



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Análisis de costo-efectividad de
lenalidomida más terapia de soporte
comparada con terapia de soporte sin
lenalidomida para el tratamiento de
pacientes con síndrome mielodisplásico y
delección 5q en Colombia**

Reporte No. 177

Mayo de 2016

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

Autores

Vera Cala, Lina María. Médica y Cirujana, MSc en Epidemiología, PhD (c) en Epidemiología. Universidad Industrial de Santander - UIS.

Cortés Aguilar, Alexandra. Economista, MSc en Ciencias Económicas, MSc en Economía, PhD en Economía. Universidad Industrial de Santander - UIS.

López Barbosa, Nahyr. Ingeniera de Sistemas, MSc en Bioestadística. Universidad Industrial de Santander - UIS.

Estrada Cañas, Ismael. Economista, MSc (c) en Economía y Desarrollo. Universidad Industrial de Santander - UIS.

Serrano Gómez, Sergio Eduardo. Médico y Cirujano, MSc en Epidemiología. Universidad Industrial de Santander - UIS.

Agradecimientos

Por su constante apoyo y valiosos comentarios a lo largo de todo el proceso de evaluación, los autores expresan sus agradecimientos a:

Arenas Mantilla, Mario Andrés. Médico y Cirujano, Especialista en Hematología, Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario de Santander - HUS.

Rosales Oliveros, Carmen. Presidenta, Asociación Colombiana de Hematología y Oncología – ACHO.

Medina, Mónica. Directora Ejecutiva, Fundación OPNICER Colombia.

Revisión por pares

Elizabeth Parody Rúa. PhD. Directora de Química Farmacéutica. Departamento de Ciencias Farmacéuticas. Universidad ICESI.

Entidad que solicita la evaluación

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

Fuentes de financiación

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

Conflictos de interés

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

Declaración de independencia editorial

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

Derechos de autor

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

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

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Vera L, Cortés A, López N, Estrada I, Serrano S. Análisis de costo-efectividad de lenalidomida más terapia de soporte comparada con terapia de soporte sin lenalidomida para el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico y deleción 5q en Colombia. Bogotá D.C. Universidad Industrial de Santander, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2015.

Correspondencia

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

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2015.

Tabla de contenido

1. Introducción.....	9
2. Metodología	12
2.1. Problema de decisión.....	12
2.2. Horizonte temporal.....	13
2.3. Perspectiva.....	13
2.4. Tasa de descuento	13
2.5. Modelo de decisión.....	13
2.5.1. Diseño.....	14
2.5.2. Probabilidades de transición	15
2.5.3. Desenlaces y valoración.....	16
2.6. Identificación, medición y valoración de costos.....	17
2.6.1. Medicamentos.....	17
2.6.2. Procedimientos.....	22
2.7. Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad	25
3. Resultados	25
3.1 Resultados del caso base.....	26
3.2 Análisis de sensibilidad.....	27
4. Discusión y conclusiones.....	30
Referencias bibliográficas.....	32
Anexos.....	34

Lista de abreviaturas y siglas

ACE	Análisis de costo-efectividad
CNPMDM	Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos
CUPS	Compilación de la Clasificación Única de Procedimientos en Salud
DANE	Departamento Administrativo Nacional de Estadística
Del 5q	Deleción 5q
EE	Evaluación económica
EPS	Entidad promotora de salud
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IPC	Índice de Precios al Consumidor
IT	Independencia transfusional
LMA	Leucemia mieloide aguda
POS	Plan Obligatorio de Salud
RC	Respuesta citogenética
RICE	Relación incremental de costo-efectividad
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SISMED	Sistema de Información de Precios de Medicamentos
SISPRO	Sistema Integral de Información de la Protección Social
SMD	Síndrome mielodisplásico
TDS	Terapia de soporte

Resumen

Problema de investigación	Estimar para el caso colombiano, la RICE de lenalidomida más terapia de soporte comparada con terapia de soporte sin lenalidomida para pacientes adultos con SMD y Del 5q en Colombia.
Tipo de evaluación económica	Análisis de costo-efectividad (ACE).
Población objetivo	Pacientes adultos con SMD y Del 5q en Colombia.
Intervención y comparadores	Intervención: lenalidomida (10 mg/día) más terapia de soporte. Comparador: terapia de soporte sin lenalidomida.
Horizonte temporal	Un (1) año.
Perspectiva	La perspectiva de análisis es la del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).
Tasa de descuento	No se aplicó tasa de descuento para costos ni para desenlaces en salud debido a que el horizonte temporal es de un año.
Estructura del modelo	Para capturar las principales características del SMD y Del 5q se desarrolló un modelo de Markov con probabilidades de transición basadas en el estado de transfusión del paciente, la progresión a LMA y la muerte. La duración del cada ciclo (28 días) se basa en el intervalo de dosificación para lenalidomida.
Fuentes de datos de efectividad y seguridad	Los datos de efectividad y seguridad para la elaboración del modelo se obtuvieron del ensayo clínico Fase III MDS-004, el único identificado de este tipo que compara el uso de lenalidomida contra placebo en pacientes con SMD y Del 5q dependientes de transfusión.
Desenlaces y valoración	Como unidad natural de desenlace se tomó la proporción de pacientes que alcanzan independencia de transfusión de sangre por un mínimo de 8 semanas consecutivas.
Costos incluidos	Se consideran eventos generadores de costos todos los recursos directos asociados al uso de las tecnologías evaluadas.
Fuentes de datos de costos	SISMED 2015, Manual de Tarifas ISS 2001 + 30%, Circular No. 02 de 2015 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos, 4 laboratorios clínicos y 2 hemocentros del país.

Resultados del caso base	La alternativa de lenalidomida más terapia de soporte es una opción costo-efectiva comparada con la terapia de soporte sin lenalidomida para el tratamiento de SMD y Del 5q en Colombia.
Análisis de sensibilidad	El análisis de sensibilidad determinístico muestra que los resultados del caso base no son sensibles a variaciones en los costos, aunque cambios en las efectividades pueden alterar esta conclusión. El análisis de sensibilidad probabilístico muestra que, con una probabilidad del 98%, la alternativa de lenalidomida más terapia de soporte sería costo-efectiva para todos los umbrales superiores a \$6.345.981,2.
Conclusiones y discusión	Es razonable incorporar en el POS la alternativa de lenalidomida más terapia de soporte para el tratamiento de SMD y Del 5q. Esta recomendación obedece a que la tecnología evaluada es costo-efectiva, pero sobre todo a que los pacientes a quienes se les administre esta opción de tratamiento pueden experimentar una mejoría significativa en su calidad de vida.

