



**ANÁLISIS DE COSTO-UTILIDAD DE BARICITINIB Y UPADACITINIB  
COMPARADO CON DUPILUMAB EN MONOTERAPIA EN PACIENTES  
ADULTOS CON DERMATITIS ATÓPICA MODERADA A SEVERA EN  
COLOMBIA.**

**INVESTIGADORES:**  
**FABIO ENRIQUE OSPINA BOCANEGRA**  
fabio.ospina@urosario.edu.co  
**ANA MARIA GODOY COLLAZOS**  
anam.godoy@urosario.edu.co

**ASESOR METODÓLOGICO**  
**JOSE BAREÑO SILVA**

**Trabajo de investigación para optar al título de  
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**  
**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud**

**UNIVERSIDAD CES**  
**Facultad de Medicina**

**Maestría en Epidemiología**  
**Bogotá D.C, septiembre 30 del 2023**

**La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia**

## TABLA DE CONTENIDO

<b>RESUMEN</b>	<b>6</b>
<b>1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA</b>	<b>7</b>
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
1.2 JUSTIFICACIÓN	8
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	9
<b>2. MARCO TEÓRICO</b>	<b>10</b>
2.1 EPIDEMIOLOGÍA	10
2.2 FISIOPATOLOGÍA	10
2.3 DIAGNÓSTICO	11
2.4 TRATAMIENTO	12
2.4.1 Upadacitinib	12
2.4.2 Baricitinib	14
2.4.3 Dupilumab	15
2.5 CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS	16
2.6 CALIDAD DE VIDA	17
2.7 EVALUACIONES ECONÓMICAS	18
<b>3. HIPOTESIS</b>	<b>20</b>
<b>4. OBJETIVOS</b>	<b>21</b>
4.1 OBJETIVO GENERAL	21
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
<b>5. METODOLOGÍA</b>	<b>22</b>
5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN	22
5.2 TIPO DE ESTUDIO	22
5.3 POBLACIÓN OBJETIVO	22
5.3.1 Comparadores	22
5.3.2 Horizonte temporal	24
5.3.3 Perspectiva del estudio	24
5.3.4 Tasa de descuento	24
5.3.5 Desenlace	25
5.4 FUENTES DE INFORMACIÓN	25
5.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN	25
5.5.1 Criterios de inclusión	25
5.5.2 Criterios de exclusión	26
5.6 BÚSQUEDA	26
5.7 SELECCIÓN DE ESTUDIOS	26
5.8 MODELO	27
5.8.1 Medición de la efectividad	27
5.8.2 Determinación de los AVAC	27
5.8.3 Modelo de Márkov	28
5.8.4 Supuestos incluidos en el modelo	31
5.9 COSTOS	32
5.9.1 Medición	32
5.9.2 Estimación costos medicamentos	33
5.9.3 Estimación Costos insumos	34
5.10 ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD	39
<b>6. CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	<b>40</b>
<b>7. RESULTADOS</b>	<b>41</b>
7.1 FLUJOGRAMA DE BÚSQUEDA	41

7.2	<i>Características Sociodemográficas</i>	43
7.3	<i>Descripción de desenlaces de eficacia y seguridad de cada estudio.</i>	44
7.4	<i>Seguridad y eventos adversos</i>	45
7.5	<i>Modelo económico</i>	46
7.6	<b>ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD</b>	48
7.6.1	Análisis Univariado	48
7.6.2	Análisis probabilístico	51
<b>8.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>56</b>
<b>9.</b>	<b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	<b>58</b>
<b>10.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>59</b>
<b>11.</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>64</b>

## LISTA DE TABLAS

### Pág.

Tabla 1. Transformación de las variables DLQI A EQ5D	28
Tabla 3. Precios medicamentos	34
Tabla 4. Costo medicamentos anuales.	34
Tabla 5. Costos insumos de Hospitalización	35
Tabla 6. Costos cambios de estadios	36
Tabla 7. Costos eventos adversos	37
Tabla 9. Costos anuales totales	39
Tabla 10. Ensayos clínicos pivótales seleccionados.	42
Tabla 11. Características Sociodemográficas de los estudios pivótales	43
Tabla 13. Eventos adversos reportados en estudios pivótales	46
Tabla 14. Matriz RICE	46
Tabla 15. Análisis de una sola vía, evaluando tasas de descuento.	49
Tabla 17. Beneficio neto	51
Tabla 18. Análisis descriptivo simulación de Montecarlo para RICE Upadacitinib 15mg y 30 mg	52
Tabla 19. Análisis descriptivo simulación de Montecarlo para AVAC de Upadacitinib 15 mg y 30 mg	53

## LISTA DE GRÁFICOS

### Pág.

Gráfica 1. Modelo de Márkov para dermatitis atópica.	29
Grafica 2. Flujograma de búsqueda	41
Gráfica 3. Plano de Costo – Utilidad	47
Gráfica 4. Histograma simulación de monte carlo para RICE Upadacitinib 15 mg	52
Gráfico 5. Histograma simulación de monte carlo para RICE upadactinib 30 mg	53
Gráfica 6. Dispersión simulación de monte carlo relación costo utilidad para Upadacitinib 15 mg	54
Grafico 7. Dispersión simulación de monte carlo relación costo utilidad para Upadacitinib 30 mg	54
Gráfico 8. Curva de aceptabilidad Upadacitinib 15 mg/día	55
Gráfico 9. Curva de aceptabilidad para Upadacitinib 30 mg/día	55

## RESUMEN

**Introducción:** La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad de la piel con un alto impacto social y económico tanto para el sistema de salud como para el paciente, en Colombia las moléculas de Dupilumab, Upadacitinib y Baricitinib tienen aprobación por el Invima para su uso en casos de enfermedad moderada a severa. Dupilumab continúa siendo la primera línea de manejo para la dermatitis atópica, mientras que los inhibidores de la Janus kinasas (JAK) son considerados únicamente en fallo terapéutico del anticuerpo monoclonal, pues su uso es más frecuente en patologías de reumatología que en enfermedades de la piel. **Objetivo:** Establecer la costo-utilidad de Baricitinib y Upadacitinib comparado con Dupilumab en monoterapia en pacientes adultos con dermatitis atópica a moderada a severa en Colombia, desde la perspectiva del tercer pagador.

**Metodología:** Se realizó un análisis de costo-utilidad basado en un modelo de decisiones de Márkov a partir de fuentes secundarias, con revisión de la literatura. Teniendo en cuenta los precios en Colombia del 2023, desde la perspectiva del tercer pagador.

**Resultados:** Upadacitinib a dosis de 15 mg y 30 mg resultó ser costo-útil para el tratamiento de la dermatitis atópica, respecto al tratamiento estándar Dupilumab

**Discusión:** El Upadacitinib, aunque no es la primera línea de tratamiento para la dermatitis atópica en Colombia, según el presente estudio resultó ser más efectiva y económica para esta patología.

**PALABRAS CLAVE:** dermatitis atópica, biológicos, inhibidores JAK, costos y análisis de costos.

## **1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

### **1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad que puede afectar en todos los ciclos de la vida, se estima que su prevalencia en niños es aproximadamente del 20% y en adultos de un 10%, sus síntomas consistentes en lesiones en la piel como eccema, edema o eritema, aunque que no son mortales, si generan morbilidad y discapacidad en quien la padece, generando una carga social que interfiere en su calidad de vida y pueden desencadenar trastornos asociados a la salud mental (1,2).

En Estados Unidos, se estima que el costo anual de la DA oscila en unos 3,8 billones de dólares al año y que los costos asociados a la hospitalización en adultos son de 8.288.083 dólares y en niños de 3.333.868 dólares, que se relacionan a la exacerbación de crisis en temporadas de frío y humedad (3). Además, a los costos mensuales asociados al tratamiento en emolientes que son de 9,94 dólares y 7,88 en medicamentos de venta libre, con un gasto anual de 213 dólares para el paciente (4). Esto representa una gran carga para el sistema de salud, teniendo en cuenta que en las últimas décadas la prevalencia de esta enfermedad ha ido en aumento.

En Colombia no hay estudios enfocados a salud pública o costos de la enfermedad, sin embargo, lo reportado en la literatura muestra una carga económica elevada asociada a la DA, pues se estima que los pacientes gastan entre 100.000 COP y 500.000 COP mensuales en la compra de emolientes o tratamiento coadyuvantes que mejoren los síntomas, asimismo se ha reportado que la mitad de los pacientes no tienen ingresos fijos sino que dependían económicamente de alguien más lo que influye no solo en la economía personal, sino familiar (5).

Actualmente en el país el INVIMA tiene aprobado el uso de Dupilumab, Upadactinib y Baricitinib para la dermatitis atópica moderada a severa. Sin embargo, únicamente

Dupilumab es considerado como primera línea de tratamiento en esta patología; a nivel internacional y con el desarrollo moléculas como los inhibidores de la Janus Kinasa (JAK), el Baricitinib y Upadacitinib se han posicionado como alternativas terapéuticas en pacientes con DA moderada a severa, que hayan cursado con fallo terapéutico, o que no toleren los anticuerpos monoclonales. Por lo anterior, este estudio pretende evaluar la costó-utilidad de los inhibidores de la JAK (Upadacitinib y Baricitinib) como nuevas alternativas de primera línea en el tratamiento de DA moderada a severa frente a Dupilumab en Colombia.

## **1.2 JUSTIFICACIÓN**

Este estudio busca establecer la costó-utilidad de Upadacitinib y Baricitinib frente al Dupilumab. Se incluyeron los desenlaces clínicos de la efectividad de cada molécula según los estudios pivótales, y los desenlaces en calidad de vida, considerando este parámetro como uno de los principales descritos en la DA.

En caso de evidenciar una diferencia significativa, podría ser base para definir cambios en las guías de manejo y justificar el uso de un inhibidor JAK en Colombia como primera línea terapéutica para dermatitis atópica, teniendo en cuenta los diferentes desenlaces evidenciados en los estudios clínicos pivótales.

La comparación de estos medicamentos en cuanto a su costo-utilidad también serían de gran ayuda para la toma de decisiones del personal médico y de las instituciones prestadores del servicio de salud, quienes podrán definir que grupos de pacientes se verían más beneficiados de este medicamento, permitiendo tener una gama de alternativas y no un tratamiento estandarizado que puede no actuar igual en todos los pacientes.

Esta es una investigación de costo-utilidad donde se revisó literatura médica de la dermatitis atópica, Dupilumab, Baricitinib y Upadacitinib, además de información del Sistema de Información de Precios de medicamentos (SISMED) del Ministerio de

salud y protección social colombiano, para realizar un modelo económico ajustado al País.

### **1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la costó-utilidad de Baricitinib y Upadacitinib comparado con Dupilumab en monoterapia en pacientes adultos con dermatitis atópica de moderada a severa en Colombia, desde la perspectiva del tercer pagador?

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1 EPIDEMIOLOGÍA**

La Dermatitis Atópica (DA) se define como una enfermedad multifactorial crónica de la piel caracterizada por una respuesta inflamatoria sistémica que se manifiesta en el paciente con prurito, eccema y descamación. Actualmente se estima que a nivel mundial la prevalencia aproximada en niños es de un 20% y en adultos de un 10% (1,2). A nivel de Colombia en un estudio publicado en el 2012, mostró que la prevalencia de la DA en niños fue entre el 18 y 20%, mientras que en adultos fue del 11% siendo más frecuente en mujeres que en hombres, además se observó un alto sub-diagnóstico de la enfermedad, ya que por historia clínica solo el 6% de los pacientes tenían confirmados el diagnóstico (6).

### **2.2 FISIOPATOLOGÍA**

Si bien la DA tiene una gama de síntomas primariamente presentes en la barrera cutánea, como su nombre lo indica también tiene en cuenta la “atopia”, que se define como una hipersensibilidad en piel y mucosas desencadenada por el aumento anormal de la producción de Inmunoglobulina E (Ig.E) ante la exposición a antígenos ambientales o alérgenos, de carácter familiar (1,7). Sin embargo, esta respuesta inmune no está presente o comprobada en todos los casos diagnosticados, por lo que, se estima que alrededor de un 30 a 70% de los pacientes con DA no tienen un fenotipo atópico, es decir, no cursan con la llamada “marcha atópica” que es la sucesión cronológica de enfermedades alérgicas como rinitis, dermatitis, asma y alergia alimentaria (8,9).

Por tratarse de una enfermedad multifactorial, se han demostrado varios mecanismos–fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de los síntomas, que abarcan componentes ambientales y genéticos. Entre los factores influyentes se encuentran las anomalías de la barrera cutánea, las cuales están presentes tanto en

la piel enferma como en la sana, hay una hiperplasia de la epidermis con escasos infiltrados peri-vasculares de células T, como manifestación de una respuesta inflamatoria, adicionalmente puede presentarse aumento de la pérdida de agua, debido a la disminución de ceramidas cutáneas (1,10).

Otro factor asociado en la exacerbación de síntomas es la colonización por *Staphylococcus aureus* presente en el 90% de los casos (1), donde puede generar sobreinfección de lesiones como pústulas, además de estimular la inflamación de la dermis por una deficiencia de la inmunidad innata cutánea, donde hay déficit de péptidos anti-microbiales y disfunción de receptores TL (1,10).

En las últimas décadas, se ha profundizado en la patogénesis desde el enfoque genético, presente en un tercio de los pacientes con síntomas, donde se comprobó que algunos defectos de la barrera cutánea estaban estrechamente relacionados con mutaciones del gen de la filagrina, una proteína de la epidermis, que se deriva de la profilagrina y su degradación es base para la formación de factores naturales de hidratación o como se conoce en inglés natural moisturizing factor (NMF) presentes en el estrato corneo (1). Estos factores inhiben la acción de las proteasas y disminuyen el pH de la piel, aumentando su permeabilidad, dañando la barrera de protección cutánea y aumentando los síntomas irritativos de la piel (1,10).

