE < \lambda$ (34).

En Colombia, aún no se cuenta con una estimación empírica del umbral de costo-efectividad y su estimación es objeto de numerosas discusiones teóricas y metodológicas. Por ejemplo, se ha sugerido que su valor puede inferirse de decisiones previas; sin embargo, esta posición supone que el valor del umbral usado en decisiones anteriores es consistente con los objetivos de la autoridad sanitaria y que el valor umbral no cambia con el tiempo. También se ha propuesto que el umbral puede obtenerse a partir del valor marginal que la sociedad otorga a las ganancias en salud, para lo cual se han sugerido diversas alternativas como la estimación directa de la disposición a pagar por ganancias en salud o el valor implícito en otras decisiones de política (15).

Sin embargo, algunos autores sugieren que es poco probable que en realidad se pueda establecer un umbral de forma tan precisa, tanto por cuestiones prácticas como teóricas, y señalan que las decisiones deben considerar otros factores en adición a la evidencia que proporciona el estudio económico, como las implicaciones de equidad (qué grupos reciben los beneficios y cuáles soportan los costos), y el impacto en el presupuesto de financiar la nueva tecnología (34)(15).

Para efectos de interpretación, y hasta tanto se disponga de estimaciones más precisas de un umbral en Colombia, se realizará la comparación de la RICE con 1 PIB per cápita y 3 PIB per cápita, denominando la intervención como “costo-efectiva” en caso que la RICE sea inferior a 1 PIB per cápita y como “potencialmente costo-efectiva” si es inferior a 3 veces el PIB per cápita (35).

Adicional a los resultados del caso base, se presentarán los análisis de sensibilidad determinísticos descritos en las secciones anteriores. Para evaluar la incertidumbre conjunta, se realizará un análisis de sensibilidad probabilístico mediante simulaciones de Monte Carlo. Las distribuciones empleadas para representar los parámetros se presentó en las secciones 2.5 y 2.6. Dado que el umbral de costo efectividad es desconocido y que la estimación de los parámetros de interés está sujeta a incertidumbre, los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico se presentarán como curvas de aceptabilidad, las cuales indican la probabilidad de que una intervención sea costo efectiva para distintos valores del umbral. Además de considerar la incertidumbre en la decisión, la curva de aceptabilidad tiene en cuenta la incertidumbre en la estimación, pues esta se construye a partir de la distribución conjunta de costos y efectividad.

Todas las estimaciones se realizaron en el software TreeAge Pro 2013.

3. Resultados

3.1 Resultados del caso base

Se presentan los resultados del caso base para el uso del medicamento condroitín más glucosamina frente a sus comparadores en la Tabla 5 y en la Figura 2. Se observa que el uso de acetaminofén en pacientes con OA de la rodilla sintomática es la estrategia dominante; es la estrategia más barata y más efectiva (con un total de 6,92 años de vida ajustadas por calidad ganados). Los resultados muestran que tanto el celecoxib como los AINEs y el condroitín más glucosamina son claramente dominados y por lo tanto, no serían estrategias costo-efectivas.

Tabla 5. Resultados caso base

| Alternativas | Costo | Costo incremental | No. Unidades efectividad | No. Incremental unidades efectividad | Razón de costo-efectividad incremental |
|------------------------|-----------------|-------------------|--------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|
| Acetaminofén | \$ 2.616.444,62 | | 6,92 | | |
| Celecoxib | \$ 3.312.855,30 | \$ 696.410,68 | 6,91 | 0,00 | Dominada |
| AINEs | \$ 5.694.205,75 | \$ 2.381.350,46 | 6,91 | 0,00 | Dominada |
| Condroitín+glucosamina | \$ 4.218.759,75 | \$(1.475.446,01) | 6,90 | -0,02 | Dominada |

| Alternativas | Costo | Costo incremental | No. Unidades efectividad | No. Incremental unidades efectividad | Razón de costo-efectividad incremental | RICE |
|--------------|----------------|-------------------|--------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|--------------------|
| Celecoxib | \$3.312.855,30 | | 6,91 | | \$479.180,74 | |
| Acetaminofén | \$2.616.444,62 | \$(696.410,68) | 6,92 | 0,00 | \$378.277,62 | \$(221.125.890,30) |

| Alternativas | Costo | Costo incremental | No. Unidades efectividad | No. Incremental unidades efectividad | Razón de costo-efectividad incremental | RICE |
|------------------------|----------------|-------------------|--------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|-------------------|
| Condroitín+glucosamina | \$4.218.759,75 | | 6,90 | | \$611.724,11 | |
| Acetaminofén | \$2.616.444,62 | \$(1.602.315,13) | 6,92 | 0,02 | \$378.277,62 | \$(79.228.332,65) |

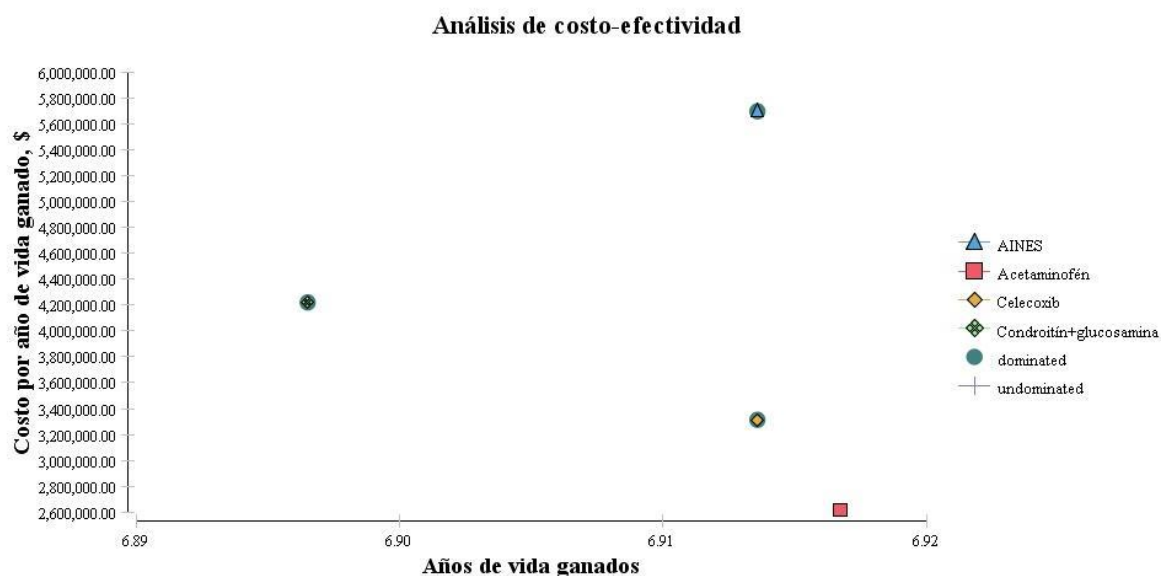
| Alternativas | Costo | Costo incremental | No. Unidades efectividad | No. Incremental unidades efectividad | Razón de costo-efectividad incremental | RICE |
|--------------|----------------|-------------------|--------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|--------------------|
| AINEs | \$5.694.205,75 | | 6,91 | | \$823.625,99 | |
| Acetaminofén | \$2.616.444,62 | \$(3.077.761,13) | 6,92 | 0,00 | \$378.277,62 | \$(977.257.664,60) |