1. Introducción

El análisis de costo-efectividad de lenalidomida más terapia de soporte comparada con terapia de soporte sin lenalidomida para el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) y delección 5q (Del 5q) en Colombia, se desarrolla en el marco del mecanismo técnico-científico para la ampliación progresiva del plan de beneficios y la definición de la lista de exclusiones, establecido en el artículo 15 de la Ley 1751 de 2015. Estas tecnologías fueron seleccionadas por la Dirección de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), y remitidas al Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) para su evaluación

Los síndromes mielodisplásicos representan un grupo diverso de neoplasias hematológicas de las células progenitoras hematopoyéticas en las que la anormalidad funcional de la médula ósea causa citopenias y constituye un riesgo variable de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA) en cerca del 30% de los pacientes debido a la insuficiente producción de células sanguíneas maduras (1). Los SMD son poco frecuentes en menores de edad y adultos jóvenes (con una tasa de incidencia de 0,2 casos por 100.000 personas/año en menores de 40 años y 4,8 casos por 100.000 personas/año en población entre 41 y 69 años). No obstante, en individuos entre 70 y 79 años la tasa de incidencia aumenta hasta cerca de 30 casos por 100.000 personas/año y alcanza los 51,5 casos por 100.000 personas/año en mayores de 80 años (2). De acuerdo con los registros del Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO), el total de casos diagnosticados en Colombia con SMD durante el periodo comprendido entre los años 2009 y 2013 fue de 2.857, con un promedio anual de 571 casos.

Los SMD son una de las neoplasias más comunes en personas de edad avanzada a nivel mundial. La edad promedio de diagnóstico es de 70 años, aunque el 25% de los casos se presentan en personas mayores de 80 años (3), de modo que la edad constituye uno de los principales factores de riesgo. Otros factores de riesgo se asocian con la exposición a medicamentos antineoplásicos, radiaciones ionizantes y exposición ocupacional a los derivados del benceno (4). Así mismo, se ha establecido que el hábito de fumar aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad. Presenta una incidencia ligeramente mayor en el sexo masculino con una relación de hasta 2:1 en algunas revisiones.

Entre el 20% y el 70% de los pacientes diagnosticados con SMD presentan anormalidades citogenéticas, dentro de las que sobresale la delección aislada del 5q, presente en el 10-15% de los casos y reconocida como entidad específica por los sistemas de clasificación a nivel mundial (5). La Del 5q se caracteriza por un curso benigno y de bajo riesgo, aunque puede afectar la calidad de vida del paciente debido a la presencia de síntomas como fatiga y disnea, ocasionados tanto de manera directa por la enfermedad como por la reacción a los tratamientos con medicamentos y a las transfusiones de sangre. Los sistemas de clasificación patológica y de riesgo para predecir la supervivencia general y la evolución de los SMD a LMA permiten establecer

categorías de riesgo que son utilizadas en la planificación inicial del tratamiento, mediante una evaluación basada en el riesgo individual de cada paciente.

El tratamiento estándar de SMD consiste en una terapia de soporte que incluye transfusiones de sangre (glóbulos rojos o plaquetas, según necesidad), agentes estimulantes de la eritropoyesis, factores estimulantes de colonias de granulocitos y quelación de hierro por sobrecarga (6, 7). La mayoría de los pacientes con SMD son transfusión-dependientes, una característica asociada a una supervivencia global significativamente más corta comparada con pacientes que alcanzan independencia transfusional. Además, la dependencia transfusional se relaciona directamente con una reducción de la calidad de vida, con un aumento del riesgo de complicaciones cardíacas, diabéticas o hepáticas, y con un incremento de los costos anuales de tratamiento.

En pacientes con SMD y Del 5q, la lenalidomida, un fármaco inmunomodulador, es una intervención terapéutica efectiva que ha demostrado su beneficio clínico, principalmente en parámetros específicos de respuesta (independencia transfusional – IT y respuesta citogenética – RC) (6, 7). De igual forma, la evidencia clínica ha demostrado que la lenalidomida tiene una mayor efectividad en dosis de 10 mg/día y ciclos de 28 días, los días 1 a 21 (7-9). No obstante, la dosis deberá ser ajustada por el especialista de acuerdo a los análisis de laboratorio y, en casos severos (grado 3 o 4) de trombocitopenia (plaquetas < 25.000/mm³), neutropenia (neutrófilos < 500 /mm³) o rash, puede ser necesario interrumpir el tratamiento (10). En general, los beneficios del uso de lenalidomida se relacionan con su capacidad para reducir la dependencia de transfusión del paciente (todo lo cual puede mejorar su calidad de vida relacionada con la salud) y, en consecuencia, su potencial para reducir los costos de tratamiento. No obstante, la evidencia clínica disponible no es concluyente acerca de su capacidad para prolongar el tiempo de progresión de SMD a LMA (6-9, 11).

El tratamiento con lenalidomida implica una terapia de soporte enfocada especialmente en la contingencia de eventos adversos debido a que el medicamento causa toxicidad hematológica (6-9, 11). En todo caso, la terapia de soporte administrada en el tratamiento con lenalidomida es distinta a la terapia necesaria para el tratamiento sin lenalidomida. En cuanto a la evaluación económica de lenalidomida, se identificaron dos estudios previos en los que el medicamento resultó ser costo-efectivo y costo-útil. En el primero (11), realizado en Estados Unidos en 2006, la relación incremental de costo-efectividad (RICE) se estimó en 16.066 dólares por año libre de transfusión y la relación incremental de costo-utilidad se estimó en 35.050 dólares por AVAC ganado. Por su parte, en el segundo (8), un estudio multicéntrico hecho en 2013, se estimó la RICE en 50.582 dólares por año de vida ganado y 56.965 dólares por AVAC.

