

COSTE-EFECTIVIDAD DEL MANEJO DE LOS ERRORES CON LOS DISPOSITIVOS INHALADORES CON COMBINACIONES FIJAS CI/LABA EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA EN ESPAÑA

Collar JM¹, Domínguez-Ortega J², Pérez del Llano L³, Román M⁴, Crespo C⁵

¹Dpto. Health Economics, Mundipharma Pharmaceuticals, S.L.

²Servicio de Alergía, Hospital Universitario La Paz, Madrid

³Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Lucus Augusti, Lugo

⁴Unidad de Investigación en Enfermedades Respiratorias en AP, IDISPA, Palma de Mallorca

⁵Axentiva Solutions, Barcelona

- JUAN MANUEL COLLAR es empleado de MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS, S.L.
- Estudio patrocinado por MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS, S.L.

- Las combinaciones de Corticoides (CI) y Broncodilatadores de Larga Duración (LABA) inhalados son ampliamente utilizados en el tratamiento del asma, y recomendados como terapia de mantenimiento en asma moderada-grave
 - A partir del Escalón 3 (GINA, GEMA)
- Las combinaciones a dosis fijas (CI/LABA), en un único dispositivo inhalador, son ampliamente utilizadas por su eficacia, seguridad y comodidad
 - 9 MM de unidades en España (IQVIA, 2018)
- Sin diferencias relevantes entre las distintas combinaciones CI/LABA, tanto en eficacia como seguridad.
- El tipo de dispositivo inhalador utilizado se convierte en un factor crítico para el éxito del tratamiento
 - 17 dispositivos diferentes disponibles en España (GEMA Inhaladores, 2018)
 - **Dispositivos de Polvo Seco (DPI): 70%**
 - **Dispositivos de cartucho Presurizado (pMDI): 30%**
 - Cada tipo de dispositivo requiere su propia técnica de inhalación
 - Los errores en la técnica de inhalación pueden comprometer la eficacia de estos tratamientos
- Recientemente se han publicado datos del impacto en eficacia que tienen los errores críticos más frecuentes para cada familia de dispositivos (estudio CRITIKAL: Price, 2017)
 - DPIs: Insuficiente flujo inspiratorio (**1/3 de los pacientes**)
 - pMDI: Coordinación inadecuada entre inhalación y pulsación del dispositivo (**1/4 de los pacientes**)
 - Los errores críticos: peor control del asma y mayor incidencia de exacerbaciones

Original Article

Inhaler Errors in the CRITIKAL Study: Type, Frequency, and Association with Asthma Outcomes

David B. Price, FRCGP^{a,b}, Miguel Román-Rodríguez, MD^c, R. Brett McQueen, PhD^d,
Sinthia Bosnic-Anticevich, BPharm (Hons), PhD^{e,f}, Victoria Carter, BSc^g, Kevin Gruffydd-Jones, BM BCh, FRCGP^h,
John Haughney, FRCPE, FRCGP^a, Svein Henrichsen, MDⁱ, Catherine Hutton, BA^b, Antonio Infantino, MD^j,
Federico Lavorini, MD, PhD^k, Lisa M. Law, MSc^b, Karin Lisspers, MD, PhD^l, Alberto Papi, MD^m, Dermot Ryan, MD^{g,n},
Björn Stållberg, MD, PhD^l, Thys van der Molen, MD, PhD^o, and Henry Chrystyn, PhD, FRPHarmS^{b,p} *Aberdeen, Cambridge,
Box, Edinburgh, and Plymouth, United Kingdom; Singapore, Singapore; Palma de Mallorca, Spain; Aurora, Colo; Sydney, Australia;
Oslo, Norway; Bari, Florence, and Ferrara, Italy; Uppsala, Sweden; and Groningen, The Netherlands*

The European Journal of Health Economics
<https://doi.org/10.1007/s10198-018-0974-2>

ORIGINAL RESEARCH



Cost–utility analysis of an intervention designed to reduce the critical handling error of insufficient inspiratory effort

Rebecca Forster¹ · Aran Ratcliffe² · Megan Lewis² · Amy Crossley² · Julio López Bastida³ · William C. N. Dunlop¹

Received: 3 November 2017 / Accepted: 3 April 2018
© The Author(s) 2018

Abstract

Objectives Up to 70–80% of patients use inhalers incorrectly. Dry-powder inhalers (DPIs) require forceful inhalation for optimal delivery, and approximately 40% of Global Initiative for Asthma (GINA)-defined Step-3+ patients inhale corticosteroid and long-acting beta-agonist through DPIs. The CRITIKAL study (Price et al. in *J Allergy Clin Immunol Pract* 5:1071–e9–1081–e9, 2017) found a statistically significant association between ‘insufficient inspiratory effort’ error and increased risk of uncontrolled asthma and hospitalisation-requiring exacerbations. This paper explores the cost-effectiveness of an error-targeted intervention.

Methods A probabilistic Markov cost–utility model simulated patients transitioning between controlled and uncontrolled health states over one year. Odds ratios (ORs, from the CRITIKAL study) of a patient having uncontrolled asthma conditional on making the error were applied to baseline transition probabilities sourced from the literature, both indirectly via an adjustment formula (Zhang et al. in *JAMA* 280:1690–1691, 1998) and directly by assuming OR approximates relative risk (RR). The analysis explored complete/partial eradication of the error when the intervention was priced to match comparators, as well as impact of indirect costs based on lost/reduced productivity.

Results The intervention dominated both DPI comparators over one year, with direct cost savings of £45/£86 with 0.0053/0.0102 additional quality-adjusted life years (QALYs), and had the highest probability of being cost-effective at a £20,000/QALY threshold. Key factors driving variance were weekly utilities per state and RR of moving to an uncontrolled state.

Conclusion The analysis demonstrated the economic and societal costs of ‘insufficient inspiratory effort’ and potential economic benefits of introducing an effective intervention to reduce/eradicate this error. Further research should assess the economic impact of other handling errors.