Fuente: cálculos propios

Se observa que aplicando cualquier umbral hasta un máximo de tres veces el PIB per cápita anual como disponibilidad a pagar (el umbral específico para Colombia; \$47.371.945,61) el uso de acetaminofén es costo-efectivo, puesto que el costo relacionado al uso de acetaminofén por año de vida ajustado por calidad ganado es inferior al umbral máximo establecido.

Se observa que el ahorro promedio relacionado al uso de la acetaminofén es de \$221.125.890,30 comparado con el uso de celecoxib, \$79.228.332,65 comparado con el uso de condroitín más glucosamina y \$977.257.664,60 comparado con el uso de AINEs. Adicionalmente, utilizando la expectativa de vida como horizonte temporal, teniendo en cuenta que la edad promedio en la cual la enfermedad se presenta es de 50 años y la esperanza de vida en Colombia es de 74 años para la población general, se observa que cada año ajustado por calidad ganado con acetaminofén es relacionado a un costo promedio de \$378.277,62, mientras que cada año ajustado por calidad ganado con celecoxib, AINEs y condroitín más glucosamina cuesta en promedio \$479.180,74, \$823.625,99 y \$611.724,11 respectivamente.

Figura 2. Análisis de costo-efectividad para el tratamiento de la OA de la rodilla



3.2 Análisis de sensibilidad y de subgrupos

Análisis de sensibilidad univariado

En la Figura 3 se muestran los resultados de los análisis de sensibilidad univariados mediante el gráfico de tornado. Se observa que las variables con mayor impacto con respecto al costo-efectividad son la utilidad asociada al éxito del tratamiento y el costo de acetaminofén, que en este caso explican un 99% de la variabilidad. En ningún caso el uso de los medicamentos condroitín más glucosamina, celecoxib o AINEs resulta menos costosos que el uso de acetaminofén.

Figura 3. Diagrama de tornado para OA de la rodilla

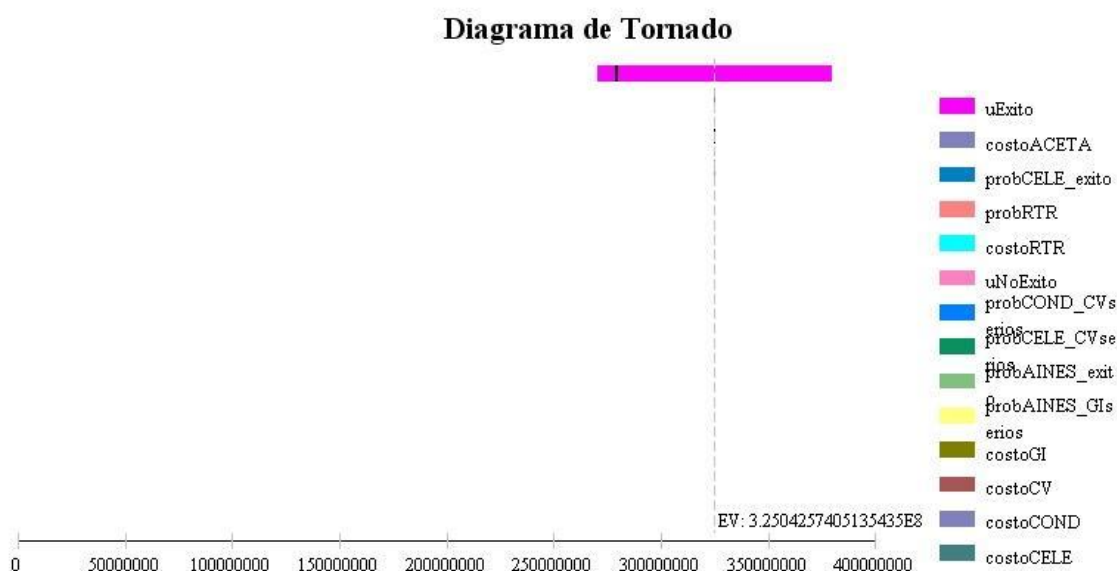


Tabla 6. Resultados de los análisis de sensibilidad sobre la tasa de descuento

| Tasa de descuento | Alternativas | Costo | Costo incremental | Costo | Efectividad incremental | Razón de costo-efectividad incremental |
|-------------------|----------------------------|----------------|-------------------|----------|-------------------------|----------------------------------------|
| 0% | Acetaminofén | 3.965.010,50 | \$ - | 10,42402 | - | \$ - |
| | Celecoxib | 5.015.385,37 | \$1.050.374,87 | 10,41919 | -0,00483 | -\$217.468.917,18 |
| | Condroitín más glucosamina | 6.391.629,32 | \$2.426.618,82 | 10,39299 | -0,03103 | -\$78.202.346,76 |
| | AINEs | 8.606.501,63 | \$4.641.491,13 | 10,41919 | -0,00483 | -\$960.971.248,45 |
| 3,50% | Acetaminofén | 2.931.658,87 | \$ - | 7,73653 | - | \$ - |
| | Celecoxib | 3.710.805,26 | \$779.146,39 | 7,73298 | -0,00355 | -\$219.477.856,34 |
| | Condroitín más glucosamina | \$4.726.647,03 | \$1.794.988,16 | 7,71378 | -0,02275 | -\$78.900.578,46 |
| | AINEs | 6.374.926,79 | \$3.443.267,92 | 7,73298 | -0,00355 | -\$969.934.625,35 |
| 7% | Acetaminofén | 2.277.086,12 | \$ - | 6,03414 | \$ - | \$ - |
| | Celecoxib | 2.884.423,83 | \$607.337,71 | 6,03142 | -0,00272 | -\$223.285.922,79 |
| | Condroitín más glucosamina | \$3.671.970,18 | \$1.394.884,06 | 6,01664 | -0,01750 | -\$79.707.660,57 |
| | AINEs | \$4.961.344,00 | \$2.684.257,88 | 6,03142 | -0,00272 | -\$986.859.513,97 |
| 12% | Acetaminofén | \$1.697.686,08 | \$ - | 4,52727 | \$ - | \$ - |
| | Celecoxib | \$2.152.946,03 | \$455.259,95 | 4,52526 | -0,00201 | -\$226.497.487,56 |
| | Condroitín más glucosamina | \$2.738.414,94 | \$1.040.728,86 | 4,51440 | -0,01287 | -\$80.864.713,29 |
| | AINEs | \$3.710.100,44 | \$2.012.414,36 | 4,52526 | -0,00201 | -\$1.001.201.174,13 |