De acuerdo con las consideraciones anteriores, el objetivo de esta evaluación económica (EE) es estimar la RICE de lenalidomida (10 mg/día) más terapia de soporte comparada con terapia de soporte sin lenalidomida para el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico y deleción 5q en Colombia. Los resultados de esta evaluación serán empleados como uno de los



criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud (POS), en el marco de su actualización integral para el año 2016. El presente informe sigue las recomendaciones expresas del Manual Metodológico para la elaboración de evaluaciones económicas en salud (12).

2. Metodología

Esta evaluación económica de tecnología en salud abarca el ámbito intra-patología y sus resultados se expresan en términos de unidades clínicas naturales, de modo que se trata de una EE de tipo costo-efectividad que tiene como propósito realizar la comparación entre lenalidomida (10 mg/día) más terapia de soporte y terapia de soporte sin lenalidomida para el tratamiento de pacientes con SMD y Del 5q en Colombia.

2.1. Problema de decisión

Población objetivo

En este análisis de costo-efectividad (ACE) se tienen en cuenta todos los pacientes adultos con síndrome mielodisplásico y delección 5q en Colombia. No se toman en consideración los menores de 18 años por dos razones: primero, porque los casos diagnosticados en menores de edad son infrecuentes, y segundo, porque la efectividad y seguridad del medicamento no han sido establecidas para pacientes pertenecientes a este grupo poblacional (8-10). Tampoco se hacen análisis por subgrupos de edad o por sexo debido a que la efectividad del tratamiento se ha probado igual en todos los posibles subgrupos.

Intervención

La tecnología de interés es lenalidomida (10 mg/día) más terapia de soporte.

Comparadores

El referente de comparación es la terapia de soporte sin lenalidomida.

Desenlaces

Como unidad de desenlace final se toman los casos con respuesta hematológica positiva, equivalente a la proporción de pacientes que alcanzan independencia de transfusión de sangre por un periodo igual o superior a 8 semanas.

Pregunta de evaluación económica

Los componentes descritos para el diseño de la pregunta de evaluación económica fueron socializados y refinados con actores clave del país, incluyendo miembros del equipo evaluador, representantes de sociedades médicas involucradas, representantes de asociaciones de pacientes e invitados del IETS (Anexo 1). Al final de este proceso de socialización y refinamiento se obtuvo la siguiente pregunta de evaluación:

¿Cuál es la relación incremental de costo-efectividad de lenalidomida (10 mg/día) más terapia de soporte comparada con terapia de soporte sin lenalidomida para el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico y delección 5q en Colombia?

2.2. Horizonte temporal

El horizonte temporal para el ACE corresponde a 1 año. Este periodo fue socializado y discutido ampliamente con actores interesados, expertos clínicos y expertos temáticos. Su elección obedece a que la evidencia clínica relacionada con SMD y Del 5q (7) muestra que del total de pacientes que tienen una respuesta hematológica completa (alcanzan IT por 26 semanas o más) tras haber iniciado tratamiento con lenalidomida, 48,8% lo hacen en un tiempo promedio de 1 ciclo, 37,2% en 2 ciclos, 9,3% en 3 ciclos y 4,7% en 4 ciclos. No obstante, también existen algunos casos que, sin alcanzar IT por un tiempo prolongado, si muestran una respuesta hematológica positiva (IT \geq 8 semanas o disminución de al menos 50% en las necesidades transfusionales) hasta 24,1 semanas después de iniciado el tratamiento. Con base en estas evidencias, el panel de expertos consideró que 1 año es el tiempo adecuado para evaluar la totalidad de costos directos y desenlaces finales.

2.3. Perspectiva

Este ACE se realiza desde la perspectiva del tercer pagador, que en el caso colombiano corresponde al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).

2.4. Tasa de descuento

Dado que el horizonte temporal corresponde a un año no fue necesario aplicar tasa de descuento a los costos ni a los desenlaces en salud.

2.5. Modelo de decisión

Previo a la definición del modelo se realizó una revisión sistemática de la literatura económica en bases de datos especializadas (Medline, Embase, Econlit y NHS Economic Evaluation Database) que fue complementada con una búsqueda en bola de nieve. Esta revisión permitió identificar métodos utilizados en EE similares (en caso de que existieran), modelos de decisión diseñados, supuestos empleados para su construcción, dificultades y resultados obtenidos (Anexo 2). Luego de eliminar duplicados y revisar títulos y resúmenes se identificaron dos estudios potencialmente relevantes debido a que capturan las principales características del SMD y Del 5q (Anexo 3). Las estructuras de los modelos utilizados en los estudios seleccionados fueron analizadas por el equipo de evaluación y presentadas en un panel de expertos integrado por representantes de asociaciones médicas y de pacientes relacionadas con la condición de salud objeto de la evaluación (Anexo 1), de conformidad con lo estipulado en el Manual Metodológico de participación y deliberación (13).

Luego de una amplia discusión sobre las ventajas y limitaciones de cada modelo, el panel consensó que, pese a que existen diferencias de diseño, sus estructuras son esencialmente

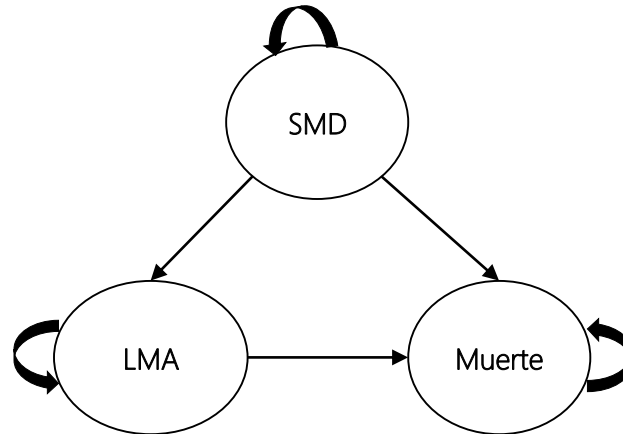
idénticas. Por esta razón, se decidió conjuntamente que en esta EE se tomaría el diseño propuesto por Goss TF, Szende A, Schaefer, C. et al. (11), pero se incluiría con precisión la frecuencia de eventos adversos importantes debidos al tratamiento (trombocitopenia, granulocitopenia - neutropenia y leucopenia- y rash) o a enfermedades subyacentes (pneumonía, anemia y hemorragia), tal como se recomienda en el estudio de Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, et al. (7). De igual modo, se decidió que el modelo debía dar cuenta del cambio en la cantidad de transfusiones sanguíneas y, por tanto, de los efectos de la sobrecarga de hierro (diabetes mellitus, enfermedad cardíaca y trastornos hepáticos); así como de las diferencias en la terapia de soporte que se ofrece en cada opción de tratamiento (con y sin lenalidomida). En consenso con el panel de expertos se consensuó que la información incluida en el modelo contempla todos los aspectos relevantes del SMD y Del 5q, así como de los eventos adversos asociados a cada opción de tratamiento, de modo que se ha garantizado la validez interna del modelo.