### **2.3 DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de la DA es clínico y la sospecha diagnóstica se debe tener en todo paciente que refiera prurito en piel acompañado de tres o más síntomas como: dermatitis en zonas de pliegues, antecedentes familiares de dermatitis, xerosis en el último año, aparición de signos desde los 2 años de vida o antecedentes de asma o rinitis alérgica; Estos son conocidos como los criterios de United Kindom Working Party, con una sensibilidad del 85% y especificidad del 96% (1,11). Se puede clasificar en 4 niveles, los cuales determinarán el tratamiento médico:

- **Primero** – Inactivo: cuando no hay presencia de lesiones en piel.
- **Segundo** – Leve: donde hay zonas de xerosis, prurito ocasional y algunas zonas de enrojecimiento.
- **Tercero** –Moderado: Xerosis, prurito frecuente, enrojecimiento y engrosamiento de la piel.
- **Cuarto** –Grave: se evidencia áreas extensas de xerosis, prurito intenso, enrojecimiento, liquenificación, exudación, agrietamiento y alteración de la pigmentación.

En caso de presentar duda, se puede optar por biopsia de la piel, para descartar diagnósticos diferenciales (11).

## **2.4 TRATAMIENTO**

El tratamiento de la DA en adultos, se definirá según la severidad de los síntomas, teniendo como base la humectación de la piel y haciendo uso de emolientes. En los casos leves se opta acompañar la hidratación con una terapia tópica con glucocorticoides y/o inhibidores tópicos de calcineurina. En los casos moderados, se adiciona terapia tópica con tacrolimus, terapia UV, consulta psicosomática y control de factores ambientales. Finalmente, en los casos severos que llevan a hospitalización se consideras terapias de inmunosupresión sistémica como metotrexato, anticuerpos monoclonales como Dupilumab, inhibidores de la JAK como Upadacitinib o Baricitinib, Azatioprina y en casos de sobreinfección antibiótico coadyuvante (7,11).

### **2.4.1 Upadacitinib**

Es un medicamento inhibidor selectivo y reversible de las Janus kinasas - JAK; Estas son enzimas que envían señales a las citoquinas o factores de crecimiento determinantes en las cascadas inflamatorias, se dividen en JAK1 (señales de

citoquinas inflamatorias), JAK2 (Maduración de hematíes), JAK3 (control inmunitario) y TYK2, su función es fosforilar y activar los transductores de señales implicados en el daño de la barrera cutánea (12). El Upadacitinib obtuvo la aprobación por parte de la FDA en Estados Unidos en el 2019 para paciente con artritis reumatoide, artritis psoriásica y DA, en este ultima patología con la restricción de uso para mayores de 12 años y con peso por encima de 40 kg (13).

El estudio MEASURE UP 1 Y 2, evaluó la eficacia de Upadacitinib como monoterapia para tratamiento de DA. Ambos se realizaron bajo las mismas condiciones: multicéntricos, doble ciego y placebo controlado, se incluyeron pacientes de 12 a 75 años con DA moderada a severa, que eran candidatos para la terapia sistémica por pobre respuesta a tratamientos tópicos previos (14).

Durante el estudio se les asignó aleatoriamente dosis de Upadacitinib de 15mg, 30 mg o placebo (1:1:1) una vez al día por 16 semanas. Los resultados demostraron una significancia importante en los grupos que recibieron Upadacitinib de 15 y 30 mg, 196 [70%] de 281 y 270 [80%] de 285 pacientes respectivamente en comparación con respecto al grupo placebo, 46 [16%] de 281 pacientes en las dos primeras semanas (14).

Por otra parte, también se ha evaluado Upadacitinib en combinación con corticoides tópicos en el estudio AD Up. En este estudio los pacientes se aleatorizaron al tratamiento de manera doble ciego por 16 semanas, seguido de un periodo de extensión ciego de 120 semanas. Los pacientes fueron elegidos aleatoriamente para recibir upadacitinib de 15 mg, 30mg o placebo una vez al día, en combinación con cortico-esteroides tópicos. En la primera semana se indicaba corticoides tópicos todos los días de moderada potencia, luego las 3 semanas consecutivas se hizo uso de corticoide de baja potencia solo en áreas afectadas o en lesiones puntuales, en caso de desaparecer las lesiones se suspendía tratamiento tópico y se continuaba únicamente con el sistémico. Los resultados reportados fueron óptimos en seguridad y eficacia (15).

Para el caso de Upadacitinib 15 mg y 30 mg se evidenció menor uso de corticoide tópico de rescate 16 [5%] de 300 y 16 [5%] de 297 respectivamente, en comparación con las recaídas del grupo placebo 8 [26%] de 304 pacientes. Los eventos adversos más frecuentes presentados fueron acné, nasofaringitis, infección respiratoria de vía aérea superior, herpes oral, aumento de creatinina en sangre y cefalea (15).

#### **2.4.2 Baricitinib**

Baricitinib, es un medicamento oral tipo molécula pequeña el cual inhibe la JAK1 y JAK2, implicada en la patogenia de la DA (16). En los estudios fase 3 BREEZE-AD1 y BREEZE-AD2 que evaluaron el uso de Baricitinib en monoterapia, a la semana 16, más pacientes lograron el criterio principal de valoración de la Evaluación global de DA del investigador validado (0, 1) con Baricitinib 4 mg y 2 mg en comparación con placebo en BREEZE-AD1 [N = 624; Baricitinib 4 mg 16,8 % (P < 0,001), 2 mg 11,4 % (P < 0,05), 1 mg 11,8 % (P < 0,05), placebo 4,8 %], y BREEZE-AD2 [N = 615; Baricitinib 4 mg 13,8 % (P = 0,001), 2 mg 10,6 % (P < 0,05), 1 mg 8,8 % (P = 0,085), placebo 4,5 %]. La mejoría en la picazón se logró en la semana 1 con 4 mg y en la semana 2 con 2 mg. Se observaron mejoras en los despertares nocturnos, el dolor de piel y las medidas de calidad de vida en la semana 1 tanto para 4 mg como para 2 mg (P ≤ 0,05, todas las comparaciones) (17).

En los estudios a largo plazo, en última observación realizada se evidenció una ligera disminución de la respuesta en la escala Eczema Area and Severity o EASI-75 en el tiempo pasando de 70% a la semana 16 frente al 55,7% a la semana 68 (18).

En los estudios fase 2, en donde, se comparó el uso de Baricitinib a dos dosis (2mg y 4mg) más corticoides tópicos en comparación con el uso de placebo más corticoides tópicos, se evidenció un mayor número de pacientes que alcanzaron EASI-50 con dosis de Baricitinib de 4mg en comparación al grupo placebo (61% vs 37% [P = .027]) a la semana 16 de tratamiento. Adicionalmente, mejoro el prurito y

la pérdida de sueño en los pacientes. Aunque, tenía la limitación de evidenciar los resultados clínicos en monoterapia (19).

### **2.4.3 Dupilumab**

Dupilumab, un anticuerpo monoclonal totalmente humano que bloquea la interleucina-4 y la interleucina-13, ha demostrado eficacia en pacientes con asma y niveles elevados de eosinófilos (20). El bloqueo por parte de Dupilumab de estos impulsores de la inflamación mediada por células T auxiliares de tipo 2 (Th2), es clave dado el rol que desempeñan estas citoquinas en la patogénesis de la DA (21).

El ensayo clínico inicial de Dupilumab en DA busco evaluar la eficacia y la seguridad de varios regímenes de dosis de Dupilumab en adultos con DA de moderada a severa que no se controlan adecuadamente con tratamientos tópicos. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1:1:1:1:1) para recibir Dupilumab subcutáneo: 300 mg una vez una semana, 300 mg cada 2 semanas, 200 mg cada 2 semanas, 300 mg cada 4 semanas, 100 mg cada 4 semanas o placebo una vez a la semana durante 16 semanas.

Los resultados demostraron una mejor puntuación en la escala EASI favoreciendo a todos los regímenes de Dupilumab frente a placebo ( $p < 0.0001$ ): 300 mg una vez a la semana (-74 % [SE 5·16]), 300 mg cada 2 semanas (-68 % [5·12]), 200 mg cada 2 semanas (-65% [5·19]), 300 mg cada 4 semanas (-64% [4·94]), 100 mg cada 4 semanas (-45% [4·99]); placebo (-18% [5·20]) (22).

Posterior a la evaluación de los diferentes regímenes de dosificación, en los ensayos clínico SOLO1 y SOLO2 se buscó evaluar la proporción de pacientes que tenían una puntuación de 0 o 1 en la escala Evaluación global del investigador y una reducción

de 2 puntos o más en ese puntaje desde el inicio en la semana 16. Participaron adultos con dermatitis atópica de moderada a severa cuya enfermedad no se controlaba adecuadamente con el tratamiento tópico. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir, durante 16 semanas, Dupilumab subcutáneo (300 mg) o placebo semanalmente o la misma dosis de Dupilumab cada dos semanas alternando con placebo. El objetivo primario fue alcanzado en el 38%-36% de pacientes que recibieron Dupilumab cada dos semanas y en el 37%-36% con esquema de Dupilumab semanal, en comparación con el 10%-8% que recibieron placebo ( $p < 0.001$  vs placebo). El Dupilumab también se asoció con la mejora en otros puntos finales clínicos, incluida la reducción del prurito y los síntomas de ansiedad o depresión y la mejora en la calidad de vida (23).

## **2.5 CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS**

Es importante entender las diferencias entre la molécula pequeña vs los medicamentos biológicos, debido a que son tratamientos farmacológicos que pueden generar confusiones en cuanto su origen y uso. Las moléculas pequeñas son compuestos orgánicos con bajo peso molecular (aprox. 180 Dalton) que han adquirido fama por sus propiedades de farmacodinamia como atravesar barreras biológicas, hasta modular la respuesta en objetivos biológicos definidos (24,25).

Las moléculas pequeñas se diferencian a los biológicos en que su tamaño es mínimo, tienen biodisponibilidad oral, lo que la hace más atractivo al paciente para su consumo, y su producción a nivel de laboratorio es por síntesis química, mientras que los biológicos por el contrario, son moléculas grandes que requieren métodos de ingeniería genética para su producción, usualmente son cultivados a partir de sistemas vivos como fluidos, microorganismos, tejidos humanos o animales, lo que dificulta mantener su estabilidad y se puede ver afectada si no está en condiciones adecuadas (24,25).

Otra característica que diferencia la molécula pequeña del biológico es una capacidad menor de inmuno-genicidad, es decir, una menor facultad de generar respuestas inmunes en el ser vivo, lo que se traduce en menores efectos adversos, esto brinda seguridad tanto para el médico tratante como para el paciente (25). La innovación de estas moléculas durante los últimos años proporciona ahora una variedad de alternativas terapéuticas que se pueden adaptar a distintas necesidades y que cada vez buscan actuar puntualmente, sin ocasionar daños en otros órganos.

## **2.6 CALIDAD DE VIDA**

Una vez se ha confirmado el diagnóstico de la dermatitis atópica, se recomienda hacer uso de escalas de calidad de vida, como la DLQI (Quality of life in dermatology) y al IGA (Investigator Global Assessment), ya que los casos donde la enfermedad es moderada a severa, el paciente puede cursar con alteraciones en salud mental como la depresión, ansiedad, baja autoestima e incluso ideas suicidas asociadas al juicio social y adaptación al entorno, siendo una enfermedad que tiene tanto impacto comunitario como enfermedades crónicas cardiovasculares o de diabetes (7).

La escala DLQI (Anexos), es un cuestionario usado en la práctica clínica de dermatología no solo para dermatitis atópica, sino para otras patologías inflamatorias crónicas de la piel, se busca identificar la perspectiva del paciente frente a la enfermedad y como interviene en su calidad de vida, además de reconocer si el tratamiento recibido ha sido efectivo, teniendo en cuenta los síntomas presentados y la evolución propia posterior al inicio de la medicación (26,27).

Esta escala consta de 10 preguntas, que pueden tener una calificación de 0 a 3, siendo 0: no es relevante, 1 poco relevante, 2 relevancia intermedia y 3 muy relevante. La primera pregunta hace referencia a los síntomas, la segunda a los sentimientos frente a la enfermedad, la 4 y 5 en relación con las actividades diarias,

5 y 6 en actividades lúdicas, 7 vida laboral, 8 y 9 factores interpersonales y por último los factores secundarios del tratamiento (26,27).

La interpretación de la escala se da de la siguiente forma:

- 0 a 1 no afecta la calidad de vida del paciente
- 2 a 5 pequeño efecto en la vida del paciente
- 6 a 10 moderado efecto en la vida del paciente
- 11 a 20 alto efecto en la vida del paciente

La escala IGA (Anexos), evalúa el aspecto físico de las lesiones en la dermatitis atópica, donde otorga una calificación de 0 a 4 donde 0 es ausencia de inflamación, 1 eritema / induración y/o liquenificación apenas perceptible, 2 eritema / induración y/o liquenificación leve pero definido, 3: eritema / induración y/o liquenificación claramente perceptible y 4 lesiones marcadas y puede haber supuración o costras. Aquellos pacientes con dermatitis atópica moderada a severa tendrán clasificación de 3 a 4 en las lesiones de piel (28).

## **2.7 EVALUACIONES ECONÓMICAS**

El uso de estudios de evaluación económica es fundamental para la toma de decisiones en el sistema de salud de cada país, teniendo en cuenta que, los recursos en salud son limitados, surge la necesidad de evaluar estrategias que favorezcan tanto al paciente como al proveedor, buscando un equilibrio en relación beneficio–precio. Este tipo de estudio crea un modelo cuantitativo donde se estima económicamente el impacto de una nueva medida y la comparación con el Gold estándar actual, su principal objetivo es hacer un uso eficiente de los recursos (29).

Los estudios de costo–utilidad hacen parte de la gama de evaluaciones económicas, que exploran tanto el ámbito económico, como la calidad de vida posterior a una intervención, la medida de referencia son los años de vida ajustados por calidad (AVAC), donde se describe cuánto tiempo puede mejorar la intervención la patología

estudiada (29). Puesto que la dermatitis atópica (DA) es una enfermedad con un componente social y emocional de alto impacto, se considera que el estudio de costo-utilidad puede ser el más acertado para la toma de decisiones, ya que estima cuantos años gana el paciente en calidad de vida con control de la patología basal.

<b>Tipos de Evaluaciones Económicas</b>		
<b>Costo Utilidad*</b>	–	Análisis multidimensional que evalúa los años ajustados por calidad de vida, conocidos como AVAC
<b>Costo Beneficio</b>	–	Evaluación del costo de las tecnologías y la comparación del beneficio definido como una unidad monetaria
<b>Costo Efectividad</b>	-	Evalúa los costos de la atención y los compara con unidades clínicas como morbilidad, mortalidad o calidad de vida
<b>Costo Minimización</b>	-	Compara alternativas que tienen beneficios equivalentes o similares.