Análisis de sensibilidad probabilístico

Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad probabilístico con las variables que generaron un mayor impacto sobre la razón incremental de costo-efectividad: la utilidad de tener éxito de tratamiento y el costo de acetaminofén. Se hicieron 10.000 simulaciones en las cuales se utilizaron los valores de acuerdo con una función de densidad de probabilidad. Se emplearon distribuciones gamma para los costos y distribuciones beta para las probabilidades. Se utilizó la siguiente fórmula para calcular los valores α y λ para la implementación de la distribución gamma (36):

$$\alpha = \frac{\bar{x}^2}{s^2}; \lambda = \frac{\bar{x}}{s^2};$$

Para la estimación de los parámetros de la distribución beta se utilizó la siguiente fórmula (36):

$$\alpha = \frac{\bar{x}^2 * (1 - \bar{x})}{s^2}; \beta = \frac{\bar{x} * (1 - \bar{x})}{s^2} - \alpha$$

En donde \bar{x} es la media muestral. Además, la desviación estándar (y, por lo tanto, la varianza) se define como sigue:

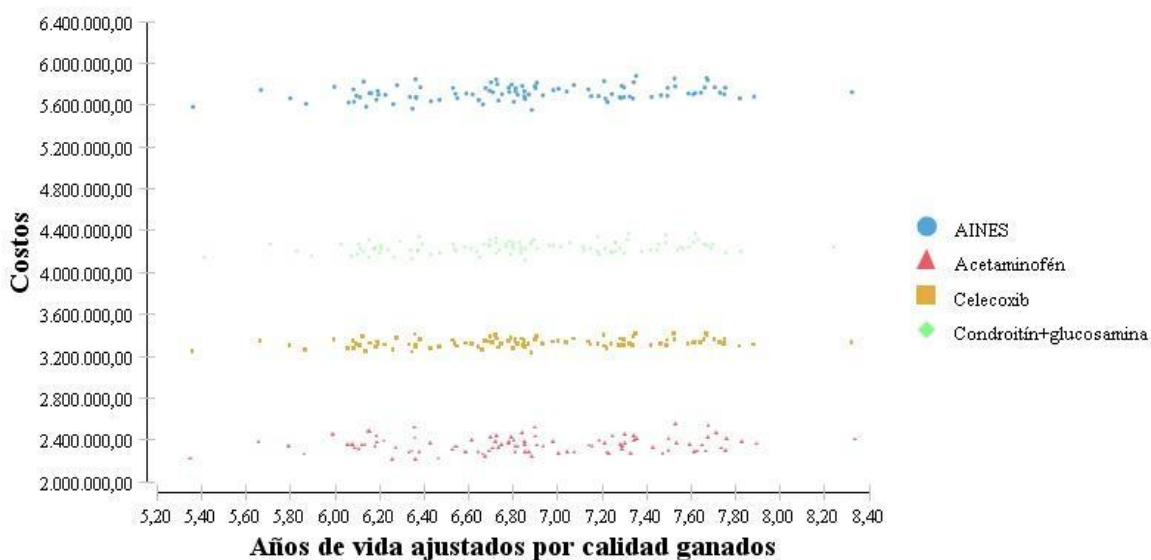
$$s = \frac{\text{límite superior} - \text{límite inferior}}{2 * 1,96} \therefore s^2 = \left(\frac{\text{límite superior} - \text{límite inferior}}{2 * 1,96} \right)^2$$

Puesto que las dos variables descritas anteriormente (utilidad de tener éxito de tratamiento y costo de acetaminofén) demuestran explicar un 99% de la variabilidad, se decidió tomar en cuenta estas dos variables para el análisis probabilístico. En la Figura 4 y en la Figura 5 se observa que, con el umbral establecido de mínimo un PIB y máximo tres PIB per cápita, el acetaminofén tiene una probabilidad de cerca de 100% de ser más costo-efectivo que los otros medicamentos incluidos en esta EE. En otras palabras, el acetaminofén sería una estrategia altamente costo-efectiva.

Figura 4. Curva de aceptabilidad con un disponibilidad a pagar de mínimo 1 PIB y máximo 3 PIB per cápita para la OA de la rodilla



Figura 5. Diagrama de dispersión del análisis de sensibilidad probabilístico para la OA de la rodilla



Análisis de subgrupos: OA sintomática de mano

Para el análisis de subgrupos de pacientes con OA sintomática de mano se emplearon las probabilidades descritas en la Tabla 7.

Tabla 7. Probabilidades de transición para el análisis de subgrupos: condroitín más glucosamina y acetaminofén para el tratamiento de adultos con OA de mano.

| Intervención | Desenlace | Probabilidad | Fuente |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------|--------|
| Condroitín más glucosamina | Mejoría del dolor a los 6 meses de tratamiento (escala visual análoga) | 0.66 | (9) |
| | Eventos adversos cardiovasculares serios | 0.00 | (9) |
| | Eventos adversos gastrointestinales serios | 0.00 | (9) |
| Acetaminofén | Mejoría del dolor a los 6 meses de tratamiento (escala visual análoga) | 0.58 | (9) |
| | Eventos adversos cardiovasculares serios | 0.00 | (9) |
| | Eventos adversos gastrointestinales serios | 0.00 | (9) |

Los resultados de este escenario se presentan en la Tabla 8 y los resultados del análisis de sensibilidad univariado mediante un diagrama de tornado en la Figura 6.