The European Journal of Health Economics
<https://doi.org/10.1007/s10198-018-0974-2>

ORIGINAL RESEARCH



Cost–utility analysis of an intervention designed to reduce the critical handling error of insufficient inspiratory effort

Rebecca Forster¹ · Aran Ratcliffe² · Megan Lewis² · Amy Crossley² · Julio López Bastida³ · William C. N. Dunlop¹

Received: 3 November 2017 / Accepted: 3 April 2018
© The Author(s) 2018

Abstract

Objectives Up to 70–80% of patients use inhalers incorrectly. Dry-powder inhalers (DPIs) require forceful inhalation for optimal delivery, and approximately 40% of Global Initiative for Asthma (GINA)-defined Step-3+ patients inhale corticosteroid and long-acting beta-agonist through DPIs. The CRITIKAL study (Price et al. in *J Allergy Clin Immunol Pract* 5:1071–e9–1081–e9, 2017) found a statistically significant association between ‘insufficient inspiratory effort’ error and increased risk of uncontrolled asthma and hospitalisation-requiring exacerbations. This paper explores the cost-effectiveness of an error-targeted intervention.

Methods A probabilistic Markov cost–utility model simulated patients transitioning between controlled and uncontrolled health states over one year. Odds ratios (ORs, from the CRITIKAL study) of a patient having uncontrolled asthma conditional on making the error were applied to baseline transition probabilities sourced from the literature, both indirectly via an adjustment formula (Zhang et al. in *JAMA* 280:1690–1691, 1998) and directly by assuming OR approximates relative risk (RR). The analysis explored complete/partial eradication of the error when the intervention was priced to match comparators, as well as impact of indirect costs based on lost/reduced productivity.

Results The intervention dominated both DPI comparators over one year, with direct cost savings of £45/£86 with 0.0053/0.0102 additional quality-adjusted life years (QALYs), and had the highest probability of being cost-effective at a £20,000/QALY threshold. Key factors driving variance were weekly utilities per state and RR of moving to an uncontrolled state.

Conclusion The analysis demonstrated the economic and societal costs of ‘insufficient inspiratory effort’ and potential economic benefits of introducing an effective intervention to reduce/eradicate this error. Further research should assess the economic impact of other handling errors.

Evaluar la relación coste efectividad del manejo de los errores con los dispositivos inhaladores en el Asma moderada-grave en España:

Dispositivos más utilizados (DPI, pMDI) vs

Dispositivo activado por la inspiración (BAI): (K-Haler®)



COMPARADORES:

- Seretide[®] MDI (SE-MDI)
- Seretide[®] ACCUHALER[®] (ACCU)
- Turbuhaler[®] (TURBU)
- Flutiform[®] K-haler[®] (K-HALER)

POBLACIÓN: Pacientes adultos con asma moderada-grave (criterios GINA)

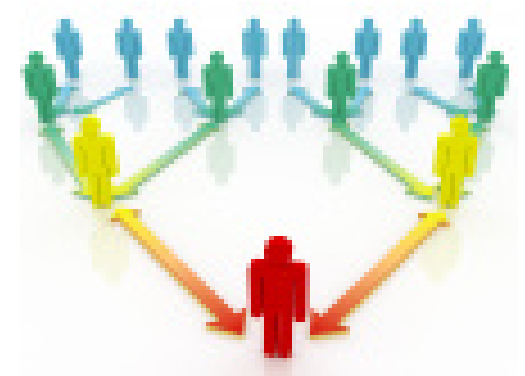
TIPO DE MODELO: Modelo de Markov de ciclos semanales

PERSPECTIVA: Sistema Nacional de Salud (sólo costes directos) y perspectiva social

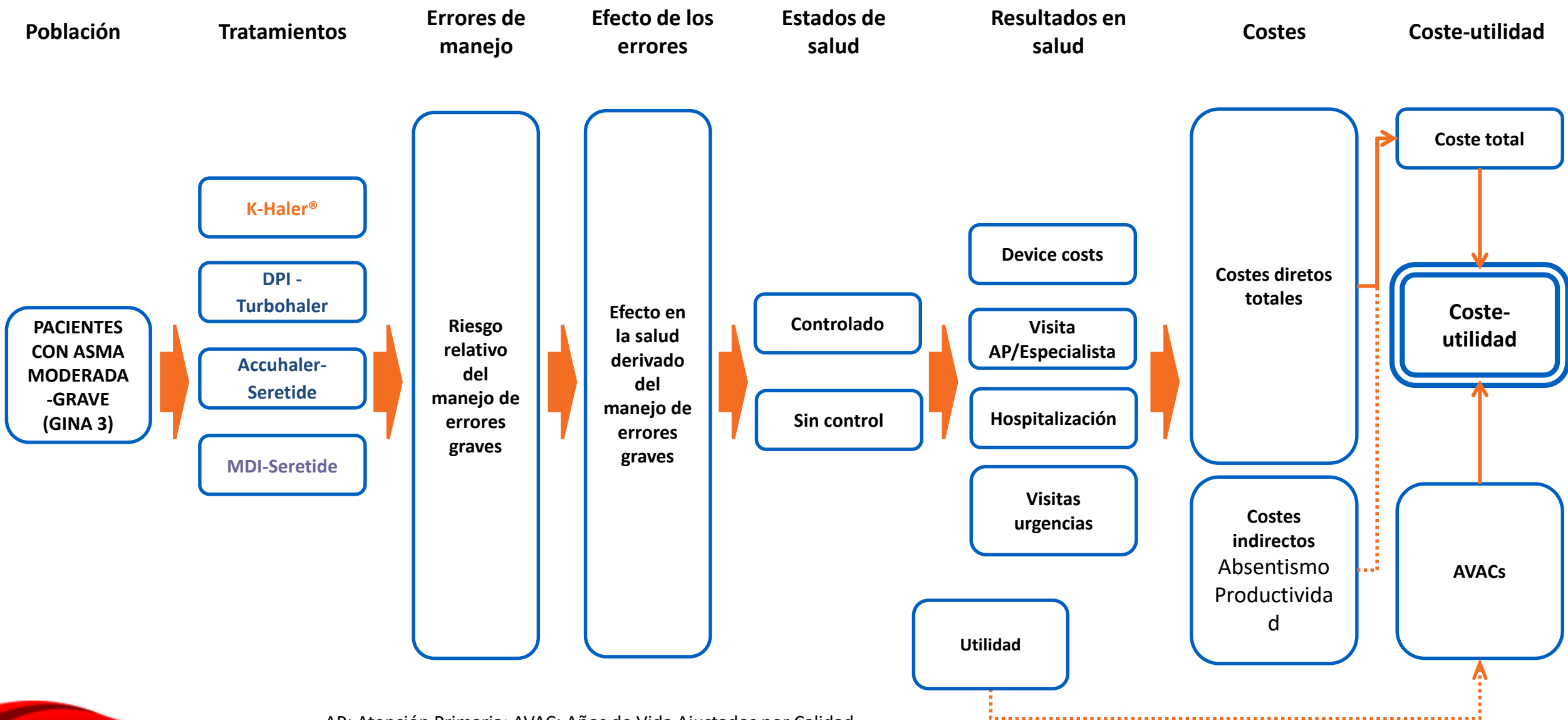
MEDIDA DE EFICIENCIA: Costes por años de vida ajustados por calidad (€/AVAC)