2.5.1. Diseño

En esta EE se desarrolló un modelo de Markov utilizando el software TreeAge Pro 2015. La elección de este tipo de modelo determinístico obedece a que permite representar la historia natural del SMD y Del 5q, es decir, permite simular las transiciones que pueden hacer los pacientes entre los estados mutuamente excluyentes de la enfermedad a lo largo del tiempo. En el modelo, los pacientes correctamente diagnosticados con SMD y Del 5q (por examen de frotis de sangre periférica, morfología y recuento celular, histología de la médula ósea y análisis citogenético, entre otros) entran en un nodo de decisión en el que se les puede iniciar tratamiento ya sea con lenalidomida (10 mg/día) más terapia de soporte o con terapia de soporte sin lenalidomida. La estructura del modelo es idéntica para las dos opciones de tratamiento (brazos iguales).

La duración de cada ciclo del modelo es de 28 días. Este lapso se basa en el intervalo de dosificación para lenalidomida. El modelo refleja los tres estados de salud principales relacionados con la historia natural de SMD y Del 5q (Figura 1):

Figura 1. Modelo de Markov: estados de salud y transiciones relacionadas con SMD y Del 5q



Estado 1. Se supone que cuando un paciente ingresa al modelo es dependiente de transfusiones de sangre. En cada ciclo del horizonte temporal el paciente puede permanecer en este estado, progresar a LMA o morir por causas relacionadas o no con SMD y Del 5q.

Estado 2. Un paciente que progresa a LMA puede permanecer en este estado durante los ciclos posteriores o morir por causas relacionadas o no con la enfermedad. Sin embargo, ningún paciente se devuelve a un estado de salud de menor severidad (estado SMD en este caso).

Estado 3. Este es un estado absorbente en el que el paciente habrá muerto por causas relacionadas o no con SMD y Del 5q.

En el modelo no se aplica la “corrección de mitad de ciclo” porque se asume que las transiciones que ocurren entre los ciclos y el número de pacientes en cada uno de los estados de salud son constantes durante la duración del ciclo. Esto implica que los pacientes no se mueven continuamente entre los distintos estados, sino al final de cada ciclo. Este supuesto no afecta la validez de los resultados del modelo puesto que la longitud tanto de los ciclos como del horizonte temporal es corta.

2.5.2. Probabilidades de transición

Los parámetros clínicos para determinar las probabilidades de transición entre los tres estados de salud contemplados en el modelo se obtuvieron del estudio de Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, et al. (7), el único ensayo clínico Fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado, doble ciego y con fase de extensión abierta identificado que compara el uso de lenalidomida contra placebo en pacientes con SMD y Del 5q dependientes de transfusión. En este ensayo se inscribieron 205 pacientes desde julio 08 de 2005 hasta junio 26

de 2007 en 37 localidades distintas del Reino Unido, Francia, Alemania, Italia, España, Bélgica, Países Bajos, Suecia e Israel.

En el estudio, los pacientes se dividieron en tres grupos dependiendo del tipo de tratamiento que recibían: placebo (67 pacientes), lenalidomida de 5 mg/día los días 1-28 de cada ciclo (69 pacientes) y lenalidomida de 10 mg/día los días 1-21 de cada ciclo (69 pacientes). Esto permitió garantizar la validez de los resultados. La rigurosidad metodológica de este ensayo lo convierte en una fuente confiable y suficiente para realizar las estimaciones del ACE y, por tanto, para responder a la pregunta de evaluación. El conjunto de datos se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Parámetros del modelo

Parámetros del modelo	Valor esperado	Análisis de sensibilidad		Fuente
		Mín	Máx	
Probabilidad de transición de SMD a LMA	0,273	0,217	0,304	(7)
Probabilidad de transición de SMD a Muerte	0,025	0,019	0,035	
Probabilidad de transición de LMA a Muerte	0,492	0,463	0,522	

2.5.3. Desenlaces y valoración

Para efectos de cálculo, en el modelo se considera como unidad natural de desenlace al paciente que, tras haber iniciado cualquiera de las dos opciones de tratamiento, tiene una RC completa, parcial o muestra una mejora hematológica apreciable. Desde esta perspectiva, la efectividad de cada opción de tratamiento estará dada por la proporción de pacientes que alcanzan IT con ese tratamiento. Este desenlace se adopta siguiendo la metodología empleada en las dos evaluaciones económicas de SMD y Del 5q identificadas tras la revisión de literatura especializada (8, 11). De acuerdo con la evidencia disponible en Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, et al. (7), la proporción de pacientes tratados con lenalidomida más terapia de soporte que alcanzan IT es 0,609, mientras que la proporción de pacientes que alcanzan IT con terapia de soporte sin lenalidomida es 0,078. Así mismo, cabe señalar que el modelo asume que todos los pacientes que alcanzan la independencia transfusional se mantienen así hasta la progresión a LMA o hasta que mueren por alguna causa relacionada o no con SMD y Del 5q.