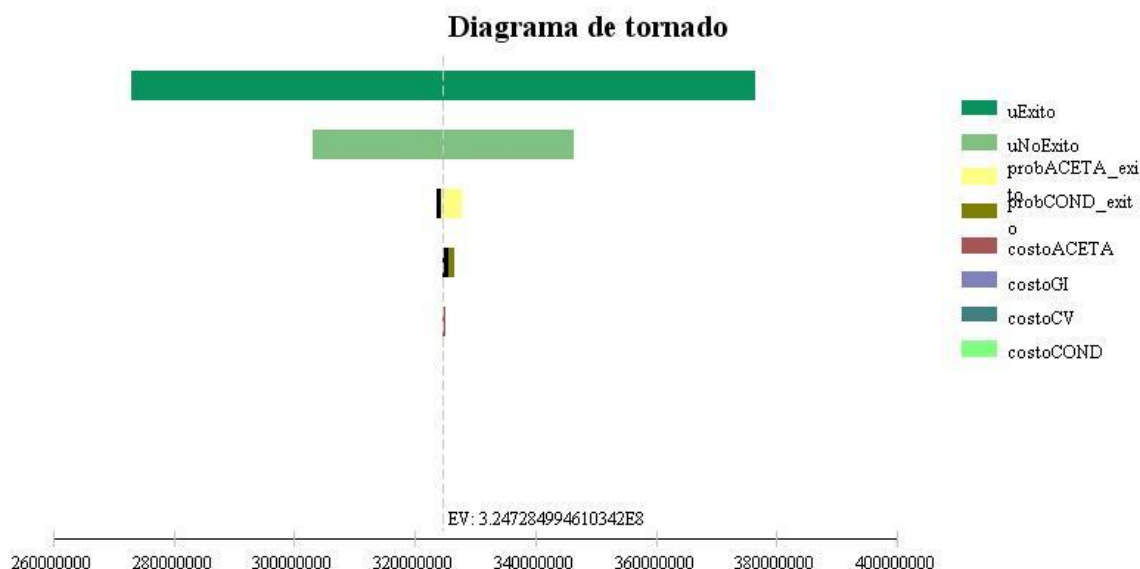
De la misma manera que en el caso base, el acetaminofén resulta ser una estrategia dominante para este subgrupo: en este caso, se presenta una efectividad similar pero a menor costo que el condroitín más glucosamina.

Tabla 8. Resultados de costo-efectividad para el escenario de OA de la mano

| Alternativas | Costo | Costo incremental | No. Unidades efectividad | No. Incremental unidades efectividad | Razón de costo-efectividad incremental |
|------------------------|----------------|-------------------|--------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|
| Acetaminofén | \$1.845.041,00 | \$ - | 6,893817 | | |
| Condroitín+glucosamina | \$3.033.849,00 | \$1.188.808,00 | 6,893817 | 0 | Dominada |

En el gráfico de tornado se observa que las variables que tienen el mayor impacto sobre la estimación de la RICE son las utilidades relacionadas a los estados de salud de éxito de tratamiento y no éxito de tratamiento. Estas dos variables explican el 99% de la variabilidad en la RICE.

Figura 6. Diagrama de tornado para OA de la mano

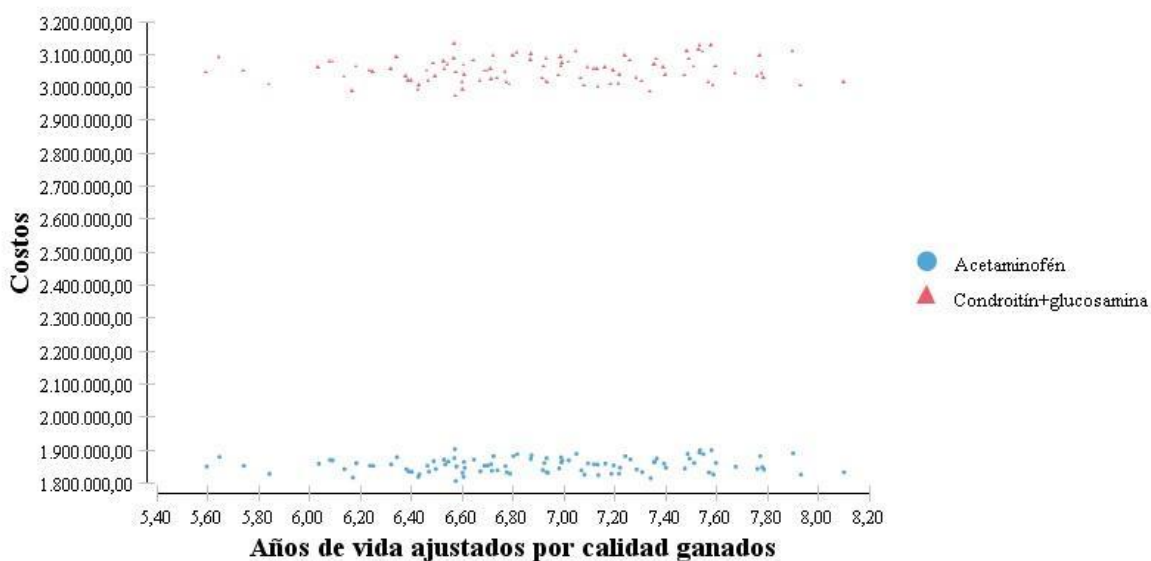


Finalmente, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico para este subgrupo incluyendo las variables que explican el 99% de la variabilidad sobre la estimación de la RICE. Los resultados de este análisis sugieren que la intervención más costo-efectiva es el acetaminofén: en la curva de aceptabilidad (Figura 7) se observa que el acetaminofén tiene una probabilidad de ser costo-efectivo para el tratamiento de la OA sintomática de la mano en Colombia cercana al 100%, independiente del umbral de costo-efectividad.

Figura 7. Curva de aceptabilidad con un disponibilidad a pagar de mínimo 1 PIB y máximo 3 PIB per cápita para la OA de la mano



Figura 8. Diagrama de dispersión del análisis de sensibilidad probabilístico para la OA de la mano



4. Discusión

La prevalencia de la OA está aumentando en relación con el envejecimiento de la población y el incremento progresivo de la obesidad (1). En este contexto, se ha venido observando un aumento gradual de la OA, estimándose que para el año 2025 un 12,8% de la población mayor de 65 años en Colombia padecería la enfermedad (1). Adicionalmente, tomando en cuenta que la obesidad está entre los principales factores de riesgo, los casos diagnosticados con OA podrían duplicarse. Debido a su alta prevalencia y su impacto en la salud en términos de incapacidad y deterioro funcional, la OA es un desafío tanto para la sociedad como para el sistema de salud (1).

Los resultados de la presente evaluación muestran que en Colombia, la terapia combinada de condroitín más glucosamina resulta ser en promedio \$79.228.332,65 más costosa comparada con el uso de acetaminofén en pacientes con OA de la rodilla sintomática. Adicionalmente, teniendo en cuenta que la edad promedio para la ocurrencia de la OA es de 50 años y la esperanza de vida en Colombia es de 74 años para la población general, se observa que cada año ajustado por calidad ganado con condroitín más glucosamina está relacionado con un costo promedio de \$611.724,11, mientras que cada año ajustado por calidad ganado con acetaminofén es de \$378.277,62 en promedio.