HORIZONTE TEMPORAL: 5 AÑOS

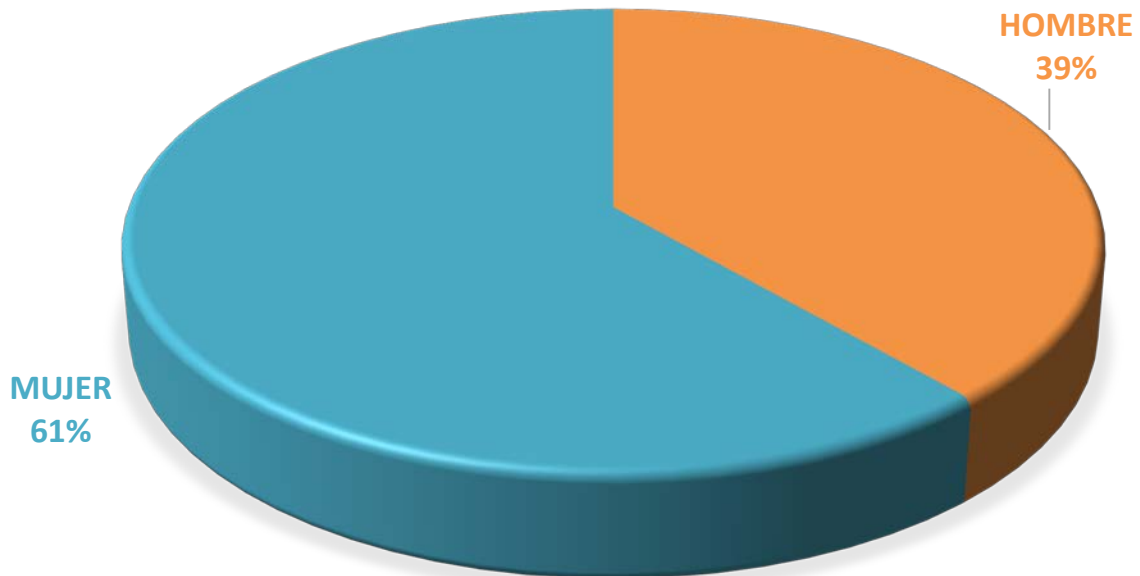
DESCUENTO: 3% COSTES Y 3% EFECTOS



METODOLOGÍA: RACIONAL DEL MODELO ECONÓMICO

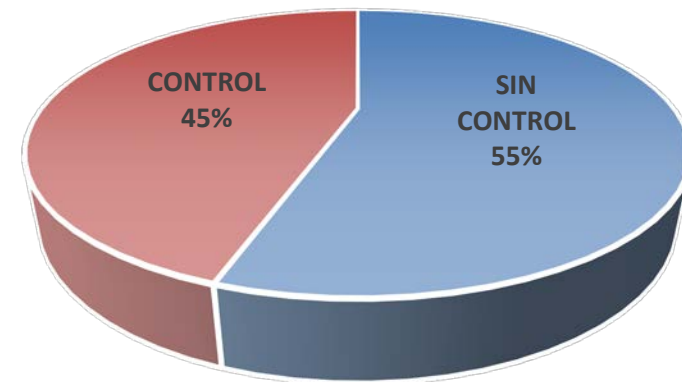


GÉNERO

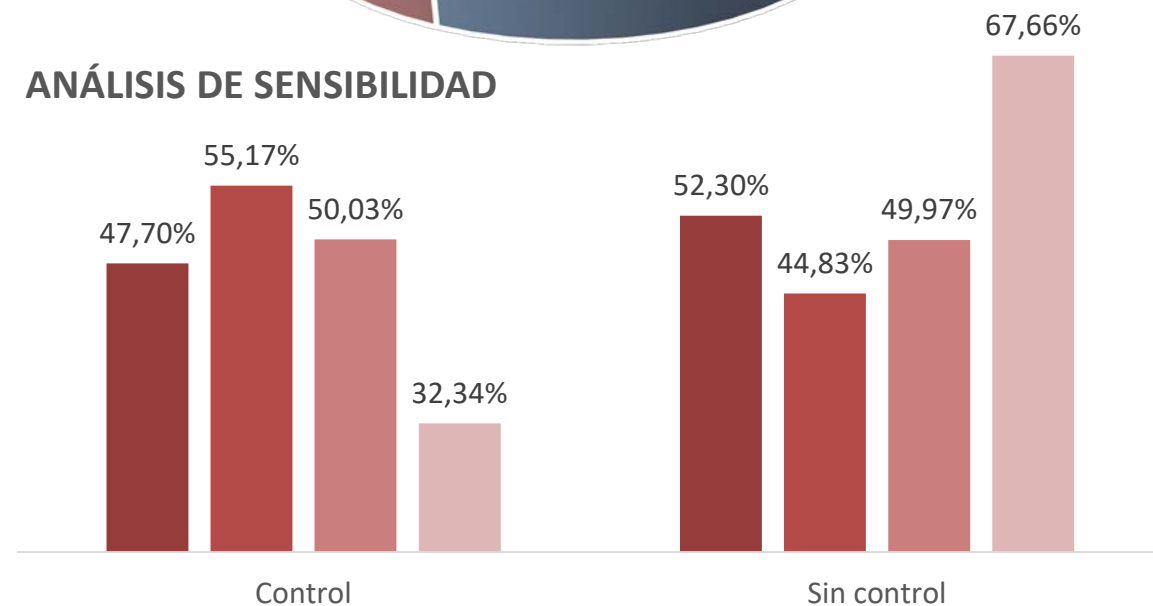


ESTADO DEL CONTROL EN ESPAÑA

Caso base (Calvo'17)



ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD



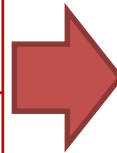
■ Olaguibel 2012 ■ Calvo 2017 ■ Magnoni 2017 ■ Melero 2018*

Fuente: Olaguibel 2012, Calvo et al 2017 (primaria) y Magnosi et al 2017 (Primaria Italia y España) y Melero et al 2018 (pacientes severos)

Fuente: Adaptado a partir Melero et al 2018 (67% Mujeres) y Calvo et al 2017 (59% Mujeres)



	ERRORES POR FLUJO INSPIRATORIO INSUFICIENTE	DESAJUSTE ENTRE INHALACIÓN Y ACTUACIÓN
K-HALER	0,00%	0,00%
TURBUHALER	32,10%	0,00%
ACCUHALER	38,40%	0,00%
MDI-SERETIDE	0,00%	24,90%



PROBABILIDAD AJUSTADAS POR TIPO DE TRATAMIENTO

PROBABILIDADES DE TRANSICIÓN	ERRORES POR FLUJO INSPIRATORIO INSUFICIENTE (CASO BASE)	MDI-SERETIDE	TURBUHALER
CONTROL a NO CONTROLADO	0,120	0,153 (0,12x 1,28 ¹)	0,142 (0,12x 1,19 ¹)
NO CONTROLADO a CONTROL	0,150	0,117 (0,15/1,28 ¹)	0,126 (0,15/1,19 ¹)

Fuente: Adaptado a partir de Bateman ED et al. Allergy Clin. Immunol. 2010.
 1 Probabilidades de transición ajustada a partir del Riesgo Relativo de Price DB et al. In Practice. 2017