Dado que el SMD y Del 5q tiene serias implicaciones sobre la calidad de vida de los pacientes, lo más recomendable sería utilizar *años de vida ajustados por calidad* (AVAC) como unidad final de desenlace. No obstante, la dificultad para obtener información de este tipo para Colombia es una limitante en este caso. En las EE incluidas en este estudio se encontraron medidas de AVAC para otros países, sin embargo, el consenso de los expertos es que estos datos no deben utilizarse

para el caso colombiano debido a que la subjetividad de los autorreportes y la amplia disimilitud de realidades entre sociedades distintas hacen que la información disponible no sea confiable para nuestro contexto. En consecuencia, se considera acertado utilizar la unidad de desenlace propuesta.

2.6. Identificación, medición y valoración de costos

Los costos incluidos en el ACE fueron identificados, medidos y valorados siguiendo la metodología propuesta en el Manual Metodológico para la elaboración de evaluaciones económicas en salud (12). Para efectos de precisión se utilizó la metodología de microcosteo, puesto que permite un acercamiento a datos reales de utilización y manejo de la enfermedad. Una vez consolidados todos los costos, fueron socializados y discutidos con actores clave. El modelo incorpora los costos de todos los recursos médicos asociados con cada opción de tratamiento: medicamentos (tanto para SMD y Del 5q como para eventos adversos), transfusiones sanguíneas, pruebas de laboratorio y consultas de control o seguimiento por medicina especializada para los pacientes. Los costos correspondientes a suministros y derechos de sala que se pueden generar en la realización de algunos procedimientos se incluyen en el precio final de los mismos. Para estimar el consumo de recursos se construyó un caso tipo con base en los valores esperados por ciclo que se describen en la literatura clínica (7). En consecuencia, en el caso tipo se ponderan la cantidad y el grado de utilización de cada evento generador de costo por la proporción de pacientes sobre los que éste es administrado.

Los precios de los medicamentos utilizados en cada opción de tratamiento fueron consultados en el SISMED (Sistema de Información de Precios de Medicamentos) y comparados con los precios máximos estipulados en la Circular No. 02 de 2015 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos. Los precios de los procedimientos indicados para la terapia de soporte que se brinda en cada opción de tratamiento fueron consultados en cuatro laboratorios clínicos y dos hemocentros de Bogotá, Medellín y Bucaramanga, y posteriormente comparados con los precios registrados en el Manual de Tarifas del ISS 2001 incrementados en un 30%. Dado que todos los valores monetarios deben estar expresados a precios de 2015, los valores tomados del Manual de Tarifas del ISS 2001 (con un incremento del 30%) fueron traídos a pesos colombianos de 2015 según el incremento del Índice de Precios al Consumidor (IPC) al mes de agosto.

2.6.1. Medicamentos

El plan de tratamiento con lenalidomida (REVLIMID® 10 mg/día) implica que a los pacientes con SMD y Del 5q se les debe administrar 1 cápsula diaria los días 1-21 durante cada ciclo de 28 días. Dado que la lenalidomida incrementa significativamente la frecuencia de eventos adversos, los expertos clínicos recomiendan administrar filgrastim (NEUPOGEN® 30 µg/0,5 ml), un factor estimulante de colonias de granulocitos, a los pacientes que sufren episodios severos de

neutropenia (75,4% del total de pacientes tratados con lenalidomida). El filgrastim estimula la producción de glóbulos blancos y, por lo tanto, reduce la susceptibilidad a infecciones en estos pacientes. La dosis recomendada como terapia de soporte es de 2 inyecciones subcutáneas o infusiones intravenosas durante cada ciclo de tratamiento con lenalidomida.

En el caso del tratamiento con terapia de soporte sin lenalidomida, la evidencia clínica ha demostrado una menor frecuencia de episodios de neutropenia (14,9% de los pacientes). Sin embargo, en los casos en que ocurra el evento, la dosis de filgrastim en cada ciclo será igual a la administrada a los pacientes que sufren el evento en el tratamiento con lenalidomida. La terapia de soporte sin lenalidomida se basa en la transfusión de glóbulos rojos y plaquetas, pero la literatura clínica indica que después de recibir entre 20 y 25 unidades de glóbulos rojos (3 ciclos de tratamiento) el paciente sufre una sobrecarga de hierro (14). Para evitar las complicaciones cardíacas, hepáticas y diabéticas asociadas con la sobrecarga de hierro, es preciso administrar terapia de quelación con deferasirox (EXJADE® 500 mg). El paciente promedio deberá recibir 2 comprimidos dispersables diarios de deferasirox (1000 mg/día) para eliminar el exceso de hierro y, por tanto, para reducir el riesgo de daño en los órganos.

Cuando se inicia cualquier opción de tratamiento para SMD y Del 5q lo que en últimas se pretende es que el paciente llegue a ser independiente de las transfusiones sanguíneas. En el caso del tratamiento con lenalidomida, la acción farmacológica de este medicamento contribuye significativamente a alcanzar la IT (60,9% de los pacientes que reciben tratamiento alcanzan IT dentro de los primeros cuatro ciclos y un porcentaje menor muestra una respuesta hematológica positiva hasta 24,1 semanas después de iniciado el tratamiento). Por su parte, en el tratamiento con terapia de soporte sin lenalidomida está indicado el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis (MIRCERA® 100 mcg/0,3 ml). La función principal de este medicamento es activar el proceso de producción de eritrocitos, de modo que coadyuva a aumentar gradualmente el nivel de hemoglobina sérica y, en consecuencia, contribuye a reducir las necesidades transfusionales (7,8% de los pacientes tratados con terapia de soporte sin lenalidomida llega a alcanzar IT durante el primer año de tratamiento). La dosis recomendada para un paciente tipo es de 2 inyecciones de 30 mcg/0,5 ml por ciclo de 28 días.

En las tablas 2 y 3 se presentan los costos por ciclo de los medicamentos administrados en el caso tipo de cada opción de tratamiento de SMD y Del 5q.