Con respecto a los análisis de sensibilidad univariados y atendiendo a la temporalidad de las preferencias de los individuos respecto a que, las personas prefieren los consumos presentes a los consumos futuros, se llevó a cabo el análisis de sensibilidad del caso base con tasas de descuento de 0, 3, 5, 7 y 12 %. Los resultados mostraron ser robustos en la relación de dominancia del acetaminofén con respecto a las demás tecnologías cuando se cambió el orden de preferencias temporales de los beneficios en calidad de vida para los pacientes.

Adicionalmente, con el objetivo de evaluar la incertidumbre conjunta de las variables (costos de las terapias, costos de manejo de los eventos adversos relacionado al uso de las terapias y las probabilidades incluidas en el modelo) que impactan la relación de dominancia del acetaminofén sobre las demás tecnologías, fueron diseñadas distribuciones de probabilidad para dichas variables, lo que permitió llevar a cabo una simulación de Montecarlo de 10.000 iteraciones. En el 99% de dichas simulaciones se observó consistencia en la relación de dominancia del acetaminofén. De otro lado, esas 10.000 iteraciones fueron contrastadas con diferentes valores de disponibilidad a pagar. Atendiendo a la recomendación del Manual para la Elaboración de Evaluaciones Económicas en Salud del IETS (15), se estableció que el máximo valor de disponibilidad a pagar para considerar que una tecnología en salud sea costo-efectiva para Colombia, debía ser 3 veces el PIB per cápita. Se calculó un PIB per cápita en pesos colombianos del año 2014 de \$15.790.648,54. Con respecto a este umbral y a todos los valores por debajo de él, el acetaminofén resultó tener siempre una mayor probabilidad de ser costo-efectivo frente a las otras tecnologías.

El modelo de Markov propuesto para esta evaluación es un modelo *de novo* que pretende reflejar el curso clínico de la enfermedad, basado en la mejor evidencia disponible. En la revisión de la literatura económica se encontraron varios modelos, incluyendo árboles de decisión y modelos de Markov, no obstante, se encontraron importantes diferencias entre los modelos propuestos por la forma en que se medían los desenlaces de efectividad, adicionalmente, se identificaron algunos vacíos en la evidencia sobre las probabilidades de los desenlaces clínicos. En la mayoría de estas evaluaciones económicas se han propuesto modelos teniendo como desenlace principal la ocurrencia de eventos adversos y los costos asociados (16)(24)(37)(38)(39)(40)(41)(42)(43)(44), mientras que para la presente evaluación se consideraron los años de vida ajustados por calidad como el desenlace de interés. Por estas razones se decidió desarrollar un modelo *de novo*, enfocado en una reducción del dolor de al menos un 20% medido con la subescala de dolor de la escala WOMAC y su respectiva ganancia en años de vida ajustados por calidad.

Para alimentar el modelo se desarrollaron meta-análisis de proporciones, basados en la incidencia de eventos reportada a través de los ensayos controlados aleatorizados identificados mediante una revisión sistemática de la literatura. Estos análisis realizados bajo el principio de intención por tratar, derivaron estimaciones más precisas, que reflejan con menor incertidumbre la efectividad de las tecnologías bajo evaluación. La búsqueda de evidencia también permitió desagregar los efectos de las tecnologías para el tratamiento de la OA de rodilla y mano. El análisis para OA sintomática de mano mostró que el acetaminofén frente al condroitín más glucosamina es una estrategia con una mayor relación de costo-efectividad, presentando resultados similares en términos de efectividad, pero a un menor costo. Adicionalmente, este análisis permitió observar que, independiente del umbral de costo-efectividad, el acetaminofén tiene una probabilidad cercana al 100% de tener una mejor relación de costo-efectividad comparado con el condroitín más glucosamina.

En la revisión de literatura económica solo se encontró un estudio sobre la costo-efectividad de la combinación condroitín más glucosamina para el tratamiento de la OA (Garg y cols.), sin embargo, sus resultados no son estrictamente comparables con la presente evaluación económica. La evaluación de Garg y cols. (13) estimó la relación de costo-efectividad de glucosamina, condroitín, su combinación, celecoxib, AINEs y placebo, sin incluir el acetaminofén, el analgésico más ampliamente usado y que según el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en sus guías para el tratamiento médico de la OA, se sugiere como el medicamento de elección. En Colombia, el acetaminofén resultó tener una mejor relación de costo-efectividad para el tratamiento sintomático de la OA, mientras que el estudio de Garg y cols. (13) concluyó que el condroitín, la glucosamina y su combinación tienen una mejor relación de costo-efectividad frente a las tecnologías convencionales como los AINEs y el celecoxib.

La comparabilidad entre la presente evaluación económica y el estudio de Garg y cols. (13) está limitada debido a que el contexto y los costos difieren entre países; en Estados Unidos el costo de las terapias convencionales puede llegar a ser más alto respecto a las terapias

alternativas como el condroitín y la glucosamina, mientras que en Colombia sucede lo contrario. En esa misma línea, el desarrollo de estudios de costo-efectividad con información local, implican un progreso importante.

De acuerdo a lo explicado anteriormente, el modelo utilizado en esta evaluación se encuentra bien argumentado, basado en la evidencia disponible. Sin embargo, esta EE tuvo como limitación que no fue posible incluir los comparadores diacereína, piacledine, harpagofito, traumeel, proteínas de colágeno o condroitín más glucosamina más metilsulfonilmetano, debido a la falta de homogeneidad de la evidencia encontrada del desenlace de interés, un mínimo de 20% de disminución en dolor en la subescala de dolor de la escala WOMAC. En otras palabras, existe evidencia sobre la efectividad de la mayoría de estos comparadores utilizando la subescala de dolor como medición, pero los estudios respectivos reportan los resultados en una variable continua, por lo cual no fue posible incluirlos en esta EE.

Esta EE desagregó los dos tipos de OA más prevalentes: OA de la rodilla y OA de la mano, utilizando solamente datos de efectividad, presentando una fortaleza. No se incluyó información de eficacia, debido a que este tipo de información generalmente sobrevalora la efectividad de la tecnología evaluada. Sin embargo, cabe anotar que cuando se consideraron separadamente los estudios para su inclusión en un posible sub-análisis de la OA de la cadera, se concluyó que no se lo pudo llevar a cabo, puesto que no se identificó evidencia para alimentar el modelo. Es importante mencionar que en Colombia no se dispone de un tarifario de los estados de salud para calcular los AVAC, lo que puede resultar en diferencias en términos de que los valores de los AVAC pueden ser definidos por país o por características sociodemográficos. (45,46) Sin embargo, a falta de datos más específicos de Colombia, se utilizaron ponderaciones basadas en la literatura internacional. El reto acá sería la generación de datos de AVAC derivados directamente de estudios realizados en el país.