FUENTE: Price DB et al. In Practice. 2017

CONTROLADOS	SIN CONTROL
0,69%	1,93%

FUENTE: CRITIKAL Study.

En la siguiente tabla se muestran la calidad de vida según el estado de salud.

	UTILIDADES	ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD ¹
CONTROLADO	0,926	0,926
SIN CONTROL	0,84	0,76
EXACERBACIÓN	0,729	0,645

Fuente: Adaptado a partir de Briggs AH, Bousquet J, Wallace MV, Busse WW, Clark TJ, Pedersen SE, et al. Cost-effectiveness of asthma control: an economic appraisal of the GOAL study. *Allergy*. 2006;61(5):531-6.

1 Estudio francés donde se identifica el gap entre controlado y sin control. Hernandez G, Dima AL, Pont À, Garin O, Martí-Pastor M, Alonso J, Van Ganse E, Laforest L, de Bruin M, Mayoral K, Ferrer M; ASTRO-LAB group. Impact of asthma on women and men: Comparison with the general population using the EQ-5D-5L questionnaire. *PLoS One*. 2018 Aug 23;13(8):e0202624. doi: 10.1371/journal.pone.0202624.

	CONTROLADOS	SIN CONTROL
VISITAS AP	24,22 €	48,44 €
VISITA ESPECIALISTA	188,48 €	345,84 €
VISITAS A URGENCIAS	50,04 €	116,76 €
HOSPITALIZACIÓN	531,53 €	1.771,76 €
TOTAL	794,27 €	2.282,80 €

FUENTE: Adaptado de Demoly, P., Annunziata, K., Gubba, E., Adamek, L.: Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. Eur. Respir. Rev. 21(123), 66–74 (2012)