En el caso de Colombia, el sistema de salud se compone por un eje central llamado sistema general de seguridad social en salud (SGSSS), el cual maneja la afiliación por medio de las Entidades Promotoras de salud (EPS) que a su vez presentan servicios a través de las Instituciones Prestadores de Servicios (IPS). El sistema cuenta con dos tipos de regímenes para el Plan Obligatorio de Salud (POS), el contributivo y el subsidiado (30). La adquisición de los medicamentos se hace vía mercado institucional, donde los fármacos son adquiridos por la EPS y entregados a los pacientes a través de las IPS o las farmacias institucionales, la negociación de estos productos es estandarizada por el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS).

Cuando se hace referencia al tercer pagador, se alude a las aseguradoras o para el caso de Colombia las Entidades Promotoras de salud (EPS) que adquieren los medicamentos y son las intermediarias para llevar estos insumos a los pacientes, su

papel dentro del sistema de salud es fundamental, ya que son las encargadas de administrar los recursos.

### **3. HIPOTESIS**

Es costo-útil Baricitinib y Upadacitinib comparado con Dupilumab en monoterapia en pacientes adultos con dermatitis atópica a moderada a severa en Colombia, desde la perspectiva del tercer pagador.

**Ha** = Es costo-útil el uso de inhibidores JAK (Baricitinib y Upadacitinib) para dermatitis atópica moderada a severa.

**Ho** = No es costo-útil el uso de inhibidores JAK (Baricitinib y Upadacitinib) para dermatitis atópica moderada a severa.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Establecer la costó-utilidad de Baricitinib y Upadacitinib comparado con Dupilumab en monoterapia en pacientes adultos con dermatitis atópica a moderada a severa en Colombia, desde la perspectiva del tercer pagador.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar la efectividad de Baricitinib y Upadacitinib frente a Dupilumab y las utilidades asociadas a su uso en dermatitis atópica.
2. Estimar los costos directos asociados al tratamiento de los pacientes con dermatitis atópica moderada a severa.
3. Establecer la relación de costo-utilidad, para determinar la sensibilidad del modelo.

## **5. METODOLOGÍA**

### **5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN**

Es un estudio tipo evaluación económica de la salud para determinar la costo-utalidad, se plantea la comparación de tres opciones terapéuticas para el tratamiento de dermatitis atópica severa en población adulta de Colombia. Se realizó una evaluación económica de años de vida ajustado por calidad de vida, dentro del contexto del sistema de salud colombiano.

### **5.2 TIPO DE ESTUDIO**

Estudio observacional descriptivo, tipo Evaluaciones económicas de costo-utalidad. Por medio de un modelo de Márkov se compara el tratamiento biológico: Dupilumab, vs otras alternativas terapéuticas emergentes como lo son Baricitinib y Upadacitinib.

### **5.3 POBLACIÓN OBJETIVO**

Pacientes adultos mayores de 18 años con dermatitis atópica moderada a severa, sin respuesta a tratamiento tópico con corticoides y emolientes, los cuales se beneficiarían de un tratamiento sistémico, para control de la patología basal.

#### **5.3.1 Comparadores**

En la práctica clínica la Dermatitis Atópica se trata, en primera instancia, con corticoides tópicos en combinación con emolientes, en los casos donde la enfermedad es moderada a severa se hace uso de terapias sistémicas como Dupilumab, sin embargo, esta terapia no es efectiva o viable para todos los pacientes cuando se cursa con algún tipo de reacción adversa al medicamento o cuando hay

presencia de complicaciones propias del fármaco y es necesario suspender el tratamiento, por lo que, es preciso la búsqueda de alternativas terapéuticas que proporcionen al médico tratante un abanico de opciones que se ajuste a cada tipo de paciente, debido a esto, los inhibidores JAK como Baricitinib y Upadacitinib se han contemplado como opción en la tratamiento de esta patología.

### **Dupilumab**

Es un anticuerpo monoclonal totalmente humano que bloquea la interleucina-4 y la interleucina-13 (20). En Colombia en Julio del 2018 el INVIMA concedió registro sanitario al Dupilumab, conocido también como Dupixent para el tratamiento de dermatitis atópica moderada a severa en presentación inyectable de 300mg. Además, tiene el aval para el uso en asma moderada a severa y terapia de mantenimiento de función pulmonar (31). En Estados Unidos la FDA dio la primera aprobación en el 2017 para eczemas, sin embargo, en 2019 le otorga aprobación para el uso en dermatitis atópica y asma, actualmente se contempla también para poliposis nasal, Esofagitis eosinófila y prurigo nodularis (32). Su presentación consiste en una jeringa prellenada que se aplicara cada 2 a 4 semanas.

### **Upadacitinib**

Es un medicamento inhibidor selectivo y reversible de las JAK, también conocido comercialmente como RINVOQ. En Colombia el INVIMA en el 2020 aprobó su uso para adolescentes mayores de 12 años y adultos con dermatitis atópica severa que requieran tratamiento sistémico, además también está avalado su uso en artritis reumatoide activa moderada a grave con respuesta insuficiente a otros fármacos modificadores de la enfermedad (33). El Upadacitinib obtuvo la aprobación por parte de la FDA en Estados Unidos en el 2019 para paciente con artritis reumatoide, artritis psoriásica y DA, en este ultima patología con la restricción de uso para mayores de 12 años y con peso por encima de 40 kg (13). Sus presentaciones son tabletas de 15 y 30mg.

## **Baricitinib**

Es un medicamento oral tipo molécula pequeña inhibidos de la JAK1 y JAK2 (16) con el nombre comercial de OLUMIANT. El INVIMA en Colombia aprobó el uso de este fármaco para artritis reumatoide y Dermatitis atópica moderada a severa en el 2019 (33) . En el 2018 en Estado Unidos la FDA aprobó inicialmente su uso para artritis reumatoide sin respuesta a bloqueadores de TNF y posteriormente aprobó su uso para tratamiento de covid 19 y paciente con alopecia areata severa (32). En presentación de tabletas de 2 y 4 mg.

### **5.3.2 Horizonte temporal**

La DA, es una condición crónica, sistémica y recidivante, por lo que se fijó un horizonte temporal de 5 años, porque, aunque es una patología crónica, hay estudios descritos que evalúan disminución de la dosis en pacientes controlados, por lo que se puede presentar variabilidad de las dosis. Por lo tanto, un horizonte temporal de 5 años permite contemplar un tratamiento a largo plazo con posibilidades de cambio.

### **5.3.3 Perspectiva del estudio**

La perspectiva de esta evaluación corresponde al sistema general de seguridad social en Salud (SGSSS) en Colombia

### **5.3.4 Tasa de descuento**

Se fijó la tasa de descuento del 5% anual teniendo en cuenta las guías IETS, donde recomienda que los horizontes temporales mayores a 1 año deberían incluir un descuento común.

### **5.3.5 Desenlace**

Las medidas de desenlace centradas en el paciente incluidas en este trabajo son los años ajustado por calidad de vida (AVAC), el cual hace referencia a un índice de calidad de vida que determina cuantos años puede estar un paciente en un estado de salud óptimo (34). Se hizo uso de los resultados de las escalas analizadas en los artículos elegidos, como la DLQI y su transformación a EQ-5D para calidad de vida. Además, se tuvo en cuenta la cantidad de pacientes que abandonaron tratamiento y aquellos que lo continuaron. En cuanto a la seguridad, se determinó este factor mediante la evaluación de eventos adversos reportados en los artículos.

## **5.4 FUENTES DE INFORMACIÓN**

La revisión de la literatura se realizó en bases de datos de documentos publicados: PUBMED, SCIELO y SCOPUS. Además, se realizó una búsqueda manual para incluir artículos que no fueron detectados en la revisión de la literatura inicial.

## **5.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN**

Para la inclusión de documentos se eligieron estudios que evaluaron pacientes con dermatitis atópica moderada a severa en mayores de 18 años en tratamiento con Upadacitinib o Baricitinib.

### **5.5.1 Criterios de inclusión**

- Estudios que evalúen población adulta mayores de 18 años
- Dermatitis atópica moderada a severa
- Monoterapia con anticuerpos monoclonales o Inhibidores JAK
  - Tratamiento conjugado con corticoides

### **5.5.2 Criterios de exclusión**

- Estudios desarrollados en población pediátrica
- Estudios como reporte o series de casos
- Estudios descriptivos

## **5.6 BÚSQUEDA**

Se creó un algoritmo de búsqueda para cada medicamento teniendo en cuenta los términos MeSH: (((atopic dermatitis) AND (moderate)) OR (severe)), seguido por el nombre de cada medicamento por separado (Dupilumab, Upadacitinib y Baricitinib), a este algoritmo se le aplicaron los filtros de: ensayo clínico aleatorizado, inglés, español y adultos mayores de 18 años. Posteriormente se realizó una búsqueda manual para identificar artículos decisivos que no hubiesen sido identificados por los algoritmos, sin embargo, se evidenció que los artículos encontrados manualmente correspondían a los que previamente se hallaron con el algoritmo. Se usaron las bases de datos de PubMed, SCOPUS y Scielo para hacer la búsqueda.

## **5.7 SELECCIÓN DE ESTUDIOS**

Dos autores realizaron a primera selección de artículos teniendo en cuenta el título, resumen y los criterios de elegibilidad previamente descritos. Una vez se realizó el primer escrutinio, se hizo consenso para elegir los artículos que aporten más información para el diseño del modelo de Márkov.

## **5.8 MODELO**

### **5.8.1 Medición de la efectividad**

Se evaluaron los desenlaces de eficacia y seguridad teniendo en cuenta la revisión de la literatura, en base al algoritmo determinado. Los datos de efectividad se obtuvieron de los ensayos clínicos fase 3 de cada molécula, determinados por la mejoría en la escala de IGA. Las utilidades en salud se fijaron con los valores de las escalas DLQI de las poblaciones usadas en los estudios pivótales, se describió el DLQI inicial y el final posterior a 16 semanas de tratamiento, la mejoría se definió como disminución en más de 4 puntos en la escala.

### **5.8.2 Determinación de los AVAC**

Dado que este estudio va enfocado a la utilidad determinada por el DLQI y las escalas de calidad de vida ya aprobadas como la EQ-5D, se usó el método de mapeo reportado por Davinson NJ y Col (35), donde realizan un modelo de conversión de escalas DLQI a calidad de vida EQ-5D, para así determinar la utilidad. Aunque es un mapeo diseñado para psoriasis, se decidió usar esta herramienta por dos razones, en primera instancia se trata de otra patología asociada a la piel y, aunque ya hay literatura reportada de estudios de mapeo para convertir las escalas en dermatitis atópica, no se pudo contactar con los autores de dichos artículos, al no obtener respuesta para acceder al Excel o base estadística no se pudo hacer uso de ese modelo en este estudio económico.

El mapeo es un método estadístico aceptado para estimar la relación entre los resultados de los estudios clínicos y las escalas de utilidad, y proporciona una estimación cercana a los AVAC (Años de vida ajustado por calidad o QUALYS), ya que, al tratarse de un estudio económico basado en fuentes secundarias, no es posible obtener los valores concretos del EQ-5D porque no hay población de estudio.

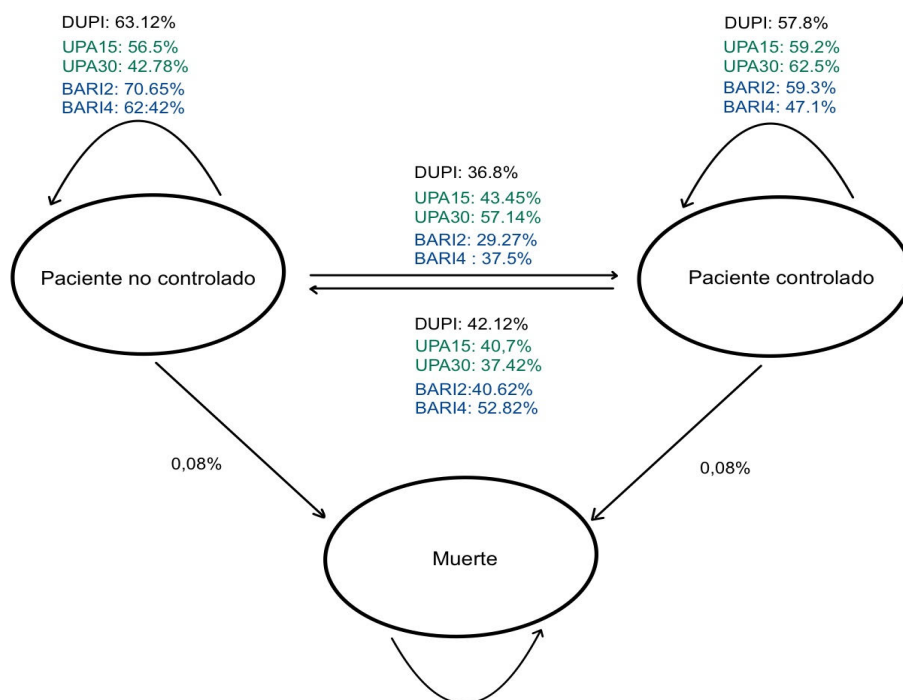
**Tabla 1. Transformación de las variables DLQI A EQ5D**

<b>Efectividad tecnologías</b>		
	<b>DLQI inicial</b>	<b>DLQI final</b>
Dupilumab 300 mg	15	6,3
Upadacitinib 15 mg	16,6	4,4
Upadacitinib 30 mg	16,6	3,3
Baricitinib 2 mg	13,5	2,1
Baricitinib 4 mg	14	3,4
<b>Transformación</b>		
<b>+ (35)</b>	<b>EQ5D inicial</b>	<b>EQ5D final</b>
Dupilumab 300 mg	0,7391	0,8157
Upadacitinib 15 mg	0,7294	0,8466
Upadacitinib 30 mg	0,7282	0,8611
Baricitinib 2 mg	0,7575	0,8776
Baricitinib 4 mg	0,7529	0,8563

+ Dato obtenidos del Excel del artículo

### **5.8.3 Modelo de Márkov**

Teniendo en cuenta que la DA es una condición crónica con un horizonte temporal vital se realizó un diagrama de Márkov. En el modelo de Márkov se establecieron tres estados: controlado, no controlado y muerte. Los estados de controlado y no controlado se establecieron basado en la opinión de dos expertos dermatólogos clínicos, se incluye la muerte como estado absorbente en los modelos de Márkov. La recaída en un paciente se define como la transición de un estado controlado a no controlado.