Con respecto a los precios de los AINEs, en este estudio se empleó el valor promedio anual del tratamiento de cada AINEs, lo cual podría haber causado una variabilidad en los resultados. Sin embargo, tanto en los análisis de sensibilidad determinísticos como los probabilísticos, se observó que la modificación del precio de los AINEs no generaba impactos significativos sobre la estimación de la relación de costo-efectividad. Dicho de otro modo, este estudio tiene como fortaleza que la relación de la costo-efectividad mostraba ser insensible a posibles cambios en el precio de los AINEs, así mostrando que el modelo planteado es sólido, puesto que variando los precios de los medicamentos incluidos en el estudio, los resultados no cambian. Adicionalmente, cabe anotar que este estudio fue efectuado utilizando los CUM y presentaciones farmacológicas disponibles y distribuidas en el país, así dando una mayor fortaleza a la utilidad de los resultados de esta EE, puesto que se tomó en cuenta la disponibilidad de las terapias en Colombia. Siguiendo la misma línea, este estudio tiene como fortaleza que se evaluó la terapia celecoxib por aparte, tomando en cuenta que su perfil de seguridad gastrointestinal es diferente al de los otros AINEs, lo que posiblemente podría generar una diferencia no solamente en términos de efectividad, pero también en los costos.

El modelo empleado en esta EE permite estimar el impacto esperado de los medicamentos en el largo plazo, incorporando la posibilidad de ocurrencia de eventos adversos relacionados al uso de los medicamentos y la posibilidad de alternar entre los diferentes medicamentos. No obstante, las estimaciones de probabilidad fueron extraídas de la evidencia en la literatura existente y puesto que la duración de estos estudios era más corta que el horizonte de tiempo utilizado en esta EE, esto puede representar una posible limitación de este estudio. A pesar de eso, se supone que las probabilidades relacionadas a cada estado de salud incluido en el modelo Markov diseñado para esta EE no cambiarían mucho al largo plazo.

Por último, es importante señalar que en su ensayo de control aleatorio, Wandel 2010 (47) concluyó que ni el condroitín, la glucosamina o su combinación reduce el dolor en las articulaciones o tiene un impacto en el estrechamiento del espacio articular. Las recomendaciones de Wandel, que son en concordancia con las recomendaciones de los expertos temáticos y actores clave que fueron expresadas durante la socialización y discusión de esta EE, incluyeron que las autoridades de la salud o los aseguradores de salud no deberían cubrir los costos de estas terapias y deberían desalentar el uso de estos medicamentos. En consenso con los expertos, se puede concluir que el uso de condroitín más glucosamina depende mucho de las preferencias de los pacientes por las nuevas tecnologías que surgen para el tratamiento de la OA.

5. Conclusión

En Colombia, desde la perspectiva del sistema general de seguridad social en salud, la combinación de condroitín más glucosamina comparada con los AINEs, celecoxib y acetaminofén, para el tratamiento sintomático de pacientes mayores de 50 años de edad con osteoartritis de rodilla o mano, es una tecnología dominada, indicando que no sería una alternativa costo-efectiva para el país. Entre las opciones evaluadas, el acetaminofén es la tecnología con mejor relación de costo-efectividad, pues se asocia con costos más bajos y un incremento en años de vida ajustados por calidad.

La relación de costo-efectividad dominante del acetaminofén con respecto a las demás tecnologías no se modifica frente a cambios en los costos y en las probabilidades de los eventos clínicos. Estableciendo un valor máximo de disponibilidad a pagar de 3 veces el PIB per cápita (\$ 47.371.945,61), la terapia que resulta tener una mejor relación de costo-efectividad para Colombia es el acetaminofén, tanto en OA de rodilla como OA de mano. Este analgésico tiene una probabilidad cercana al 100% de ser costo-efectivo comparado con las otras alternativas de tratamiento incluidas en la evaluación.

Los resultados de esta evaluación económica muestran que el acetaminofén es la estrategia más efectiva y menos costosa y que por lo tanto domina a los demás alternativas. Sin embargo, es importante mencionar que las diferencias en efectividad entre las alternativas evaluadas (condroitín más glucosamina, AINEs y celecoxib) no son altas, por lo que se sugiere evaluar la

pertinencia de recalcular el precio de dichos medicamentos: considerar la posibilidad de estimar un precio de reconocimiento para el grupo de los AINEs y considerar la pertinencia o no de incluir el condroitín más glucosamina (que resultó la alternativa más costosa y menos efectiva) dentro del Plan Obligatorio de Salud. Estas sugerencias coinciden con la observación en la práctica clínica en Colombia que nos habían manifestado los expertos en el proceso de participación y liberación.

Referencias

1. Yuli Agudelo Berruecos, Egdda Patricia Vanegas Escamilla, Olga Lucía Estrada, Rubén Darío Mantilla. Efectividad y seguridad de condroitín comparado con acetaminofén, antiinflamatorios no esteroideos, glucosamina, condroitín más glucosamina, diacereina, ácido hialurónico ó fitoterapéuticos, en pacientes con osteoartrosis. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014 Diciembre de. Report No.: 133.
2. Felson DT. The epidemiology of knee osteoarthritis: results from the Framingham Osteoarthritis Study. Semin Arthritis Rheum. diciembre de 1990;20(3 Suppl 1).
3. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. En: The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [citado el 8 de septiembre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005614.pub2>
4. van Saase JL, van Romunde LK, Cats A, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. Ann Rheum Dis. abril de 1989;48(4):271–80.
5. Altman RD, Block DA, Brandt KD, Cooke DV, Greenwald RA, Hochberg MC, et al. Osteoarthritis: definitions and criteria. Ann Rheum Dis. marzo de 1990;49(3).
6. DANE. Censo general 2005 - República de Colombia - Población adulta mayor [Internet]. Recuperado a partir de: https://www.dane.gov.co/censo/files/presentaciones/poblacion_adulto_mayor.pdf
7. Danny Joan Orozco, Juan David Bedoya, Erica Giovanna Bedoya, Juan David Cárdenas, Luis Alberto Ramírez. Artritis en el anciano. Rev Colomb Reumatol. 2007;14(1):66–84.
8. Colombiana de Salud S.A. Guía de referencia de atención en medicina general - Guía de práctica clínica en osteoartritis (artrosis). 2012 jun. Report No.: CDS GDM 2.1.2.1 PE-08.
9. Sergio Guevara, Astrid Feicán, Ricardo Barceló. Tratamiento de la Osteoartrosis de Manos Sintomática con Glucosamina y Condroitin Sulfato Versus Acetaminofen. Cuenca. Rev Fac Cienc Medicas. :10–6.
10. Castelnovo E, Cross P, Mt-Isa S, Spencer A, Underwood M, on behalf of the TOIB study team. Cost-effectiveness of advising the use of topical or oral ibuprofen for knee pain; the TOIB study [ISRCTN: 79353052]. Rheumatology. el 25 de abril de 2008;47(7):1077–81.