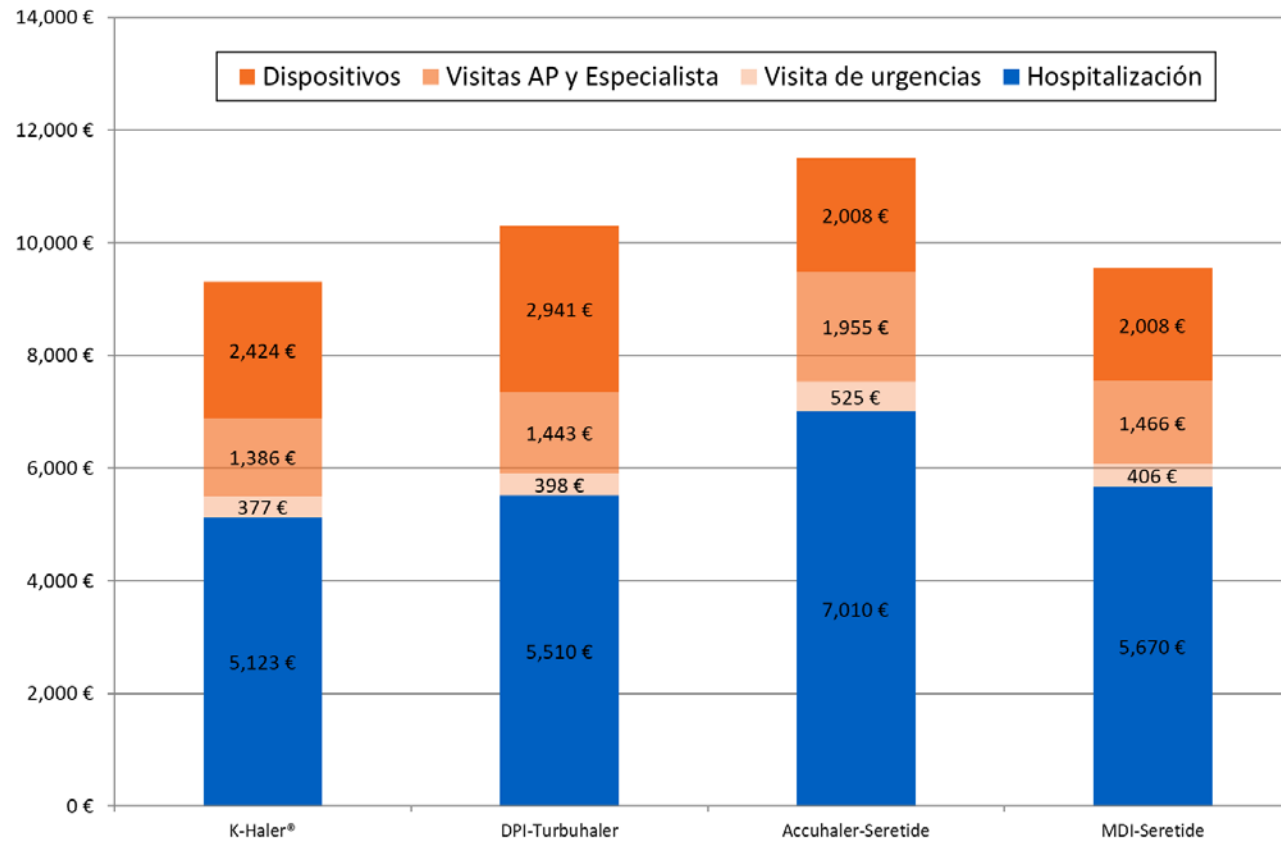
- Modificación de las **probabilidades de transición** para utilizar los datos de Combescure et al 2003.
- Cambio en la **distribución de controlados de base** en función de los datos de AP (Calvo, 2017) y del estudio de Melero (2018) para pacientes severos, en vez del estudio de Olaguibel (2012).
- **Calidad de vida** en función de los datos Franceses de GAP (Hernández, 2018) entre controlado y sin control.
- Se evaluaron los resultados para las distintas posologías de Flutiform[®] K-haler[®]

SUPUESTO

- En el estudio se asume la misma adherencia para todos los pacientes.

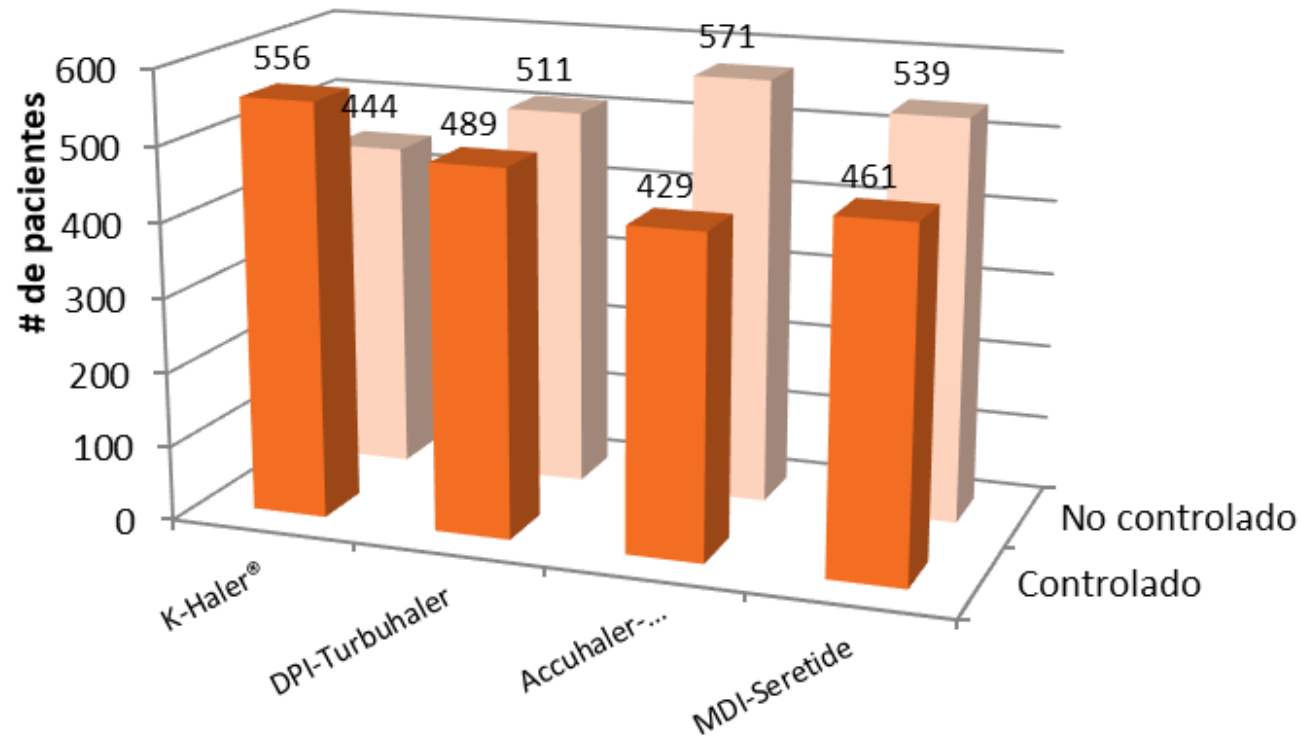
* Combescure C, Chanez P, Saint-Pierre P, Daures JP, Proudhon H, Godard P. Assessment of variations in control of asthma over time. The European Respiratory Journal. 2003;22(2):298-304 (p. 300, Table 2)

K-haler® es el inhalador con menor coste a lo largo de los 5 años tanto desde la perspectiva sanitaria como social