Tabla 2. Costos de medicamentos por ciclo de tratamiento con lenalidomida más terapia de soporte

Medicamentos																
Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vir mín ponderado mg	Vir prom ponderado mg	Vir máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vir mín dosis	Vir prom dosis	Vir máx dosis	Vir mín ciclo	Vir prom ciclo	Vir máx ciclo
				Dosis (mg diarios)	Cantidad ciclo mg											
REVLIMID® (lenalidomida)	10 mg. Cápsulas Duras. Caja por 21 capsulas en blister PVC/PCTFE con folia de aluminio	19999700	100	10	210	210	\$49.533	\$49.533	\$49.533	Circular No. 02 de 2015	\$495.330	\$495.330	\$495.330	\$10.401.930	\$10.401.930	\$10.401.930
NEUPOGEN® (filgrastim)	Solución Inyectable. Jeringa de vidrio tipo 1 prellenada 30 mu/0,5 ml	19906434	75,4	30	60	30	\$3.176,66	\$3.176,66	\$3.176,66	Circular No. 02 de 2015	\$95.300	\$95.300	\$95.300	\$143.712,4	\$143.712,4	\$143.712,4

Tabla 3. Costos de medicamentos por ciclo de tratamiento con terapia de soporte sin lenalidomida

Medicamentos																
Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vlr mín ponderado mg	Vlr prom ponderado mg	Vlr máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vlr mín dosis	Vlr prom dosis	Vlr máx dosis	Vlr mín ciclo	Vlr prom ciclo	Vlr máx ciclo
				Dosis (mg diarios)	Cantidad ciclo mg											
EXJADE® (deferasirox)	500 mg. Comprimidos Dispersables. Caja por 28 comprimidos en blister aluminio/aluminio película PA/ALU/PVC	19964305	100	1.000	28.000	14.000	\$170,74	\$170,74	\$170,74	Circular No. 02 de 2015	\$170.740	\$170.740	\$170.740	\$4.780.720	\$4.780.720	\$4.780.720

MIRCERA® (metoxi- noliatilamida)	Solución Inyectable. Jeringa de vidrio tipo 1 prellenada 100 mcg/0,3 ml	19988117	28	100	200	100	\$5.417,96	\$5.417,96	\$5.417,96	Circular No. 02 de 2015	\$541.796	\$541.796	\$541.796	\$303.405,76	\$303.405,76	\$303.405,76
NEUPOGEN® (filgrastim)	Solución Inyectable. Jeringa de vidrio tipo 1 prellenada 30 mu/0,5 ml	19906434	14,9	30	60	30	\$3.176,66	\$3.176,66	\$3.176,66	Circular No. 02 de 2015	\$95.300	\$95.300	\$95.300	\$28.399,4	\$28.399,4	\$28.399,4

2.6.2. Procedimientos

Con ambas opciones de tratamiento es necesario realizar un hemograma tipo IV, una cuantificación de los niveles de eritropoyetina (EPO) en suero, un panel metabólico completo y dos consultas de control o seguimiento por medicina especializada durante cada ciclo de 28 días. El hemograma debe incluir recuento de leucocitos con diferencial, recuento de plaquetas, índices plaquetarios, recuento de glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito, recuento de eritrocitos, índices eritrocitarios y morfología de sangre periférica por métodos electrónicos e histograma. Por su parte, el panel metabólico debe proporcionar información acerca de las funciones hepáticas (nivel de transaminasas en la sangre), las funciones renales (creatinina sérica, presencia de proteína en la orina), los niveles de azúcar (glucosa) y proteínas en la sangre, así como el equilibrio de los electrolitos y los líquidos del organismo.

Adicionalmente, en el caso del tratamiento con terapia de soporte sin lenalidomida es estrictamente necesaria la terapia transfusional. Un paciente tipo requiere un promedio de 1,89 transfusiones de glóbulos rojos y 0,02 transfusiones de plaquetas cada ciclo de 28 días. En una transfusión de glóbulos rojos se transfunden, en promedio, 4,57 unidades, mientras que en una transfusión de plaquetas se transfunden, en promedio, 0,06 unidades. Debido al elevado volumen de sangre transfundida en cada ciclo, el paciente tendrá una sobrecarga férrica después de los tres primeros ciclos de tratamiento. Por esta razón, los expertos sugieren que la terapia quelante debe iniciarse paralelamente con la terapia transfusional. Para monitorear la efectividad de la terapia de quelación es necesario medir en cada ciclo el nivel de ferritina sérica.

En las tablas 4 y 5 se presentan los costos por ciclo de los procedimientos realizados en el caso tipo de cada opción de tratamiento de SMD y Del 5q.

Tabla 4. Costos de procedimientos por ciclo de tratamiento con lenalidomida más terapia de soporte

Procedimientos					
Intervención o procedimiento	CUPS (si aplica)	Cantidad total	% de uso	Valor unitario	Valor total
Conteo sanguíneo completo (hemograma IV)	902210	1	100	\$19.700	\$19.700
Cuantificación de los niveles de eritropoyetina (EPO) en suero	902106	1	100	\$116.000	\$116.000
Panel metabólico completo	903841 – 903810 – 903803 – 903863 – 903864 – 903859 – 893801 – 903813 – 903856 – 903824 – 903833 – 903866 – 903867 – 903809	1	100	\$192.148,79	\$192.148,79
Consulta de control o seguimiento por medicina especializada	890302	2	100	\$29.923,92	\$59.847,84

Tabla 5. Costos de procedimientos por ciclo de tratamiento con terapia de soporte sin lenalidomida

Procedimientos					
Intervención o procedimiento	CUPS (si aplica)	Cantidad total	% de uso	Valor unitario	Valor total
Conteo sanguíneo completo (hemograma IV)	902210	1	100	\$19.700	\$19.700
Cuantificación de los niveles de eritropoyetina (EPO) en suero	902106	1	100	\$116.000	\$116.000
Panel metabólico completo	903841 – 903810 – 903803 – 903863 – 903864 – 903859 – 893801 – 903813 – 903856 – 903824 – 903833 – 903866 – 903867 – 90380	1	100	\$192.148,79	\$192.148,79
Cuantificación de los niveles de ferritina sérica	903016	1	100	\$68.500	\$68.500
Transfusión de glóbulos rojos	912002	8,64	100	\$486.719	\$4.205.252,16
Transfusión de plaquetas	912003	0,0012	100	\$204.268	\$245,12
Consulta de control o seguimiento por medicina especializada	890302	2	100	\$29.923,92	\$59.847,84

2.7. Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad

Para informar el proceso de toma de decisiones en salud, la RICE obtenida tras la estimación del modelo debe ser comparada con un umbral de costo-efectividad. Sin embargo, en Colombia aún no se cuenta con una estimación empírica del umbral de costo-efectividad. Por tal razón, en este ACE se comparó la RICE con 1 PIB per cápita y 3 PIB per cápita, denominando la intervención como “costo-efectiva” en caso que la RICE sea inferior a 1 PIB per cápita y como “potencialmente costo-efectiva” si es inferior a 3 veces el PIB per cápita.