11. Maiwenn J Al, Leona Hakkaart, Siok Swan Tan, Jan Bakker. Cost-consequence analysis of remifentanil-based analgo-sedation vs. conventional analgesia and sedation for patients on mechanical ventilation in the Netherlands. *Crit Care*. 2010;14(R195).
12. Deal CL, Moskowitz RW. Nutraceuticals as therapeutic agents in osteoarthritis. The role of glucosamine, chondroitin sulfate, and collagen hydrolysate. *Rheum Dis Clin North Am*. mayo de 1999;25(2):379–95.
13. Vishvas Garg. Cost-effectiveness of glucosamina, chondroitin sulfate, their combination, celecoxib, non-selective non-steroidal antiinflammatory drugs, and placebo in treating knee osteoarthritis. Albuquerque, New Mexico; 2014.
14. Terry A. Clyburn. The Evaluation of Glucosamine/Chondroitin-Sulfate and Hyaluronate on Cartilage Healing – A Rabbit Animal Injury Model [Internet]. [Houston, Texas]: University of Texas-Houston Medical School; Recuperado a partir de: <http://www.jointreplacementassociates.com/pdf/glucosame-chondroitin-hyaluronate.pdf>
15. Moreno Viscaya, Mabel, Mejía Mejía, Aurelio, Castro Jaramillo, Héctor Eduardo. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.; 2014.
16. Black C, Clar C, Henderson R, MacEachern C, McNamee P, Quayyum Z, et al. The clinical effectiveness of glucosamine and chondroitin supplements in slowing or arresting progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* [Internet]. noviembre de 2009 [citado el 8 de septiembre de 2015];13(52). Recuperado a partir de: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-13/issue-52>
17. DANE. Defunciones por grupos de edad y sexo, según departamento, municipio de residencia y grupos de causas de defunción (lista de causas agrupadas 6/67 CIE-10 de OPS) para el año 2013.
18. DANE. COLOMBIA: Indicadores de mortalidad. 1985-2015 [Internet]. Recuperado a partir de: https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/series_proyecciones/proyecc3.xls
19. Daniel O. Clegg et al. Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis. *N Engl J Med*. el 23 de febrero de 2006;354(8):795–808.
20. Miceli-Richard C. Paracetamol in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis*. el 13 de abril de 2004;63(8):923–30.
21. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Harris CL, Singer NG, et al. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken

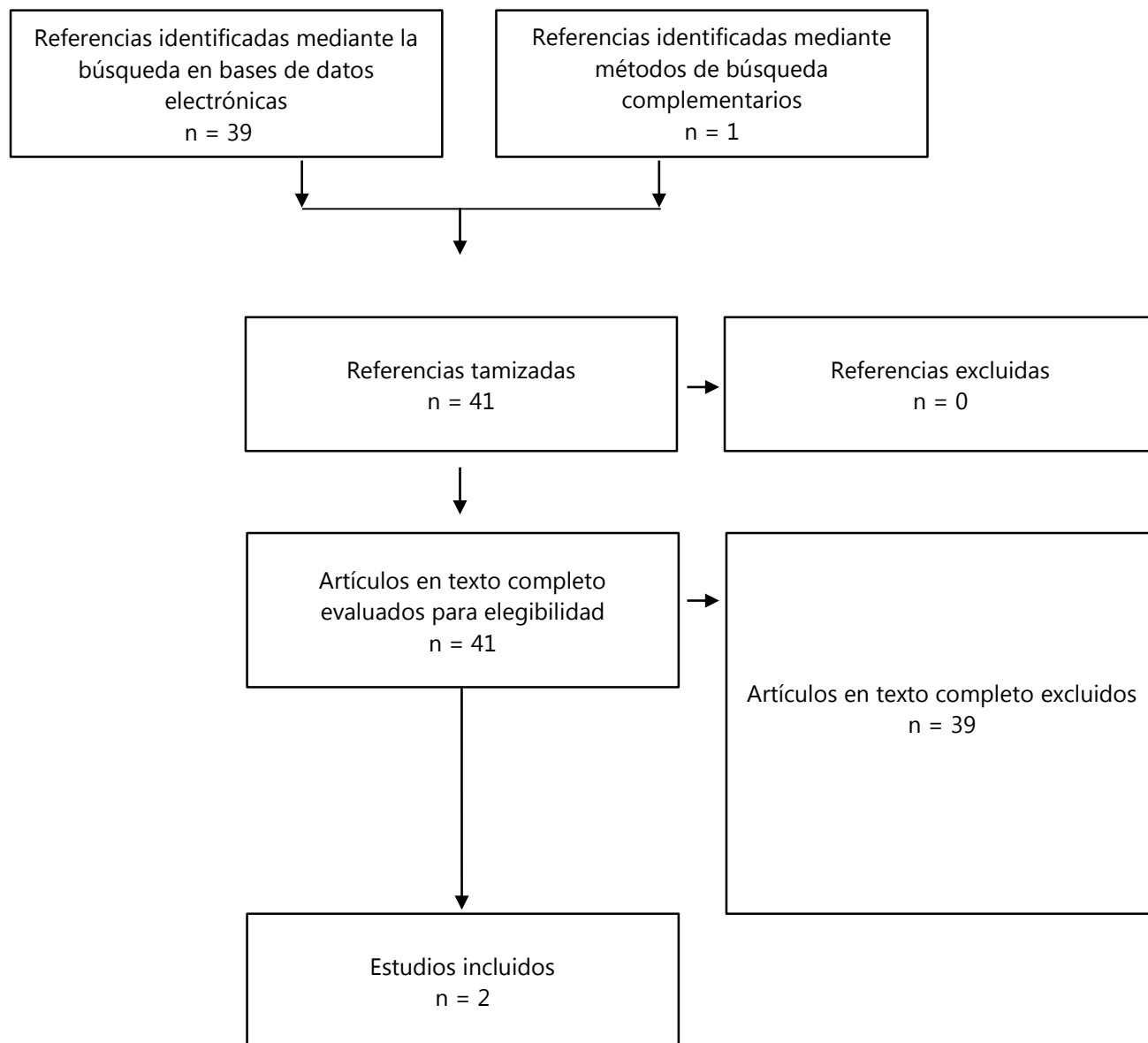
- to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. *Ann Rheum Dis.* el 1 de agosto de 2010;69(8):1459–64.
22. Ong CKS, Lirk P, Tan CH, Seymour RA. An Evidence-Based Update on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Med Res.* el 1 de marzo de 2007;5(1):19–34.
 23. Consumer Reports Best Buy Drugs. The Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Treating Osteoarthritis and Pain Comparing Effectiveness, Safety, and Price [Internet]. 2013 jul. Recuperado a partir de: <https://www.consumerreports.org/health/resources/pdf/best-buy-drugs/Nsaids2.pdf>
 24. Chen Y, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess [Internet]*. abril de 2008 [citado el 8 de septiembre de 2015];12(11). Recuperado a partir de: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-12/issue-11>
 25. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review. EHC076-EF. octubre de 2011;11(12).
 26. Nyaga VN, Arbyn M, Aerts M. Metaprop: a Stata command to perform meta-analysis of binomial data. *Arch Public Health.* 2014;72(1):39.
 27. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 5.1.0 [updated March 2011]. Recuperado a partir de: <http://handbook.cochrane.org/>
 28. Losina E, Daigle ME, Suter LG, Hunter DJ, Solomon DH, Walensky RP, et al. Disease-modifying drugs for knee osteoarthritis: can they be cost-effective? *Osteoarthritis Cartilage.* mayo de 2013;21(5):655–67.
 29. Elizabeth W Paxton, MA, Maria Inacio, MS, Tamara Slipchenko, PhD, Donald C Fithian, MD. The Kaiser Permanente National Total Joint Replacement Registry. *The Permanente Journal [Internet]*. 2008;12(3). Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3037118/pdf/i1552-5775-12-3-12.pdf>
 30. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. Consultas de registro sanitario [Internet]. Recuperado a partir de: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
 31. Sistema de información de precios de medicamentos - SISMED Listado de precios en la cadena de comercialización de medicamentos [Internet]. 2014. Recuperado a partir de: http://www.sispro.gov.co/SISMED/PDF/Circular_2_2010/Publicacion_PreciosReportados_200801a200812.pdf