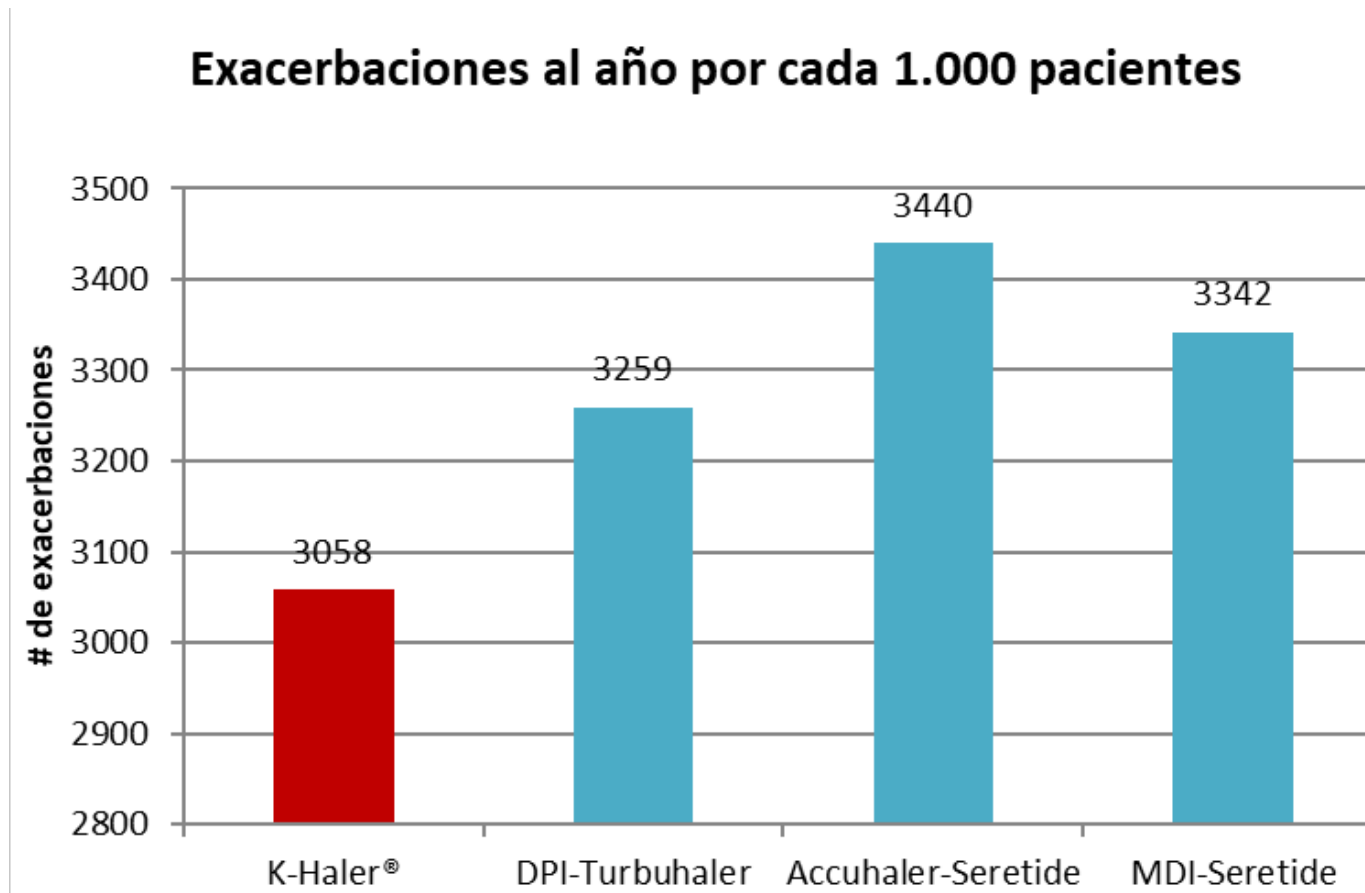


K-haler® mantiene más pacientes controlados que los otros inhaladores

Pacientes en cada estado de salud según inhalador

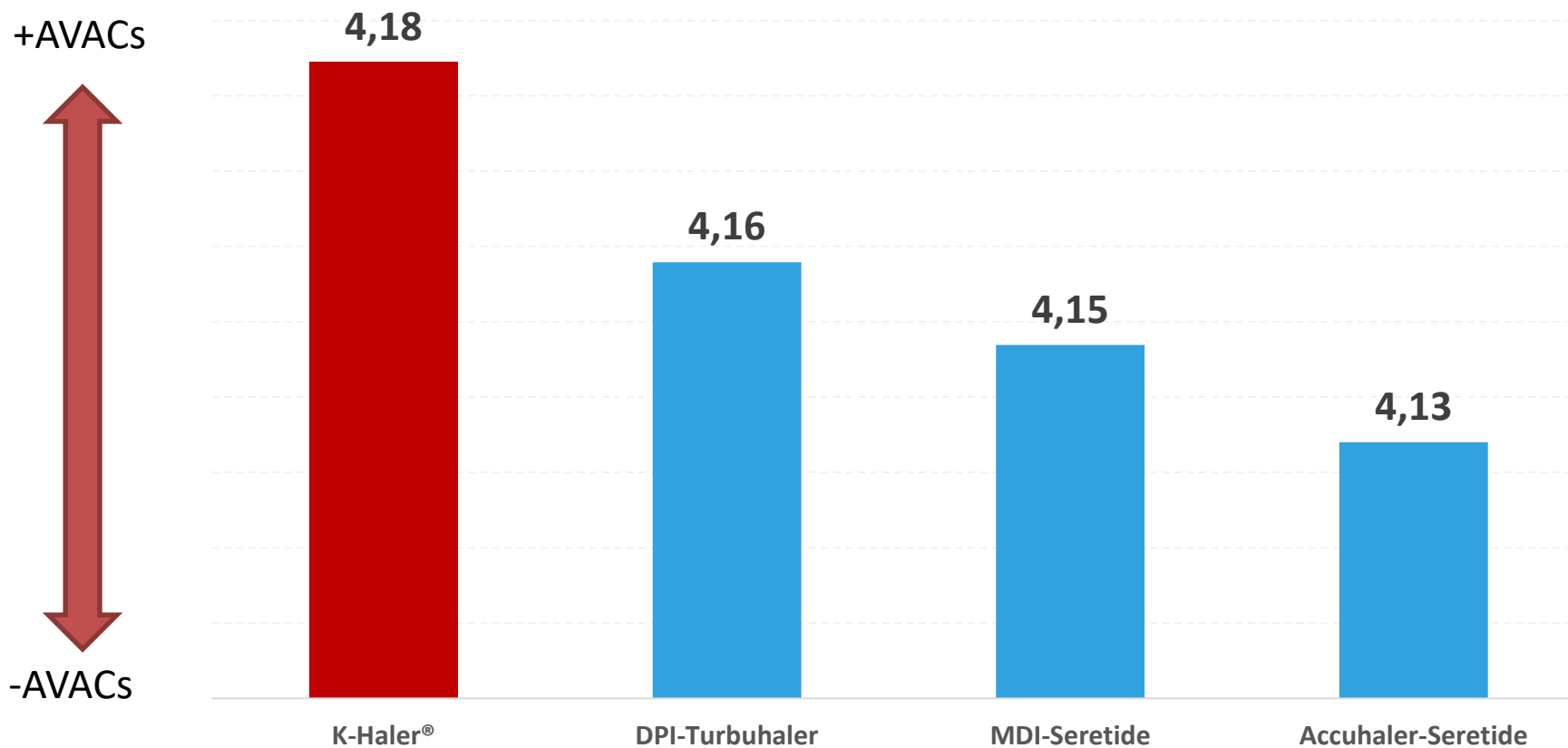


K-haler® evita entre 200 y 380 exacerbaciones por cada 1.000 pacientes



RESULTADOS: CALIDAD DE VIDA (UTILIDADES)