**Gráfica 1. Modelo de Márkov para dermatitis atópica.**

Se define como paciente controlado aquel que responde al tratamiento con el medicamento, el no controlado es cuando el paciente no presenta mejoría de las lesiones en la piel y por el contrario puede cursar con exacerbación de la enfermedad y la mortalidad se tomó como un supuesto global, ya que por sí misma la enfermedad no causa muerte, este supuesto se basó en los últimos datos reportados de la tasa de mortalidad global de Colombia para el año el 2021, que según el Banco Mundial 8 fallecidos por 1000 habitantes (36).

Los pacientes suelen transitar entre los estadios controlado y no controlado de acuerdo con las causas multifactoriales que pueden exacerbar la enfermedad, así como el manejo médico que se instaure (37,38). Para establecer la probabilidad de permanencia en el estado controlado se tomaron los resultados de los estudios a largo plazo y se usó el porcentaje de paciente que lograron una escala de IGA 0/1.

Para las probabilidades de transición entre un estado no controlado a controlado se consideró el porcentaje de paciente que cursaron con mejoría de la escala IGA a 0/1 descrita en los estudios pivótales, esta es una de las medidas alineada con la conducta durante la consulta dermatológica (39,40). El IGA, evalúa las lesiones en cuanto a signos inflamatorios leves hasta lesiones liquificadas severas y es considerada una medida de respuesta a diferentes alternativas terapéuticas en esta condición (41).

Para la determinación de las probabilidades de transición, los estados de salida se fijaron en las filas y los estados de llegada en las columnas, se reportó la transición de no controlado a controlado, permanencia en controlado y muerte, según lo descrito anteriormente, el resto de valores no reportados se sacaron sumando los valores de las filas para que llegaran al 100% o 1, ya que para las cadenas de Márkov es necesario que se cumpla el supuesto estadístico de que la suma de las probabilidades debe ser 1.

## Tablas 2. Probabilidades de transición

### Dupilumab 300 mg

Probabilidad de transición	Controlado	No controlado	Muerte
No controlado	36,80%(42)	63,12%	0,08%
Controlado	57,80%(43)	42,12%	0,08%
Muerte	0%	0%	100%

### Upadacitinib 15 mg

Prob transición	Controlado	No controlado	Muerte
No controlado	43,43%(14)	56,5%	0,08%
Controlado	59,20%(44)	40,7%	0,08%
Muerte	0	0	100%

### Upadacitinib 30 mg (15 mg cada 12 horas)

Prob transición	Controlado	No controlado	Muerte
No controlado	57,14%(14)	42,78%	0,08%
Controlado	62,50%(14,44)	37,42%	0,08%
Muerte	0	0	100%

### Baricitinib 2 mg

Prob transición	Controlado	No controlado	Muerte
No controlado	29,27%(45)	70,65%	0,08%
Controlado	59,3%(46)	40,62%	0,08%
Muerte	0	0	100%

### Baricitinib 4 mg (2 mg cada 12 horas)

Prob transición	Controlado	No controlado	Muerte
No controlado	37,50%(45)	0,08%	0,08%
Controlado	47,1% (46)	52,82%	0,08%
Muerte	0	0	100%

\*Prob: probabilidad

## 5.8.4 Supuestos incluidos en el modelo

- Se incluirán los costos actuales para dermatitis atópica de Baricitinib y Upadacitinib en Colombia.
- Se tomaron en cuenta eventos más frecuentes o de mayor relevancia para el especialista en la patología, debido a que son eventos adversos de mayor impacto en los costos y de interés en una condición dermatológica.
- El Baricitinib puede ser dado 1 vez al día (2mg) o cada 12 horas, 2 tabletas diaria (4mg)
- El Upadacitinib puede ser dado 1 vez al día (15 mg) o cada 12 horas, 2 tabletas diaria (30 mg)

- Con los 3 medicamentos se reporta en la literatura mejoría de los síntomas como prurito, edema y eritema.
- Todos los pacientes son previamente valorados por dermatología y no se tuvo en cuenta los costos asociados a consulta y exámenes, pues debido a que independientemente del medicamento que se escoja, se envían los mismos exámenes.
- Nunca se dejan medicamentos biológicos y de molécula pequeña al mismo tiempo para tratamiento de la dermatitis atópica

## **Infecciones**

- Se define infecciones como las reacciones adversas más frecuentes como lo son rinofaringitis, cefalea o herpes. Sin embargo, hay que tener en cuenta se pueden presentar casos complicados asociados a neoplasias.
- Para calcular el costo de las infecciones más frecuentes se eligieron las 2 patologías que se más frecuentes en los estudios pivótales y se calculó el costo del tratamiento desde la perspectiva de hospitalización, con un promedio de estadía de 2,7 días, teniendo en cuenta este referente de tiempo de la literatura americana (47)

## **5.9 COSTOS**

### **5.9.1 Medición**

Para los costos asociados al valor del fármaco se tomaron de los precios publicados en la página web del ministerio de salud: termómetro de precios, filtrados por comercialización institucional que hace referencia a los precios dados a clínicas, hospitales, EPS, IPS. En los casos de medicamentos complementarios como corticoides o los usados para el tratamiento de efectos adversos, se hizo uso de la

misma fuente del ministerio de salud y se promedió el valor del medicamento reportado según las diferentes casas farmacéuticas. Respecto a los efectos adversos se evaluaron aquellos que fueron más frecuentes por cada medicamento. Cabe aclarar que los valores asociados a consultas de profesionales y paraclínicos previos a iniciar el tratamiento con estos fármacos, no se incluyeron dentro del modelo debido a que, sin importar el medicamento, para todos requiere el mismo seguimiento.

La frecuencia de administración para Dupilumab fue tomada con base en la indicación aprobada por la agencia reguladora de los Estados Unidos Food and Drug Administration (FDA) (39,48). La frecuencia de administración para Baricitinib y Upadacitinib fue tomada con base en los estudios clínicos fase III.

La moneda usada para el análisis de costos fue el peso colombiano en el año 2023, con un valor del dólar de 4,155 COP para el 05.07.2023

### **5.9.2 Estimación costos medicamentos**

En la primera tabla se describe el precio de las presentaciones que hay en Colombia para los medicamentos, para las dosis de Dupilumab 300 mg, Upadacitinb 15 mg y Baricitinib 2 mg. Al momento de realizar el costeo se contemplaron las dosis de los inhibidores de la JAK 2 veces al día como lo proponen los estudios pivótales, es decir Upadactinib 15 mg cada 12 horas para un total de 30 mg y Baricitinb 2 mg cada 12 horas para un total de 4 mg, teniendo en cuenta lo anterior, se tomó el valor estándar y se multiplico por dos, asumiendo que se da el doble de la dosis para alcanzar los miligramos indicados.

**Tabla 3. Precios medicamentos**

<b>Termómetro de costo de medicamentos</b>		
	<b>Costo comercial</b>	<b>Costo Institucional</b>
<b>Upadacitinib</b> – RINVOQ 15 MG Caja x 28 tabletas		\$ 2.128.000
<b>Baracitinib</b> - OLUMIANT 2 MG Caja x 28 tabletas	\$ 1.817.544	\$ 1.726.626
<b>Dupilumab</b> -DUPIXENT 300MG Jeringa prellenada x 2 Unidades	\$ 8.592.116	\$ 8.623.047

<https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/termometro-de-precios.aspx>

Como se mencionó anteriormente, para el costo de los datos y la conversión de moneda, se tomó el precio del dólar del 05 de julio del 2023.

**Tabla 4. Costo medicamentos anuales.**

<b>COSTO DE TECNOLOGÍAS</b>			
<b>Tecnología</b>	<b>Costo mes COP</b>	<b>Costo Año COP</b>	<b>Costo años USD</b>
Dupilumab 300 mg	\$ 8.623.047	\$ 103.476.564	24.904
Upadacitinib 15 mg	\$ 2.280.000	\$ 27.360.000	6.585
Upadacitinib 30 mg	\$ 4.560.000	\$ 54.720.000	13.170
Baricitinib 2 mg	\$ 1.805.010	\$ 21.660.120	5.123
Baricitinib 4 mg	\$ 3.610.020	\$ 43.320.240	10.426

\*COP: peso colombiano \*USD: dólares

### 5.9.3 Estimación Costos insumos

Para el costeo de hospitalización se realizó un supuesto de noche en habitación compartida, con laboratorios de hemograma, pruebas de función hepática y renal, IgE y electrolitos, basado en las guías colombianas de Dermatitis atópica. Se definió un promedio de 2,7 días de hospitalización teniendo en cuenta los referentes de la literatura de Estados Unidos(47) a que en Colombia no hay información suficiente en este campo.

**Tabla 5. Costos insumos de Hospitalización**

<b>Costos insumos hospitalización</b>		
	<b>SOAT</b>	<b>ISS</b>
Hospitalización habitación bipersonal	\$ 324.800	\$ 67.245
Hemograma	\$ 32.100	\$ 11.015
Transaminasa oxalacetica	\$ 33.600	\$ 4.530
Transaminasa pirúvica	\$ 33.600	\$ 4.530
Creatinina	\$ 18.600	\$ 3.095
IgE	\$ 82.000	\$ 19.050
Magnesio	\$ 29.800	\$ 7.460
Potasio	\$ 46.000	\$ 8.370
Ac Úrico	\$ 21.700	\$ 3.315
Atención diaria medico	\$ 58.400	\$ 15.095
<b>Total</b>	<b>\$ 680.600</b>	<b>\$ 186.817</b>

Inicialmente se realizó un costeo comparando el valor del manual tarifario SOAT y de ISS, sin embargo por tratarse de una patología crónica que nunca ingresaría como accidente, se decidió únicamente tomar el valor del ISS + 30%, es decir \$186.817 + \$56.045 como valor determinado por las aseguradoras, para un costo final diario de hospitalización de \$242.861, este valor se multiplica por los 2,7 días promedio de hospitalización y se le suma el costo de los medicamentos, en este caso corticoides tópicos para un total de \$664.646.

Para determinar la frecuencia de uso de servicios de pacientes controlados y no controlados con DA se tomó el promedio de la frecuencia descrita en las publicaciones de Drucker AM, et al. (49,50). Los datos de las consultas por dermatología, las hospitalizaciones y las consultas por urgencias fueron basados en los costos del ISS + 30% solicitado por las aseguradoras, como se mencionó previamente. Para el cálculo de los estadios se multiplica el valor del insumo por la frecuencia del estadio controlado o no controlado.

En el caso de urgencias se consideró para el costeo el valor de la consulta por medicina general más el costo de medicamentos como corticoides tópicos más el promedio del costo de medicamentos asociados a eventos adversos, en este caso cefalea o rino-faringitis. Finalmente, para la casilla de formulación de medicamentos, se tomó como referente el valor promedio de gastos mensuales en medicamentos para dermatitis atópica de un estudio descriptivo desarrollado en la ciudad de Medellín(51).

**Tabla 6. Costos cambios de estadios**

Insumo	Costo Unidad USD	Frecuencia no controlada **	Frecuencia controlado **	\$\$ paciente no controlado USD	\$\$ paciente controlado USD
Consulta dermatología	1,9	4,9	3,9	9,5	7,6
Hospitalizaciones	160	0,5	0,4	80,0	64,0
Consulta Urgencias	8,9	1,2	1,0	10,7	8,9
Formulación medicamentos *	72,2	26,3	20,3	1.898,9	1.465,7
<b>Total (Costo año)</b>				1.999,2	1.546,2
<b>Mas 5%</b>				2.199,1	1.700,8
<b>Menos 5%</b>				2.199,1	1.700,8

\* Formulación de medicamentos (51)

\*\* Frecuencia controlado y no controlado (52)

Se sacó un porcentaje optimista y otro pesimista en relación con el 5%, para luego ser usados en el análisis de sensibilidad.

Para el cálculo de los efectos adversos del medicamento, se tuvo en cuenta las dos complicaciones más frecuentes descritas en los estudios pivótales de Dupilumab, Upadacitinib y Baricitinb, que en este caso fueron rinofaringitis y cefalea, haciendo uso de las guías colombianas publicadas para estas patologías, se determinó un promedio de costo de medicamentos utilizados más la atención de la consulta médica y el valor final de cada episodio se multiplico por la incidencia especificada

en los artículos. En este caso como el termómetro de medicamentos de ministerio de salud de Colombia mostraba varios precios para un mismo medicamento, se sacó el promedio del valor haciendo suma de todos los precios reportados, esto se hizo con cada uno de los tratamientos descritos.

La elección de cada medicamento fue basada en las guías colombianas para cada patología, Guía Colombiana para el tratamiento y profilaxis de la cefalea, Guía de tratamiento faringitis aguda.

**Tabla 7. Costos eventos adversos**

<b>Costo Cefalea</b>			
<b>Medicamento</b>	<b>Costo Institucional</b>	<b>Posología</b>	<b>Costo Tto completo</b>
Naproxeno 200 mg	\$ 264,4	C/12 h x 5 días	\$ 2.644
Metoclopramida 10 mg	\$ 282,1	C/8 h x 5 días	\$ 4.232
			<b>Tota</b>
			<b>\$6.876</b>
			<b>USD</b>
			<b>1,65</b>
<b>Costo Faringitis</b>			
<b>Medicamento</b>	<b>Costo Institucional</b>	<b>Posología</b>	<b>Costo tto completo</b>
Amoxicilina 500 mg	\$ 741,5	C/12 h x 10 días	\$ 14.830,0
Naproxeno 200 mg	\$ 264,4	C/12 h x 7 días	\$ 3.701,6
			<b>Total</b>
			<b>\$18.531,6</b>
			<b>USD</b>
			<b>4,46</b>

Como el modelo de Márkov se realizó con un supuesto de 1000 pacientes, para el cálculo de los costos de eventos adversos, se hizo uso del mismo supuesto de los 1000 pacientes, para determinar el costo anual.