Adicional a los resultados del caso base, se presentan análisis de sensibilidad univariados para todos los valores extremos de los parámetros del modelo. Para evaluar la incertidumbre conjunta se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico mediante simulaciones de Monte Carlo. Los costos de los medicamentos no fueron objeto de análisis de sensibilidad en el modelo debido a que fueron tomados de la Circular No. 02 de 2015 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos, por lo que se espera que su precio de mercado sea igual al precio máximo establecido en la circular. Para el caso de los procedimientos, en los análisis de sensibilidad se estableció un rango de costos de $\pm 20\%$ para sus valores máximo y mínimo. Bajo estas condiciones, los costos totales de cada opción de tratamiento se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6. Costos totales del modelo por paciente/ciclo

Tratamiento	Mínimo	Escenario base	Máximo
Lenalidomida más terapia de soporte	\$10.846.799,70	\$10.924.339,03	\$11.001.878,36
Terapia de soporte sin lenalidomida	\$8.841.880,28	\$9.774.219,07	\$10.706.557,85

Dado que el umbral de costo efectividad es desconocido y que la estimación de los parámetros de interés está sujeta a incertidumbre, los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico se presentan como curvas de aceptabilidad. Además de considerar la incertidumbre en la decisión, la curva de aceptabilidad tiene en cuenta la incertidumbre en la estimación, pues esta se construye a partir de la distribución conjunta de costos y efectividades.

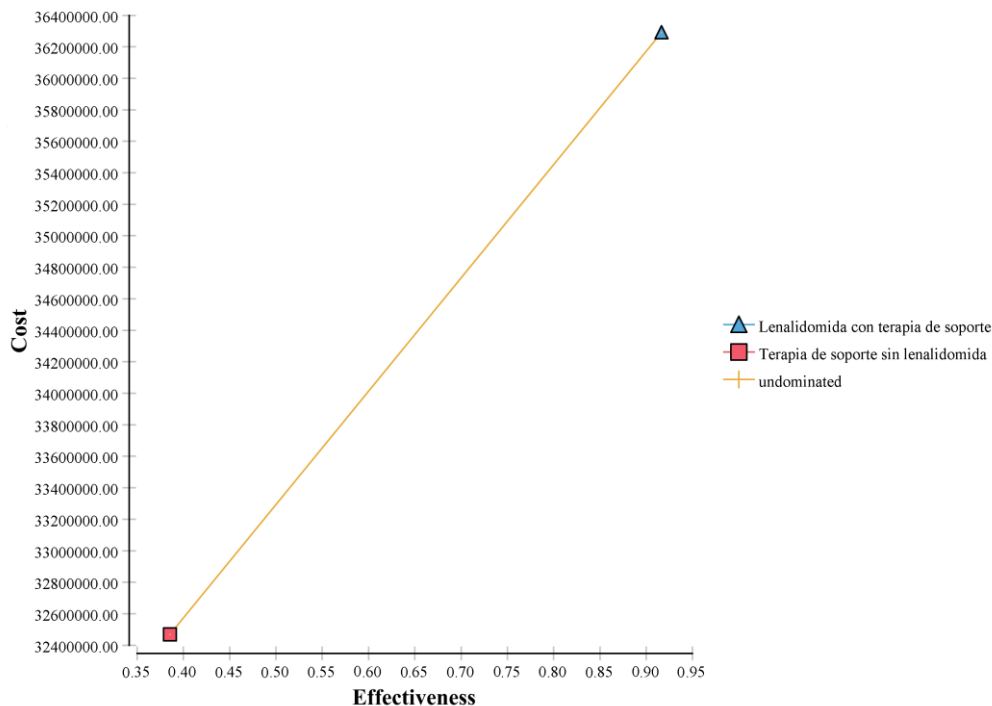
3. Resultados

En esta sección se presentan los resultados del ACE. En un primer momento se describen los resultados del análisis del caso base y posteriormente se estudia la incertidumbre mediante análisis de sensibilidad determinísticos y análisis de sensibilidad probabilístico.

3.1 Resultados del caso base

En la Figura 2 se observa la gráfica del análisis de costo-efectividad.

Figura 2. Análisis de costo-efectividad. Unidad de desenlace: proporción de pacientes que alcanzan IT



El ACE muestra que, en Colombia, la alternativa de lenalidomida más terapia de soporte para el tratamiento de SMD y Del 5q es una estrategia más efectiva y más costosa que la terapia de soporte sin lenalidomida. En la Tabla 7 se muestran estos resultados.

Tabla 7. Análisis de costo-efectividad. Resultados del caso base

Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
Terapia de soporte sin lenalidomida	\$32.469.594,67		0,39		
Lenalidomida más terapia de soporte	\$36.290.250,69	\$3.820.656,02	0,92	0,53	\$7.195.209,08