K-haler® es el dispositivo/fármaco con mayor calidad de vida a lo largo de los 5 años

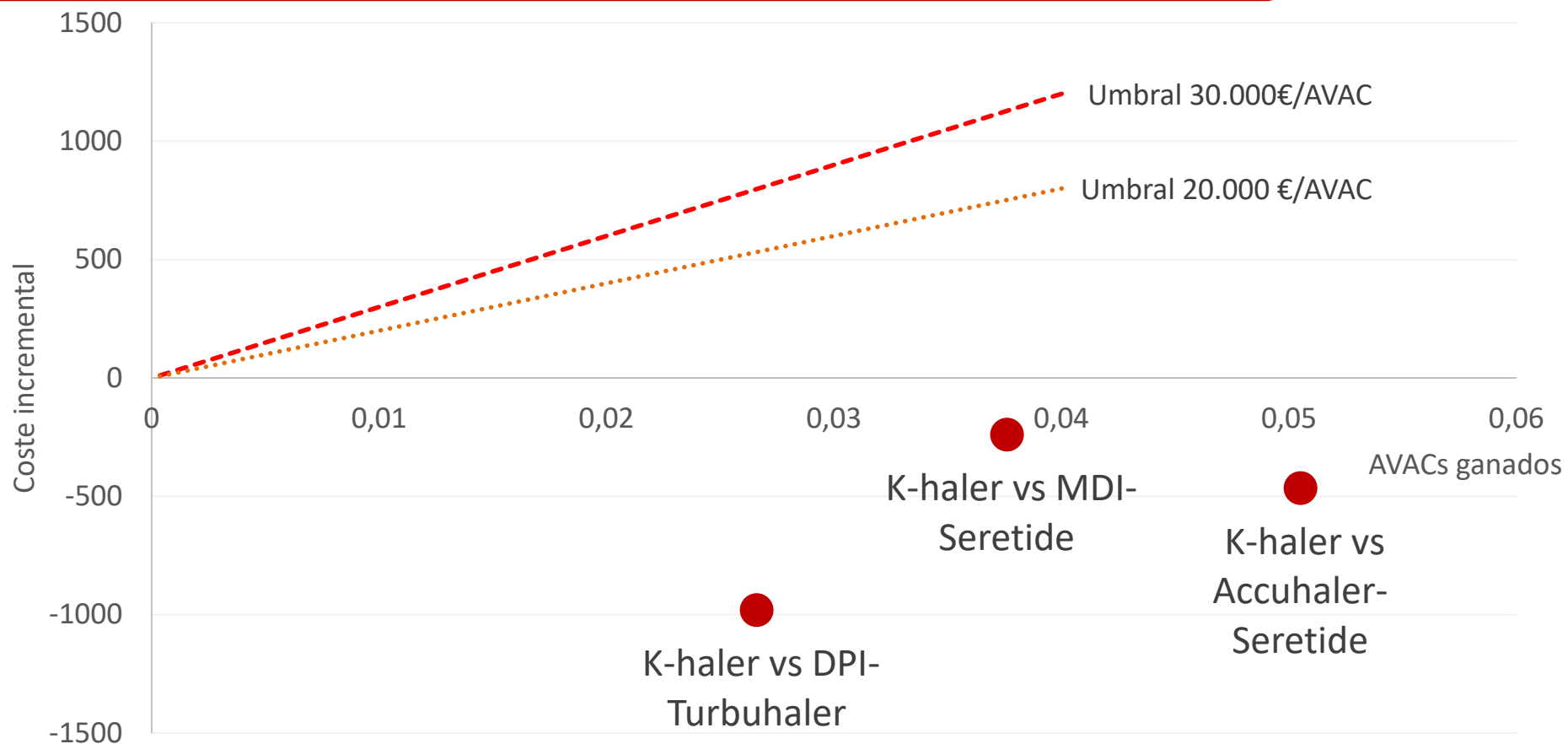


AVACs: Años de Vida Ajustados por Calidad

RESULTADOS: PLANO COSTE-EFECTIVIDAD

K-haler® (Flutiform®) es la alternativa de tratamiento dominante frente DPI-Turbuhaler®, Accuhaler® -Seretide® y MDI-Seretide®.