**Tabla 8. Costos eventos adversos anuales**

<b>Supuesto de costos eventos adversos con 1000 pacientes</b>			
	<b>Incidencia Cefalea %</b>	<b>Costo Atención USD</b>	<b>Costo Anual USD</b>
Dupilumab	7%	4,57	320
Upadacitinib 15 mg	6%	4,57	274
Upadacitinib 30 mg	7%	4,57	320
Baricitinib 2 mg	9%	4,57	411
Baricitinib 4 mg	9%	4,57	389

	<b>Incidencia Rinofaringitis %</b>	<b>Costo atención USD</b>	<b>Costo Anual USD</b>
Dupilumab	7%	7,37	701
Upadacitinib 15 mg	6%	7,37	516
Upadacitinib 30 mg	7%	7,37	664
Baricitinib 2 mg	9%	7,37	848
Baricitinib 4 mg	9%	7,37	664

Finalmente teniendo los costos de los insumos, tecnologías y eventos adversos, se modeló los costos anuales por cada medicamento, en la casilla mes se describe el precio del costo del medicamento mensual, para el costo del año se multiplico este valor por 12 meses, en cuanto a los eventos adversos se sumó el total gastos de cefalea y de rinofaringitis para cada medicamento. Finalmente, el costo total del año se determinó sumando el costo anual del medicamento y el costo anual de eventos adversos.

**Tabla 9. Costos anuales totales**

<b>Tecnología</b>	<b>Costo mes USD</b>	<b>Costo Año USD</b>	<b>Costo anual EA USD</b>	<b>Costos total año USD</b>
Dupilumab 300 mg	2.075	24.904	1.021	25.925
Upadacitinib 15 mg	549	6.585	791	7.375
Upadacitinib 30 mg	1.097	13.170	984	14.153
Baricitinib 2 mg	434	5.213	1.260	6.473
Baricitinib 4 mg	869	10.426	1.052	11.478

\*EA: eventos adversos

## **5.10 ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD**

Se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar cómo cambian los resultados del modelo cuando se modifican ciertos parámetros que en el tiempo pueden tener variación, Se realizaron dos tipos de análisis, el primero de una sola vía, donde solo se cambió un parámetro manteniendo los otros constantes, en este caso se ejecutó un análisis con las diferentes tasas de descuento y otro con la variación de la utilidad, teniendo en cuenta el supuesto de aumento en los valores de la escala EQ5D.

Como segunda interpretación se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico mediante una simulación de monte Carlo, donde se modelo el comportamiento de algunos parámetros por medio de la generación de muestras aleatorias, en este caso 1000 simulaciones, haciendo uso de las variables, precio del medicamento, QUALYS y RICE.

## **6. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Es una investigación sin riesgo ético según la resolución colombiana número 8430 de 1993. No se hace uso de datos personales como historias clínica o cuestionarios, no se realizó intervenciones, ni se hizo uso de información sensible o confidencial, la información del presente estudio fue obtenida de fuentes secundarias y bajo las guías IETS de estudios económicos en salud.

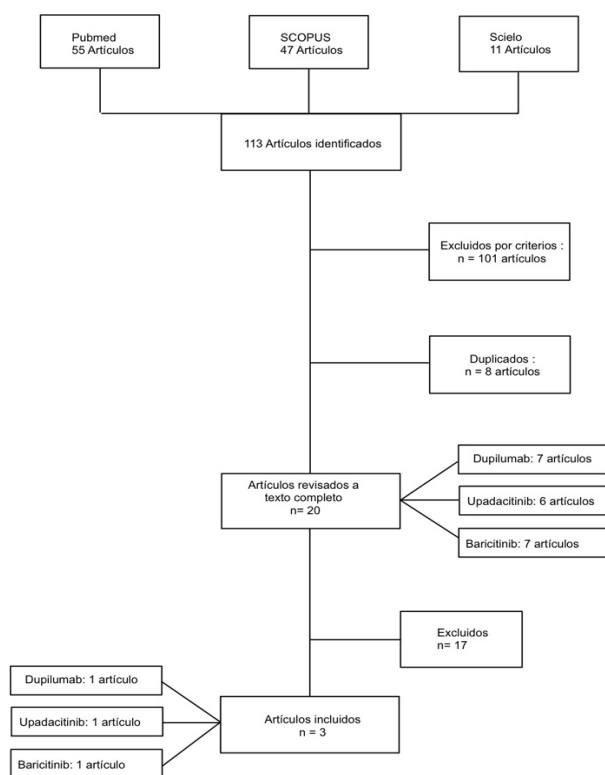
Se declara conflicto de interés por parte de uno de los investigadores quien trabaja en la industria farmacéutica.

El presente estudio fue valorado y aprobado por el comité de ética de la Universidad del Rosario, acta 502 del CEI-UR, el 17 de abril del 2023.

## 7. RESULTADOS

### 7.1 FLUJOGRAMA DE BÚSQUEDA

Teniendo en cuenta los algoritmos descritos en metodología se realizó la búsqueda de la literatura en cada una de las bases de datos previamente mencionadas. Se identificaron 113 artículos en total, al realizar la lectura de títulos y resúmenes se excluyeron 101, de los cuales 8 eran duplicados, permanecieron 20 artículos los cuales se analizaron a profundidad y se eligieron aquellos que mostraran datos relevantes sobre seguridad, eficacia y calidad de vida para cada medicamento, para finalizar con un total de 3 artículos (Tabla 10). A continuación, se presenta el diagrama de flujo producto de la búsqueda:



**Grafica 2. Flujograma de búsqueda**

**Tabla 10. Ensayos clínicos pivótales seleccionados.**

<b>Ensayos clínicos</b>	Two pase 3 triall of Dupilmab versus placebo in atopic dermatitis	Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials	Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials* Who Were Treatment Responders or Partial Responders An Extension Study of 2 Randomized Clinical Trials
<b>Metodología</b>	Aleatorizado Doble ciego Placebo controlado	Aleatorizado Doble ciego Placebo controlado	Aleatorizado Doble ciego Placebo controlado
<b>Población seleccionada</b>	Adultos mayores de 18 años con dermatitis atópica moderada a severa, sin control con el tratamiento tópico	Adultos entre 18 y 75 años con DA moderada a severa sin respuesta a terapia tópica	Adultos mayores de 18 años con dermatitis atópica moderada a severa sin respuesta a terapia tópica
<b>Grupos de comparación</b>	-Dupilumab: --300 mg semanal --300 mg quincenal -Placebo	-Upadacitinib: --15 mg día --30 mg día -Placebo	-Baricitinib: --1 mg --2 mg --4 mg -Placebo
<b>Comparador principal</b>	Mejoría en la escala IGA a la semana 16	Mejoría en la escala EASI e IGA a la semana 16	Mejoría de la escala IGA a la semana 16

## 7.2 Características Sociodemográficas

A continuación, se describen las poblaciones de cada estudio y las escalas de evaluación que se aplicaron en cada uno. Se evidencia que la edad promedio se encuentra en la cuarta década de la vida y que el grupo poblacional que más participantes tenía era de raza blanca. Además, en todos los estudios, los pacientes tenían más del 40% de compromiso del área corporal, siendo este uno de los factores determinantes para definir una dermatitis moderada a severa.

**Tabla 11. Características Sociodemográficas de los estudios pivótales**

	Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis		Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials		Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials* Who Were Treatment Responders or Partial Responders An Extension Study of 2 Randomized Clinical Trials	
	SOLO 1	SOLO 2	Measure up 1	Measure up 2	BREEZE AD 1	BREEZE AD 2
Numero de pacientes (n)	671	708	847	836	624	615
Mujeres (n)	281 (41.8%)	572 (80.7%)	391 (46.1%)	265 (31.6%)	233 (37.3%)	234 (38.%)
Hombres (n)	390 (58.1%)	136 (19.2%)	456 (53.8%)	471 (56.3%)	391 (62.6%)	381 (62%)
Edad (años) (x̄)	38.6	34.6	34	33.6	35.7	34.5
Raza (n)						
Blancos	450 (67.1%)	489 (69.1%)	555 (65.5%)	577 (69%)	366 (58.7%)	421 (68.5)
Negros	46 (6.8%)	48 (6.8%)	55 (6.5%)	51 (6.1%)	-	-
Asiaticos	161 (24%)	139 (19.6%)	203 (24%)	183 (21.9%)	189 (30.3%)	183 (29.8%)
Otros	14 (2.1%)	32 (4.5%)	34 (4%)	25 (3%)	69 (11%)	11 (1.7%)
Duración de la enfermedad (años)	26.6	24.8	20.7	20.2	25.7	24
IMC (x̄)	-	-	26	26	25	25.2
EASI score (x̄)	30.6	29.3	22.8	29.1	31	33.5
Scoring Atopic dermatitis score (x̄)	66	68.03	67.2	67	67.5	68
Pruritus NRS score (x̄)	7.6	7.7	7.4	7.3	6.4	6.6
POEM (x̄)	21	21.6	21.3	21.6	20.7	20.5
DLQI (x̄)	13.6	15.3	16.5	16.9	13.5	14.5
Superficie corporal comprometida % (x̄)	54.9	51.1	47	46.5	50.5	54

### 7.3 Descripción de desenlaces de eficacia y seguridad de cada estudio.

#### Desenlaces eficacia

En el caso de los estudios de Dupilumab 300 mg semanal y cada 15 días, tanto en el reporte de SOLO 1 y SOLO 2, los pacientes que recibieron el medicamento cursaban con una mejoría tres veces mayor que los grupos placebo.

**Tabla 12. Eficacia y seguridad reportada en los estudios pivótales**

	Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis					
	SOLO 1			SOLO 2		
	Placebo (N=224)	Dupilumab c/15 días (N=224)	Dupilumab semanal (N=223)	Placebo (N=236)	Dupilumab c/15 días (N=233)	Dupilumab semanal (N=239)
<b>IGA score de 0 o 1 o con reducción de <math>\geq 2</math> puntos del puntaje basal a la semana 16</b>	23 (10%)	85 (38%)	83 (37%)	20 (8%)	84 (36%)	87 (36%)
<b>EASI - 75 a la semana 16</b>	33 (15%)	115 (51%)	117 (52%)	28 (12%)	103 (44%)	115 (48%)

	Once-daily Upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials					
	Measure up 1			Measure up 2		
	Placebo (N=281)	Upadacitinib 15 mg (N=281)	Upadacitinib 30 mg (N=285)	Placebo (N=278)	Upadacitinib 15 mg (N=281)	Upadacitinib 30 mg (N=285)
<b>IGA score de 0 o 1 o con reducción de <math>\geq 2</math> puntos del puntaje basal a la semana 16</b>	24 (8.4%)	135 (48.1%)	177 (62%)	13 (4.7%)	107 (38.8%)	147 (52%)
<b>EASI - 75 a la semana 16</b>	46 (16.3%)	196 (69.6%)	227 (79.7%)	37(13.3%)	166 (60.1%)	206 (72.9%)

	Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials* Who Were Treatment Responders or Partial Responders An Extension Study of 2 Randomized Clinical Trials							
	BREEZE AD 1				BREEZE AD 2			
	Placebo (N=249)	Baricitinib 1 mg (N=127)	Baricitinib 2 mg (N=123)	Baricitinib 4 mg (N=125)	Placebo (N=249)	Baricitinib 1 mg (N=127)	Baricitinib 2 mg (N=123)	Baricitinib 4 mg (N=125)
<b>IGA score de 0 o 1 o con reducción de <math>\geq 2</math> puntos del puntaje basal a la semana 16</b>	12 (4.8%)	15 (11.8%)	14 (11.4%)	21 (16.8%)	11 (4.5%)	11 (8.8%)	13 (10.6%)	17 (13.8%)
<b>EASI - 75 a la semana 16</b>	22 (8.8%)	22 (17.3%)	23 (18.7%)	31 (24.8%)	15 (6.1%)	16 (12.8%)	22 (17.9%)	26 (21.1%)

En los estudios de Upadacitinib, aquellos que recibieron dosis de 15 mg tuvieron más de 3 veces mejoría respecto al grupo placebo y los que tomaron dosis de 30mg, la mejoría llegó a ser mayor al 50%. De los pacientes que recibieron Baricitinib, tanto en el BREEZE AD 1 como en el AD 2, el mayor porcentaje de mejoría fue en el grupo que recibió dosis de 4 mg día.

#### 7.4 Seguridad y eventos adversos

Para el análisis de los costos asociados a eventos adversos, se tuvieron en cuenta los eventos más frecuentes presentados en los estudios pivótales, como se muestra en la siguiente tabla fueron nasofaringitis y cefalea. Para el caso de eventos asociado a muertes que se reportan en el estudio SOLO2 con dupilumab de 300mg, la mortalidad registrada fue por un paciente con un cuadro de exacerbación de asma, con encefalopatía y falla respiratoria, el deterioro de su estado no fue por la dermatitis atópica sino por otra casusa, según el estudio de causalidad por parte del investigador, no está relacionada con el medicamento.

**Tabla 13. Eventos adversos reportados en estudios pivótales**

	SOLO 1	SOLO 2	Measure up 1	Measure up 2	BREEZE AD 1	BREEZE AD 2
	DUPI (N=218)	DUPI (N=237)	UPA 15MG (N=281)	UPA 15 MG (N=276)	BARI 2 mg (N=123)	BARI 2 mg (N=123)
<b>Eventos adversos severos</b>						
<b>Eventos severos</b>	2 (1%)	8 (3%)	6 (2%)	5 (2%)	0	3 (2%)
<b>Muerte</b>	0	1 (<1%)	0	0	0	0
<b>Eventos adversos con discontinuación del tto</b>	4 (2%)	3 (1%)	4 (1%)	11 (4%)	1 (<1%)	3 (2%)
<b>Eventos infecciosos</b>						
<b>Nasofaringitis</b>	25 (11%)	20 (8%)	22 (8%)	16 (6%)	12 (10%)	16 (13%)
<b>Infecciones de vía aérea superior</b>	11 (5%)	9 (4%)	25 (9%)	19 (7%)	3 (2%)	5 (4%)
<b>Herpes simple</b>	2 (1%)	1 (<1%)	0	3 (1%)	4 (3%)	7 (6%)
<b>Herpes Zoster</b>	0	0	5 (2%)	6 (2%)		
<b>Eventos no infecciosos</b>						
<b>Cefalea</b>	11 (5%)	22 (9%)	14 (5%)	18 (7%)	14 (11%)	9 (7%)
<b>Conjuntivitis</b>	7 (3%)	3 (1%)			2 (2%)	2 (2%)
<b>Aumento CPK</b>			16 (6%)	16 (6%)	1 (<1%)	1 (<1%)
<b>Exacerbación dermatitis atópica</b>	21 (10%)	38 (16%)	9 (3%)	8 (3%)	0 (0%)	1 (<1%)

## 7.5 Modelo económico

Con el análisis incremental de costos en la tabla 13 se determina que el Upadacitinib en dosis de 15 mg y 30 mg diarios es una alternativa dominante, pues es menos costosa y más efectiva. Es decir, el sistema de salud ahorraría dinero para dar al paciente un año de vida ajustado a calidad de vida (AVAC). En cuanto a Baricitnib de 2 y 4mg, resultaron ser alternativas dominadas, pues son menos efectivas.