32. 2. Consejo Directivo del Instituto de Seguros Sociales. Acuerdo 256 de 2001, Por el cual se aprueba el "Manual de tarifas" de la Entidad Promotora de Salud del Seguro Social "EPS-ISS" [Internet]. 2001. Recuperado a partir de: <http://lexsaludcolombia.files.wordpress.com/2010/10/tarifas-iss-2001.pdf>
33. Universidad de Antioquia. Guía de práctica clínica para el Síndrome Coronario Agudo.
34. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the economic evaluation of health care programme. Third edition. Oxford: Oxford University Press; 2005.
35. Banco de la República. PIB total y por habitante. [Internet]. Recuperado a partir de: <http://www.banrep.gov.co/es/pib>
36. Andrew H. Briggs. Handling Uncertainty in Cost-Effectiveness Models. *Pharmacoeconomics*. mayo de 2000;17(5):479–500.
37. Walton SM, Schumock GT, McLain DA. Cost analysis of flavocoxid compared to naproxen for management of mild to moderate OA. *Curr Med Res Opin*. septiembre de 2010;26(9):2253–61.
38. Al MJ, Maniadakis N, Grijseels EWM, Janssen M. Costs and Effects of Various Analgesic Treatments for Patients with Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis in The Netherlands. *Value Health*. julio de 2008;11(4):589–99.
39. Wielage RC, Myers JA, Klein RW, Happich M. Cost-Effectiveness Analyses of Osteoarthritis Oral Therapies: a Systematic Review. *Appl Health Econ Health Policy*. diciembre de 2013;11(6):593–618.
40. Celia C. Kamath, PhD, Hilal Maradit Kremers, MD, MSc, David J. Vanness, PhD, W. Michael O'Fallon, PhD, Rosa L. Cabanela, PhD, Sherine E. Gabriel, MD, MSc. The Cost-Effectiveness of Acetaminophen, NSAIDs, and Selective COX-2 Inhibitors in the Treatment of Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Value in Health*. 2003;6(2).
41. Contreras-Hernandez I, Mould-Quevedo JF, Torres-Gonzalez R, Goycochea-Robles MV, Pacheco-Dominguez RL, Sanchez-Garcia S, et al. Cost-effectiveness analysis for joint pain treatment in patients with osteoarthritis treated at the Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS): Comparison of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) vs. cyclooxygenase-2 selective inhibitors. *Cost Eff Resour Alloc*. 2008;6(1):21.
42. Bessette L, Risebrough N, Mittmann N, Roussy J-P, Ho J, Zlateva G. Cost-utility of celecoxib use in different treatment strategies for osteoarthritis and rheumatoid arthritis from the Quebec healthcare system perspective. *J Med Econ*. septiembre de 2009;12(3):246–58.

43. Maetzel A, Krahn M, Naglie G. The cost effectiveness of rofecoxib and celecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* el 15 de junio de 2003;49(3):283–92.
44. Maetzel A, Krahn M, Naglie G. The CostEffectiveness of Celecoxib and Rofecoxib in Patients with Osteoarthritis or Rheumatoid Arthritis. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2001.
45. Smith M.D., Drummond M, Brixner D. Hacia un Avance en los AVAC: Justificaciones para el Cambio. Utah: Salt Lake City. Value Health; 2009.
46. Tan-Torres Edejer T, Baltussen R, Adam T. WHO guide to cost-effectiveness analysis. Switzerland. World Health Organization Geneva; 2003.

Anexos

Anexo 1. Búsqueda de literatura económica



Resumen de los estudios seleccionados

| Autor/año | Título | Tipo de modelo | Conclusiones |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Black, Clar, Henderson et al. (HTA), 2009 | The clinical effectiveness of glucosamine and chondroitin supplements in slowing or arresting progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review and economic evaluation | Markov | No se incluyó el condroitín dentro de los estudios de costo-efectividad, porque el efecto era netamente sobre los síntomas y no sobre la mejora de la enfermedad. Solo se incluyó el grupo de glucosamina. Dada la poca ganancia en AVAC y el alto costo de la glucosamina (costo incremental por AVAC ganado: aprox. USD\$ 32.700) se recomienda seguir el tratamiento actual (antiinflamatorios no esteroideos, opiatos, antiinflamatorios no esteroideos tópicos e intervenciones no farmacológicas) |
| Garg, 2014 | Cost-effectiveness of glucosamine, chondroitin sulfate, their combination, celecoxib, non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs, and placebo in treating knee osteoarthritis | Árbol de decisión y Markov | No se incluyó el acetaminofén como comparador. Se concluyó que tanto el condroitín como la glucosamina en monoterapia son más costo-efectivos que el celecoxib o los AINEs. |



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud



Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.



contacto@iets.org.co



www.iets.org.co



[ietscolombia](#)



[ietscolombia.blogspot.com](#)



[@ietscolombia](#)