PERSPECTIVA SANITARIA

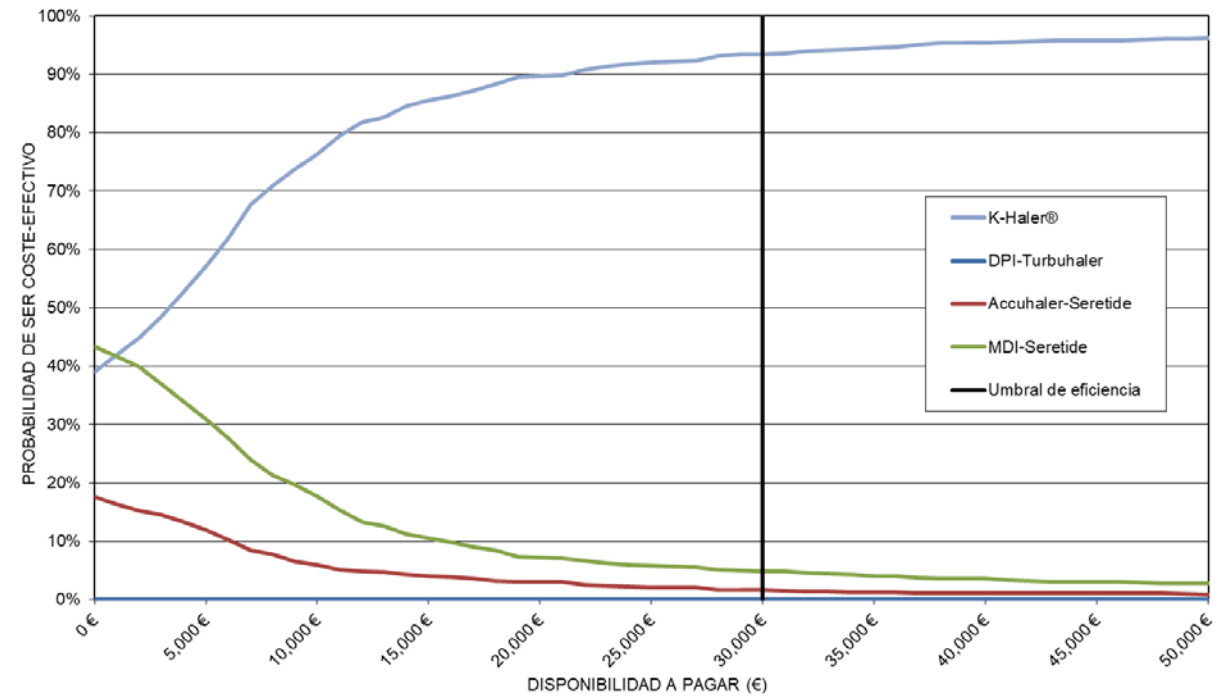
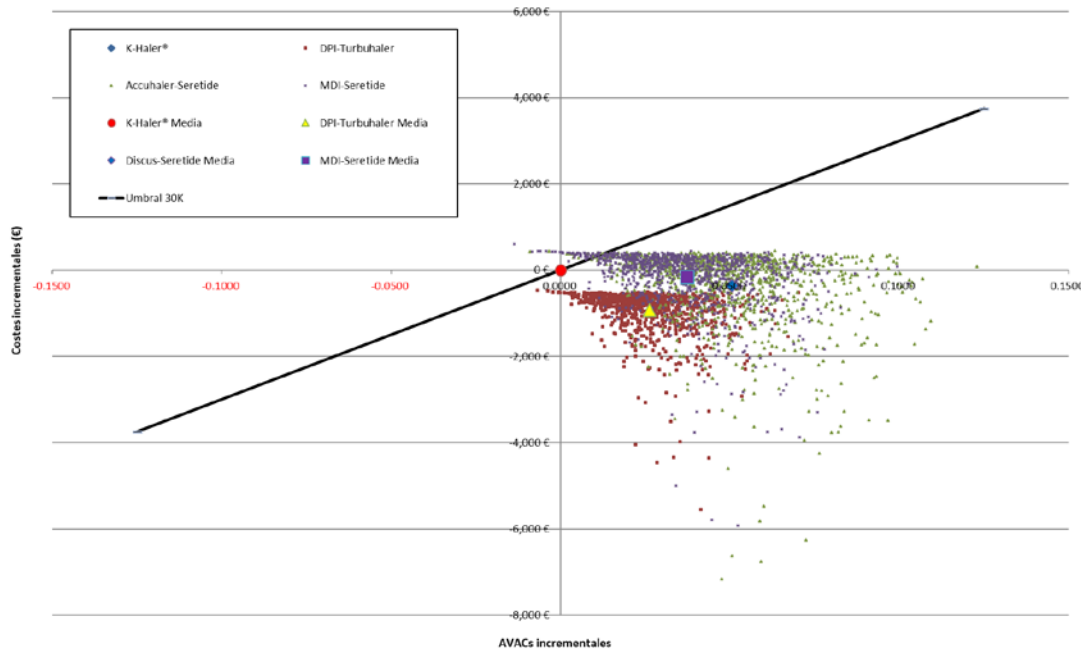


AVACs: AÑOS DE VIDA AJUSTADOS POR CALIDAD

* Valores por debajo de 30.000€/AVAC son favorables a k-Haler

RESULTADOS: A.S. PROBABILÍSTICO

K-haler® (Flutiform®) es el fármaco más coste-efectivo independientemente de la disponibilidad a pagar



AVACs: AÑOS DE VIDA AJUSTADOS POR CALIDAD

* Valores por debajo de 30.000€/AVAC son favorables a k-Haler

- La reducción de los errores con Flutiform[®] k-Haler[®] permite un mejor control de los pacientes y por tanto, mejorar tanto la efectividad como la calidad de vida.
- Flutiform[®] k-Haler[®] aporta más calidad de vida con un menor coste, es decir, es dominante frente al resto de tratamientos, según los criterios utilizados en España.