**Tabla 14. Matriz RICE**

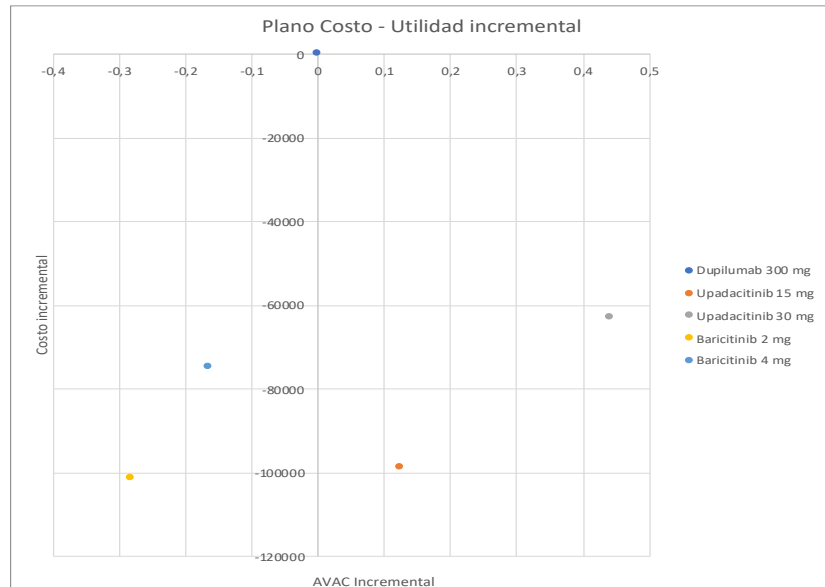
Alternativas	AVAC	AVAC Incremental	Costos esperados USD	Costo Incremental USD	RICE USD
Dupilumab 300 mg	2,16		147.680		
Upadacitinib 15 mg	2,29	0,12	48.899	-98.781	-797.070
Upadacitinib 30 mg	2,60	0,44	84.755	-62.925	-143.088
Baricitinib 2 mg	1,88	-0,28	46.268	-101.412	359.866
Baricitinib 4 mg	2,00	-0,16	72.836	-74.844	455.462

Como lo define el Manual IETS para Colombia el análisis de la alternativa dominante se debe ejecutar en relación con el 1 y 3 PIB per cápita para el País.

Regla de decisión; PIB per cápita para Colombia segundo trimestre del 2023 (53)

- 1 PIB per cápita USD 353.046.827
- 2 PIB per cápita USD 706.093.654
- 3 PIB per cápita USD 1.059.140.481

En este caso ninguna de las alternativas, tanto dominadas como dominantes, supera 1 PIB per cápita para Colombia, es decir todas desde el punto económico son viables para ser usadas, sin embargo, Dupilumab que es la primera línea de tratamiento y Upadacitinib son las que proporcionan una mejor utilidad, que se traduce en calidad de vida.



**Gráfica 3. Plano de Costo – Utilidad**

En el plano de costo – utilidad incremental es posible visualizar de una forma más gráfica como es el comportamiento de los medicamentos. En este caso Upadacitinib con sus dos

presentaciones se ubica en el cuadrante II, mientras que Baricitinib en el cuadrante III, que, aunque es más económico, sus beneficios no son mayores al tratamiento actual.

## **7.6 ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD**

### **7.6.1 Análisis Univariado**

El primer análisis univariado ejecutado fue cambiando únicamente la tasa de descuento, donde se evidencia nuevamente que, aunque no haya un descuento estipulado, ningún medicamento supera 1 PIB per cápita. También es claro que, aunque cambie la tasa, los AVAC incremental de baricitinib, no superan el valor de Dupilumab.

**Tabla 15. Análisis de una sola vía, evaluando tasas de descuento.**

• **Escenario tasa de descuento 0%**

Alternativas	AVAC	AVAC Incremental	Costos esperados USD	Costo Incremental USD	RICE USD
Dupilumab 300 mg	2,48		162.326		
Upadacitinib 15 mg	2,62	0,15	52.478	-109.848	-747.119
Upadacitinib 30 mg	2,99	0,51	91.638	-70.689	- 138.707
Baricitinib 2 mg	2,17	-0,31	44.519	-117.807	377.247
Baricitinib 4 mg	2,29	-0,19	75.670	-86.657	462.471

• **Escenario tasa de descuento 3%**

Alternativas	AVAC	AVAC Incremental	Costos esperados USD	Costo Incremental USD	RICE USD
Dupilumab 300 mg	2,28		150.986		
Upadacitinib 15 mg	2,41	0,13	48.827	- 102.159	- 770.669
Upadacitinib 30 mg	2,75	0,47	85.248	- 65.738	- 141.106
Baricitinib 2 mg	1,99	-0,29	41.422	- 109.564	373.661
Baricitinib 4 mg	2,11	-0,17	70.391	- 80.596	466.155

• **Escenario tasa de descuento del 5%**

Alternativas	AVAC	AVAC Incremental	Costos esperados USD	Costo Incremental USD	RICE USD
Dupilumab 300 mg	2,16		147.680		
Upadacitinib 15 mg	2,29	0,12	48.899	- 98.781	- 797.070
Upadacitinib 30 mg	2,60	0,44	84.755	- 62.925	- 143.088
Baricitinib 2 mg	1,88	-0,28	46.268	- 101.412	359.866
Baricitinib 4 mg	2,00	-0,16	72.836	- 74.844	455.462

• **Escenario tasa de descuento 7%**

Alternativas	AVAC	AVAC Incremental	Costos esperados USD	Costo Incremental USD	RICE USD
Dupilumab 300 mg	2,06		138.047		
Upadacitinib 15 mg	2,17	0,12	44.661	- 93.386	- 804.945
Upadacitinib 30 mg	2,47	0,42	77.958	- 60.089	- 144.518
Baricitinib 2 mg	1,79	-0,27	37.889	- 100.159	369.175
Baricitinib 4 mg	1,90	-0,16	64.367	- 73.680	470.756

El segundo análisis univariado evaluado fue ajustando únicamente la utilidad de Upadacitinib. Para el caso de la dosificación de 15 mg, se evidencia que un aumento en la calidad de vida impacta significativamente en el sistema de salud, llegando casi a duplicar el precio, mientras que, para la dosis de 30 mg, el precio se mantiene estable.

**Tabla 16. Análisis de una sola vía, evaluando cambios en la utilidad**

Utilidad Upadacitinib 15mg	Alternativas	QALYs	QALYs Incremental	Costos Esperados USD	Costo Incremental USD	RICE USD
	DUPI 300MG	2,16		147.680		
0,85	Upadacitinib 15 mg	2,29	0,12	48.899	98.781	797.070
0,86		2,28	0,12	48.899	98.781	817.867
0,87		2,27	0,11	48.899	98.781	895.111
0,88		2,26	0,10	48.899	98.781	988.466
0,89		2,25	0,09	48.899	98.781	1.103.563
0,90		2,24	0,08	48.899	98.781	1.248.995
Utilidad Upadacitinib 30mg	Alternativas	QALYs	QALYs Incremental	Costos Esperados USD	Costo Incremental USD	RICE USD
	DUPI 300MG	2,16		147.680		
0,86	Upadacitinib 30 mg	2,60	0,44	84.755	62.925	143.088
0,87		2,60	0,44	84.755	62.925	144.560
0,88		2,60	0,43	84.755	62.925	145.107
0,89		2,60	0,43	84.755	62.925	145.658
0,90		2,59	0,43	84.755	62.925	146.213

Finalmente, el último análisis univariado fue el beneficio neto, esta medida se usa para ver las ganancias en este caso lo que se ahorraría el sistema salud, su fórmula consiste en  $BN = (\text{efectividad incremental} * \text{umbral}) - \text{costo incremental}$  (54)

**Tabla 17. Beneficio neto**

<b>Beneficio neto</b>	
	<b>USD</b>
1PPC BN UPA 15MG	43.852.133
1PPC BN UPA 30MG	155.319.386
2PPC BN UPA 15MG	87.605.485
2PPC BN UPA 30MG	310.611.703
3PPC BN UPA 15MG	131.358.836
3PPC BN UPA 30MG	465.832.307

En este caso todos los resultados dieron positivos, lo cual quiere decir que, si sería una opción viable, pues permitiría disminuir los costos para el manejo de esta patología, si por el contrario los valores fueran negativo, haría referencia a que el sistema tiene perdidas con la alternativa terapéutica.

### **7.6.2 Análisis probabilístico**

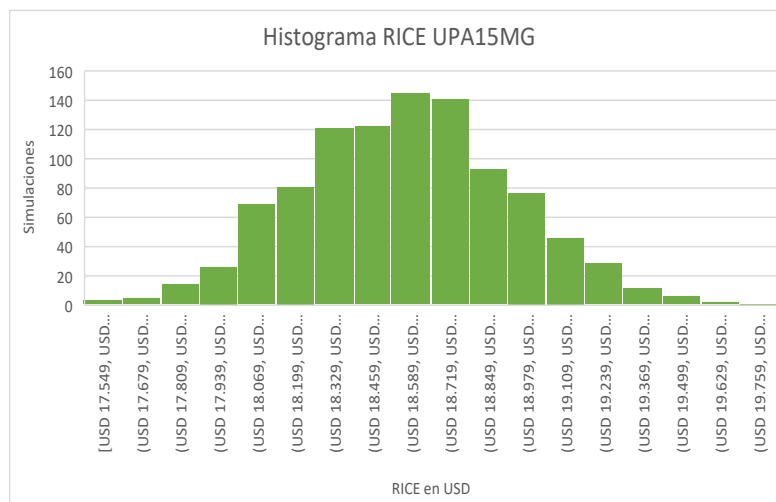
Para este caso se decidió hacer un análisis probabilístico haciendo una simulación de Montecarlo, este tipo de análisis matemático pretende simular un grupo grande de pacientes, para este estudio se decidió hacer 1000 simulaciones y a cada caso se le asigna un valor aleatorio que define si el paciente continúa controlado o pasa a un estado no controlado (55). Este modelo se corrió únicamente con la alternativa dominante Upadacitnib.

Para el análisis se determinó la media y la desviación estándar de las variables costo tratamiento de cada medicamento, costos esperados, Qualys y el rice se determinó con la diferencia entre costos esperados y los Qualys respectivos de cada fármaco. Dado que el supuesto de que estas variables tienen una distribución normal, se usó la formula “=distrb.norm.inv(aleatroio()); $\mu,\sigma$ ”.

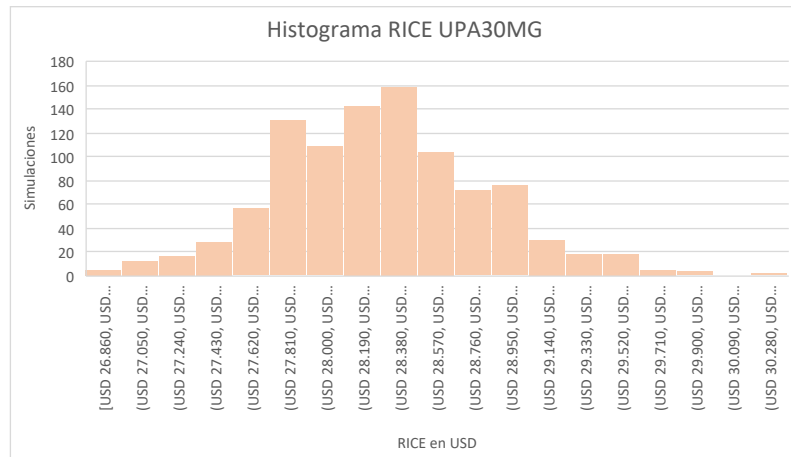
**Tabla 18. Análisis descriptivo simulación de Montecarlo para RICE Upadacitnib 15mg y 30 mg**

Análisis descriptivo RICE UPA 15		Análisis descriptivo RICE UPA 30	
Estadístico	USD	Estadístico	USD
Media	18.636	Media	28.382
Mediana	18.635	Mediana	28.367
Desviación estándar	361	Desviación estándar	545
Curtosis	-0,2	Curtosis	0,3
Coefficiente de asimetría	0,1	Coefficiente de asimetría	0,3
Mínimo	17.549	Mínimo	26.860
Máximo	19.769	Máximo	30.465

En ambos casos, la asimetría es muy cercana a cero, lo que quiere decir que, en la simulación no hay variación significativa de los datos, pero que realmente Upadacitnib de 30 mg se aleja un poco más de la distribución normal. Para Upadacitnib 15 mg la curtosis negativa hace referencia que los datos están concentrados en la media, mientras que para Upadacitnib 30 mg los datos están más dispersos y me generar una curva aplanada lo cual se puede confirmar con los histogramas de cada variable.



**Gráfica 4. Histograma simulación de Montecarlo para RICE Upadacitnib 15 mg**



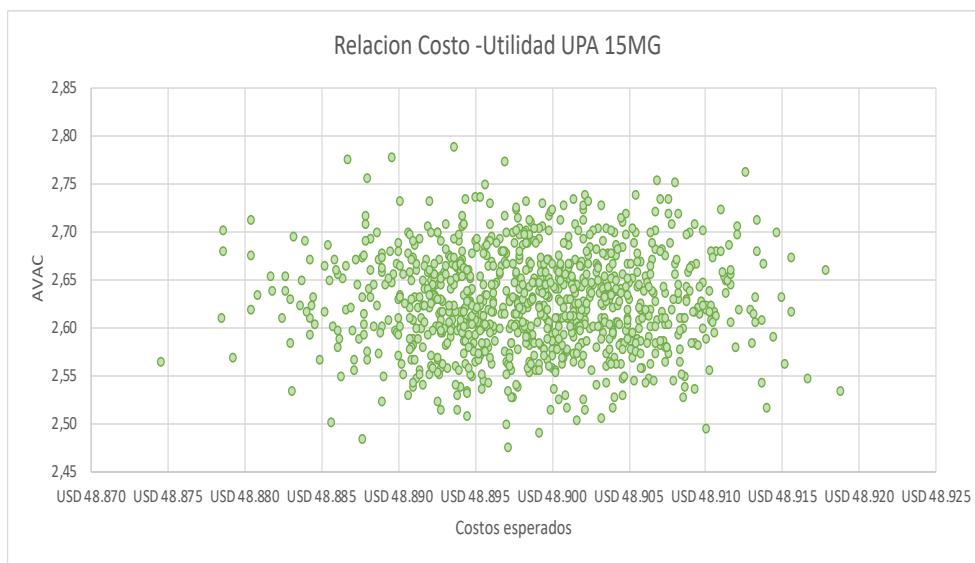
**Gráfico 5. Histograma simulación de Montecarlo para RICE upadactinib 30 mg**

En cuanto a los análisis descriptivos de la variable AVAC, Upadactinib de 15 mg tiene una distribución normal, con una asimetría de 0,0, mientras que para la dosis de 30 mg la distribución es más hacia la derecha. En general los datos son estables y no presentan mucha variación.

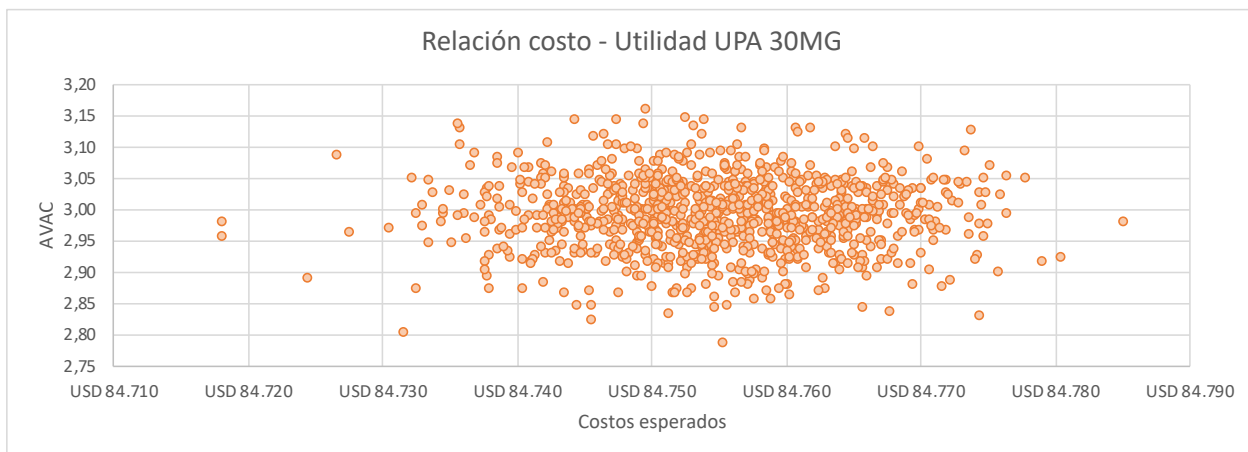
**Tabla 19. Análisis descriptivo simulación de Montecarlo para AVAC de Upadactinib 15 mg y 30 mg**

	Análisis descriptivo AVAC UPA 15MG	Análisis descriptivo AVAC 30 MG
Media	2,62	2,99
Mediana	2,62	2,99
Desviación estándar	0,05	0,06
Curtosis	-0,16	0,22
Coficiente de asimetría	0,0	-0,13
Mínimo	2,47	2,78
Máximo	2,79	3,16

Con la simulación también se realizaron curvas de costo utilidad comparando el costo esperado y los AVAC; tanto para Upadacitinib 15 mg como 30 mg se evidencio que no hay correlación entre estas dos variables, por lo tanto, el precio del medicamento es independiente a la calidad de vida o años ganados.

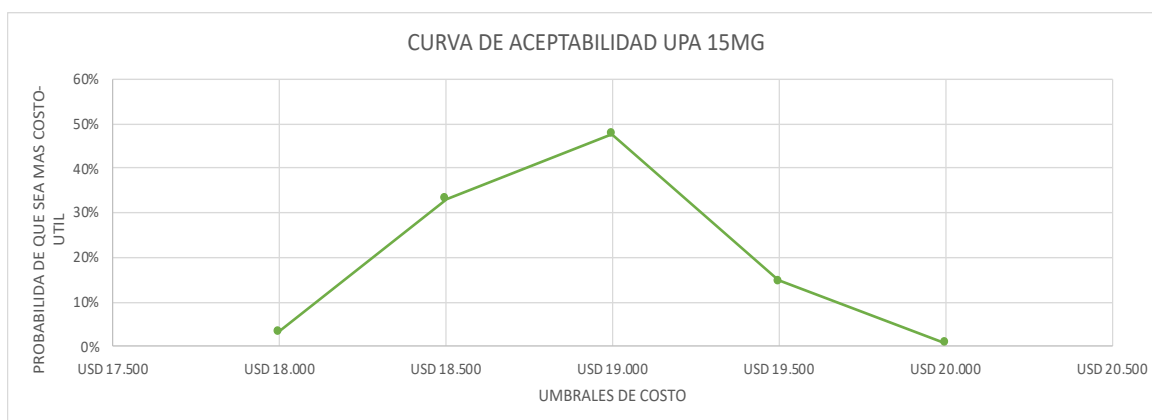


**Gráfica 6. Dispersión simulación de Montecarlo relación costo-utilidad para Upadacitinib 15 mg**

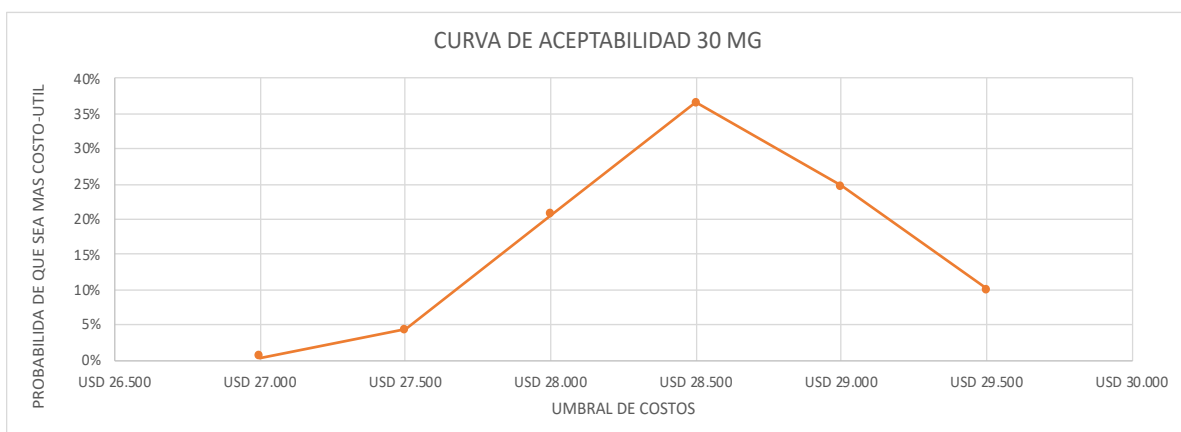


**Gráfico 7. Dispersión simulación de Montecarlo relación costo utilidad para Upadacitinib 30 mg**

Finalmente se crearon las curvas de aceptabilidad para diferentes umbrales con ambos medicamentos, en ambos gráficos fijando umbrales distintos según sus precios mínimos y máximos, cabe resaltar que esto se hizo como una actividad analítica y educativa, pues como se mencionó anteriormente ninguno de los medicamentos supera el umbral de pib per cápita.



**Gráfico 8. Curva de aceptabilidad Upadacitinib 15 mg/día**



**Gráfico 9. Curva de aceptabilidad para Upadacitinib 30 mg/día**

Considerando el análisis de sensibilidad de Montecarlo, se podría decir que la variable que mayormente puede cambiar al incluir la aleatorización es el costo del medicamento, y que no hay correlación entre la ganancia de calidad de vida y el precio del medicamento.

## 8. DISCUSIÓN

La dermatitis atópica es una patología con una alta carga económica y emocional tanto para el paciente como para el sistema de salud, por eso su control juega un papel tan importante en las dinámicas sociales. Actualmente en Colombia no se cuentan con estudios de costo-utilidad donde se comparen las diferentes alternativas terapéuticas e incluso la literatura asociada al impacto en salud pública, del sistema y del propio paciente es muy pobre. Por tal motivo, es importante hacer uso de los estudios económicos para la toma de decisiones en salud, pues partiendo del principio que los recursos son finitos, es vital, hacer un buen uso de estos mismos.

El presente estudio mostró que aunque las guías internacionales y colombianas siguen teniendo el Dupilumab como Gold estándar para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a severa, para Colombia el uso de Upadacitinib podría llegar a considerarse como primera línea de tratamiento o al menos como una alternativa útil, pues los resultados fueron contundentes en el sentido de que es un fármaco más económico que proporciona una mejor calidad de vida, lo que se traduce en satisfacción del paciente y optimización de los recursos en salud.

Los resultados de este estudio se correlacionan con los descritos en el estudio Heads Up publicado en 2021, el cual compara Upadacitinib de 30 mg/día frente a Dupilumab 300 mg semanales, allí se llegó a la conclusión que en un tiempo de 16 semanas, Upadacitinib demostró eficacia superior respecto al comparador, sin mayores cambios en la seguridad (56).

En cuanto a Baricitinib, un estudio de cohorte retrospectiva publicado este año en China describe que la eficacia del medicamento a dosis de 2 mg día es similar a la de Dupilumab a 300 mg semanales, con una mejoría en la escala EASI y NRS de prurito, sin embargo, al comparar el IGA el grupo que recibió Baricitinib tuvo un puntaje menor (57), este último hallazgo es similar al presente estudio, ya que el modelo de Márkov

se basó en los puntajes de la escala IGA, valdría la pena comparar como el modelo cambia haciendo uso de otro tipo de medición, ya que aunque este valor de IGA fue menor, la conclusión de Estudio realizado en China es que le prurito disminuyo significativamente en tiempo e intensidad, en el grupo que recibió Baricitnib.

Desde la perspectiva del tercer pagador Upadacitinib se posiciona como una buena alternativa, ya que el sistema de salud ahorraría dinero con la adquisición de este fármaco y el tratamiento en pacientes con dermatitis atópica, y como se mencionó previamente en el análisis incremental, tanto las dosis de 15 mg como 30 mg evidenciaron ser más eficaces y más económicas.

Finalmente, como limitaciones se encontró poca literatura económica sobre esta patología en Colombia, la mayoría de estudios usados para definir tiempos de hospitalización y porcentajes de pacientes controlados y no controlados fue tomada de Estados Unidos, ya que para Colombia no hay artículos que describan estas variables. Y en cuanto a la transformación de la variable DLQI a EQ5D sería interesante apreciar los resultados con un mapeo hecho específicamente para esta patología, ya que aunque la escala de psoriasis fue útil para dar ejecución al proyecto, puede incluir sesgos en la interpretación de los resultados, por tratarse de una etiología diferente.

## 9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En este estudio Upadacitinib a dosis de 15 mg / día y 30 mg / día resultó ser más costo-útil que Dupilumab de 300 mg semanales.

Baricitinib aunque tiene estudios que respaldan su eficacia, para Colombia no resultó ser una alternativa costo-útil, debido a que no hay ganancia en años ganados por calidad de vida, por lo que no es superior a la primera línea de tratamiento actual.

Los costos asociados a eventos adversos son muy similares en los tres medicamentos, todas las complicaciones que se presentaron fueron menos del 10%, por lo tanto, la mayor carga económica para el sistema de salud colombiano con el Dupilumab, es debido al precio propio del medicamento.

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barbarot S, Aubert H, Bernier C, Stalder JF. Dermatitis atópica. EMC - Dermatología [Internet]. 2016 Dec;50(4):1–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1761289616808924>
2. Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, Barington T, Bindslev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: Prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;70(7):836–45.
3. Narla S, Hsu DY, Thyssen JP, Silverberg JI. Inpatient Financial Burden of Atopic Dermatitis in the United States. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017 Jul 1;137(7):1461–7.
4. Silverberg JI. Public Health Burden and Epidemiology of Atopic Dermatitis. Vol. 35, *Dermatologic Clinics*. W.B. Saunders; 2017. p. 283–9.
5. Cuervo MM, Sanclemente G, Barrera LM. Clinical and sociodemographic features and quality of life in patients with atopic dermatitis who attended dermatology teaching clinics in Medellín, Antioquia and its metropolitan area. *Biomedica*. 2021;41(4):1–38.
6. Dennis RJ, Caraballo L, García E, Rojas MX, Rondon MA, Pérez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2012 May 2;12.
7. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;34(12):2717–44.
8. Arturo Aviña Fierro J, Castañeda Gaytán D. Núm. 2 • Mayo-Agosto. Vol. 15. 2006.
9. Barbarot S, Aubert H, Bernier C, Stalder JF. Dermatitis atópica. EMC - Dermatología [Internet]. 2016;50(4):1–22. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1761289616808924>
10. Eichenfield LF, Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, Simpson EL. Atopic Dermatitis: Epidemiology and Pathogenesis Update. Vol. 31, *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2012.
11. Colombiana A, Dermatología D, Dermatológica C. Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica en Colombia. 2018;250. Available from: [https://revistasocolderma.org/sites/default/files/guia\\_de\\_practica\\_clinica\\_dermatitis\\_atopica\\_oct\\_2018.pdf](https://revistasocolderma.org/sites/default/files/guia_de_practica_clinica_dermatitis_atopica_oct_2018.pdf)
12. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica rinvog 15 [Internet]. 2023 [cited 2023 May 18]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191404001/FT\\_1191404001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191404001/FT_1191404001.html)
13. fda, food and drugs. Highlight of prescribing information [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 18]. Available from: <https://www.fda.gov/media/155983/download>
14. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe

- atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *The Lancet*. 2021 Jun 5;397(10290):2151–68.
15. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021 Jun 5;397(10290):2169–81.
  16. Hoy SM. Baricitinib : A Review in Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2022;31(0123456789):1–12.
  17. Simpson EL, Lacour J -P., Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette R, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase <sc>III</sc> trials. *British Journal of Dermatology*. 2020 Aug 5;183(2):242–55.
  18. Silverberg JI, Simpson EL, Wollenberg A, Bissonnette R, Kabashima K, Delozier AM, et al. Long-term Efficacy of Baricitinib in Adults with Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Were Treatment Responders or Partial Responders: An Extension Study of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*. 2021;157(6):691–9.
  19. Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, Forman SB, Wilke A, Prescilla R, et al. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):913-921.e9.
  20. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2013 May 21;368(26):2455–66. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304048>
  21. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2014 Jul 10;371(2):130–9. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1314768>
  22. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, Bieber T, Blauvelt A, Papp K, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *The Lancet* [Internet]. 2016 Jan 2;387(10013):40–52. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00388-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00388-8)
  23. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2016 Sep 30;375(24):2335–48. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610020>
  24. Tiz DB, Bagnoli L, Rosati O, Marini F, Santi C, Sancineto L. FDA-Approved Small Molecules in 2022: Clinical Uses and Their Synthesis. Vol. 14, *Pharmaceutics*. MDPI; 2022.
  25. Hartmut Beck a †, Michael Härter a, Bastian Haß b, Carsten Schmeck a, Lars Baerfacker a. Small molecules and their impact in drug discovery: A perspective on the occasion of the 125th anniversary of the Bayer Chemical Research Laboratory. 2022;

26. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use [Internet]. Vol. 19, *Clinical and Experimental Dermatology*. 1994. Available from: <https://academic.oup.com/ced/article/19/3/210/6629483>
27. Restrepo C, Escobar Valencia C, María A, Giraldo M, Arango ST, Iván H, et al. Instrumentos de evaluación de la calidad de vida en dermatología. Vol. 26, *IATREIA*.
28. Simpson E, Bissonnette R, Eichenfield LF, Guttman-Yassky E, King B, Silverberg JI, et al. The Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD): The development and reliability testing of a novel clinical outcome measurement instrument for the severity of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Sep 1;83(3):839–46.
29. Zarate V. Evaluaciones económicas en salud: Conceptos básicos y clasificación. Vol. 138, *Rev Med Chile*. 2010.
30. Guerrero R, en MC, Isabel Gallego A. Sistema de salud de Colombia.
31. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA. Comisión revisora sala especializada de moléculas nuevas, nuevas indicaciones y medicamentos biológicos Julio de 2018. Colombia; 2018 Jul.
32. <https://www.drugs.com/history/dupixent.html>. 2022.
33. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. [https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp).
34. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud [Internet]. Available from: [www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)
35. Davison NJ, Thompson AJ, Turner AJ, Longworth L, McElhone K, Griffiths CEM, et al. Generating EQ-5D-3L Utility Scores from the Dermatology Life Quality Index: A Mapping Study in Patients with Psoriasis. *Value in Health*. 2018 Aug 1;21(8):1010–8.
36. OCDE BM. Datos Banco Mundial [Internet]. 2020. Available from: <https://datos.bancomundial.org/indicador>
37. Eckert L, Gupta S, Gadkari A, Mahajan P, Gelfand JM. Burden of illness in adults with atopic dermatitis: Analysis of National Health and Wellness Survey data from France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul;81(1):187–95.
38. Simpson EL, Guttman-Yassky E, Margolis DJ, Feldman SR, Qureshi A, Hata T, et al. Association of Inadequately Controlled Disease and Disease Severity With Patient-Reported Disease Burden in Adults With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2018 Aug 1;154(8):903.
39. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335–48.
40. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *The Lancet*. 2021 Jun;397(10290):2151–68.
41. Simpson E, Bissonnette R, Eichenfield LF, Guttman-Yassky E, King B, Silverberg JI, et al. The Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD): The development and reliability testing of a novel clinical outcome measurement instrument for the severity of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Sep;83(3):839–46.

42. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *New England Journal of Medicine*. 2016 Dec 15;375(24):2335–48.
43. Deleuran M, Thaçi D, Beck LA, de Bruin-Weller M, Blauvelt A, Forman S, et al. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Feb;82(2):377–88.
44. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, Chu CY, Hong HCH, Katoh N, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Follow-up Data From the Measure Up 1 and Measure Up 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*. 2022 Apr 1;158(4):404–13.
45. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette R, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol*. 2020 Aug;183(2):242–55.
46. Silverberg JI, Simpson EL, Wollenberg A, Bissonnette R, Kabashima K, DeLozier AM, et al. Long-term Efficacy of Baricitinib in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Were Treatment Responders or Partial Responders: An Extension Study of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*. 2021 Jun 1;157(6):691–9.
47. Narla S, Hsu DY, Thyssen JP, Silverberg JI. Inpatient Financial Burden of Atopic Dermatitis in the United States. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017 Jul 1;137(7):1461–7.
48. FDA. Highlights of prescribing information DUPIXENT® (dupilumab) [Internet]. Available from: [https://www.regeneron.com/downloads/dupixent\\_fpi.pdf](https://www.regeneron.com/downloads/dupixent_fpi.pdf)
49. Drucker AM, Qureshi AA, Amand C, Villeneuve S, Gadkari A, Chao J, et al. Health Care Resource Utilization and Costs Among Adults with Atopic Dermatitis in the United States: A Claims-Based Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jul;6(4):1342–8.
50. Shrestha S, Miao R, Wang L, Chao J, Yuce H, Wei W. Burden of Atopic Dermatitis in the United States: Analysis of Healthcare Claims Data in the Commercial, Medicare, and Medi-Cal Databases. *Adv Ther*. 2017 Aug 13;34(8):1989–2006.
51. Cuervo MM, Sanclemente G, Barrera LM. Clinical and sociodemographic features and quality of life in patients with atopic dermatitis who attended dermatology teaching clinics in Medellín, Antioquia and its metropolitan area. *Biomedica*. 2021;41(4):1–38.
52. Drucker AM, Qureshi AA, Amand C, Villeneuve S, Gadkari A, Chao J, et al. Health Care Resource Utilization and Costs Among Adults with Atopic Dermatitis in the United States: A Claims-Based Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jul;6(4):1342–8.
53. dane. <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/cuentas-nacionales/cuentas-nacionales-trimestrales/pib-informacion-tecnica>. 2023.
54. Mar Javier AFPRAA. Los modelos de Markov probabilísticos en la evaluación económica de tecnologías sanitarias: una guía práctica. *Gac Sanit* [Internet]. 2010 Jun;
55. Beck JR, Pauker SG. The Markov Process in Medical Prognosis. *Medical Decision Making*. 1983;3(4):419–58.
56. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe

Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2021 Sep 1;157(9):1047–55.

57. Liu B, Song X, Liao S, Luan T, Zhao Z. Comparison of Efficacy of Baricitinib and Dupilumab in the Treatment of Chinese Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis: A Retrospective Study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2023 May 26;1–9.

## 11. ANEXOS

### Escalas usadas para la evaluación de dermatitis atópica

<b>IGA-AD</b>	
<b>Uso</b>	<b>Describe la apariencia de las lesiones</b>
<b>PUNTAJE INTERPRETACION</b>	
<b>0 – Sin lesiones</b>	Sin presencia de signos inflamatorios de dermatitis atópica
<b>1 – Casi sin lesiones</b>	Eritema apenas perceptible, induración/pápulas o mínima liquenificación
<b>2 – Leve</b>	Ligero pero definido eritema (rosado), induración/ pápulas y/o ligera liquenificación
<b>3 – Moderado</b>	Eritema claramente definido (rojo), induración/ pápulas y/o liquenificación claramente definida. Puede haber presencia de supuración y costras
<b>4 – Severo</b>	Eritema marcado (Rojo brillante), marcada induración/ pápulas y/o marcada liquenificación. Enfermedad extendida, puede haber presencia de supuración y costras

<b>EASI</b>	
<b>Uso</b>	<b>Estima la superficie corporal afectada</b>
<b>PUNTAJE INTERPRETACION</b>	
Compromiso leve	1 a 7
Compromiso moderado	7.1 a 21
Compromiso grave	21.1 a 50
Compromiso muy grave	50.1 a 72

<b>NRS</b>	
<b>Uso</b>	<b>Evalúa intensidad del prurito</b>
<b>PUNTAJE INTERPRETACION</b>	
Prurito leve	< 3
Prurito moderado	≥ 3 y <7
Prurito grave	≥ 7 y >9
Prurito muy grave	≥ 9

<b>POEM</b>	
<b>Uso</b>	<b>Medición del eczema</b>
<b>PUNTAJE INTERPRETACION</b>	
Aclarado	0-2
Leve	3-7
Moderado	8-16
Grave	17 - 24
Muy grave	25 – 28

<b>DLQI</b>	
<b>Uso</b>	<b>Calidad de vida respecto a la enfermedad</b>
<b>PUNTAJE INTERPRETACION</b>	
No afecta la calidad de vida del paciente	0 – 1
Afecta levemente	2 – 5
Afecta Moderado	6 – 10
Afecta Grave	11 – 20
Afecta Extremadamente	21 – 30

**Escala de la Evaluación global del investigador aprobada para la dermatitis atópica**  
**vIGA-AD™**

**Instrucciones:**

*La evaluación global del investigador (Investigator Global Assessment, IGA) se selecciona usando los descriptores que figuran debajo que mejor describan la apariencia global de las lesiones en un punto cronológico determinado. No es necesario que estén presentes todas las características que se encuentran en Descripción morfológica.*

<b>Puntaje</b>	<b>Descripción morfológica</b>
<b>0: Clara</b>	Sin signos de inflamación de dermatitis atópica (sin eritema, sin induración/papulación, sin liquenificación, sin supuración/costras). Posible presencia de hiperpigmentación y/o hipopigmentación posterior a la inflamación.
<b>1: Casi clara</b>	Eritema apenas perceptible, induración/papulación apenas perceptible y/o liquenificación mínima. Sin supuración o costras.
<b>2: Leve</b>	Eritema leve pero definido (rosa), induración/papulación leve pero definida y/o liquenificación leve pero definida. Sin supuración o costras.
<b>3: Moderada</b>	Eritema claramente perceptible (rojo opaco), induración/papulación claramente perceptible y/o liquenificación claramente perceptible. Puede haber supuración y costras.
<b>4: Grave</b>	Eritema marcado (rojo profundo o brillante), induración/papulación marcada y/o liquenificación marcada. La enfermedad se extiende ampliamente. Puede haber supuración o costras.

**Notas:**

1. En determinados casos, utilice el grado de amplitud para diferenciar entre los puntajes.

Por ejemplo:

- Un paciente con eritema marcado (rojo profundo o brillante), papulación y/o liquenificación marcadas con extensión limitada, se considerará "3: Moderada".

2. No se deben considerar las escoriaciones cuando se evalúa la gravedad de una enfermedad.

Tomado de: [https://www.eczemacouncil.org/assets/docs/viga\\_translation/Validated-Investigator-Global-Assessment-Scale\\_vIGA-AD\\_2017\\_Spanish%28US%29.pdf](https://www.eczemacouncil.org/assets/docs/viga_translation/Validated-Investigator-Global-Assessment-Scale_vIGA-AD_2017_Spanish%28US%29.pdf) ; Acceso 26 de noviembre 2023.

## ÍNDICE DE CALIDAD DE VIDA EN DERMATOLOGÍA

DLQI

Hospital núm.:

Fecha:

Puntuación:

Nombre:

Diagnóstico:

Dirección:

El propósito de este cuestionario es medir cuánto ha afectado su problema de la piel a su calidad de vida DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA. Marque una casilla por pregunta.

1.	Durante la última semana, ¿cuánta picazón, molestia, dolor o sensación punzante ha sentido en la piel?	Muchísimo Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	Durante la última semana, ¿qué tan avergonzado o cohibido se ha sentido debido a su problema de la piel?	Muchísimo Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	Durante la última semana, ¿cuánto ha interferido su problema de la piel con ir de compras o cuidar la casa o el jardín?	Muchísimo Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No es pertinente <input type="checkbox"/>
4.	Durante la última semana, ¿cuánta influencia ha tenido su problema de la piel en la ropa que utiliza?	Muchísimo Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No es pertinente <input type="checkbox"/>
5.	Durante la última semana, ¿cuánto ha afectado su problema de la piel a sus actividades sociales o recreativas?	Muchísimo Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No es pertinente <input type="checkbox"/>
6.	Durante la última semana, ¿cuánto le ha dificultado su problema de la piel el practicar deportes?	Muchísimo Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No es pertinente <input type="checkbox"/>
7.	Durante la última semana, ¿su problema de la piel le ha impedido trabajar o estudiar?	sí no	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No es pertinente <input type="checkbox"/>
	Si la respuesta es "No", durante la última semana, ¿en qué medida su piel ha sido un problema en el trabajo o los estudios?	Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	Durante la última semana, ¿en qué medida su problema de la piel le ha generado dificultades con su pareja o con cualquiera de sus amigos cercanos o familiares?	Muchísimo Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No es pertinente <input type="checkbox"/>
9.	Durante la última semana, ¿en qué medida su problema de la piel le ha ocasionado dificultades sexuales?	Muchísimo Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No es pertinente <input type="checkbox"/>
10.	Durante la última semana, ¿en qué medida su tratamiento para la piel le ha resultado un problema, por ejemplo, desordenando su casa o quitándole tiempo?	Muchísimo Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No es pertinente <input type="checkbox"/>

Revise que haya respondido TODAS las preguntas. Gracias.

©AY Finlay, GK Khan, Abril 1992. Prohibida su copia sin la autorización de los autores.

Spanish (Colombia)

Tomado de: <https://www.cardiff.ac.uk/medicine/resources/quality-of-life-questionnaires/dermatology-life-quality-index> ; Acceso: 26 noviembre 2023.