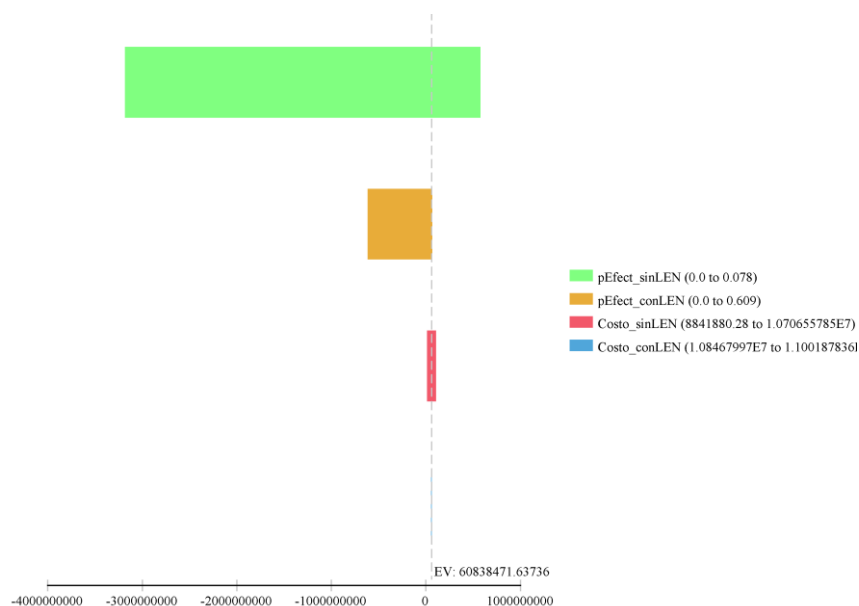
La RICE para la alternativa de lenalidomida más terapia de soporte es de \$7.195.209,08. Es decir, este es el costo de lograr que la proporción de pacientes que alcanzan IT con esta opción de tratamiento se incremente en 0,01 (1% si se expresa en términos porcentuales). Esta alternativa es la que mayor efectividad tiene para hacer que los pacientes con SMD y Del 5q dependientes de transfusión alcancen IT. De hecho, descontando en cada ciclo a todos los pacientes que mueren (por causas relacionadas o no con la enfermedad) o que progresan a LMA, la proporción esperada de pacientes que alcanzan IT en el primer año de tratamiento con esta alternativa es de 0,92, frente a una proporción esperada de 0,39 con terapia de soporte sin lenalidomida. Los costos reportados en el caso base del ACE corresponden a los costos anuales esperados para un paciente con SMD y Del 5q que es tratado con una u otra opción de tratamiento teniendo en cuenta sus probabilidades de morir o progresar a LMA en cada ciclo, o lo que es igual, el costo por año de independencia de transfusiones.

Tal como se mencionó en sección 2.7., ante la falta de un umbral de costo-efectividad para Colombia, la RICE (\$7.195.209,08) fue comparada con 1 PIB per cápita (\$15.864.953 o USD 7.930, a precios corrientes de 2014, según lo reportado por el DANE) y 3 PIB per cápita. Bajo este criterio se tiene que la RICE es menos a 1 PIB per cápita, de modo que en el escenario base la opción de lenalidomida más terapia de soporte es una alternativa costo-efectiva.

3.2 Análisis de sensibilidad

Para todos los parámetros del modelo se realizó un análisis de sensibilidad univariado (determinístico) empleando los valores extremos reportados en la literatura (Figura 3). Con ello se buscaba establecer los parámetros que tienen mayor influencia en la RICE.

Figura 3. Análisis de sensibilidad univariado: diagrama de tornado



El resultado de este análisis muestra que los parámetros más influyentes en la RICE son las proporciones de pacientes que pueden alcanzar IT con uno u otro tratamiento. Concretamente, estas dos variables explican cerca del 97,7% de la variabilidad.

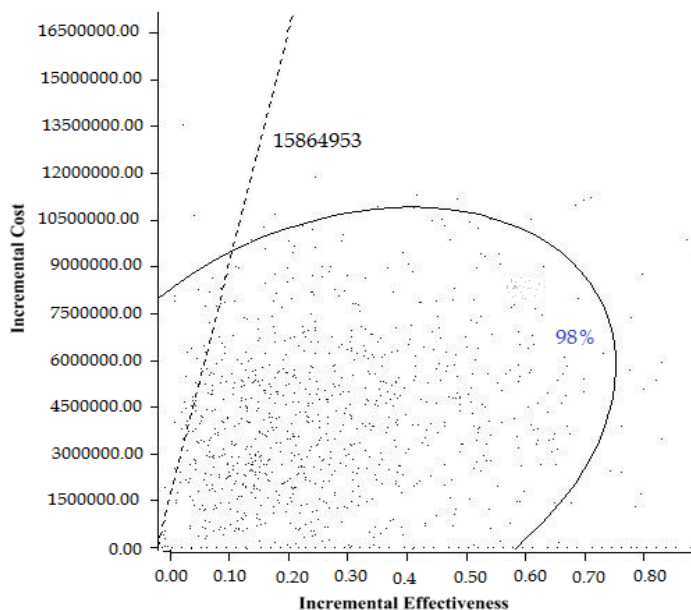
Para el análisis de sensibilidad probabilístico se hicieron 1.000 simulaciones de Monte Carlo. En cada simulación las variables toman diferentes valores, de acuerdo con las distribuciones de probabilidad que mejor se ajustaran a los valores esperados y a los tipos de variable (Tabla 8).

Tabla 8. Distribuciones de probabilidad empleadas en el modelo

Variable	Distribución utilizada	Valor esperado de la distribución	Parámetros de la distribución		Fuente
			$\alpha - \mu$	$\beta - \sigma$	
pEfect_sinLEN	Beta	0,078	12,75	150,71	7
pEfect_conLEN	Beta	0,609	54,36	34,9	
Costo_sinLEN	Normal	\$9.774.219,07	9.774.219,07	245.326	
Costo_conLEN	Normal	\$10.924.339,03	10.924.339,03	124.560	

Los resultados de la simulación se presentan en el diagrama de dispersión del plano costo incremental y efectividad incremental (Figura 4), de modo que cada punto representa una situación costo-efectiva en relación con la disponibilidad a pagar establecida (1 PIB per cápita = \$15.864.953). Estos resultados muestran que en el 98% de los casos la terapia de soporte más lenalidomida tendrá una RICE mayor que cero.

Figura 4. Análisis de sensibilidad probabilístico: diagrama de dispersión



La curva de aceptabilidad muestra que con una disponibilidad a pagar menor a \$6.345.981,2, la terapia de soporte sin lenalidomida tiene mayor probabilidad de ser costo-efectiva. De modo que para disponibilidades a pagar por encima de este valor la opción de lenalidomida más terapia de soporte será una alternativa costo-efectiva para el tratamiento de SMD y Del 5q en Colombia.

Figura 5. Curva de aceptabilidad



4. Discusión y conclusiones

Pese a que el tratamiento con lenalidomida resulta más costoso que el tratamiento sin lenalidomida, la proporción de pacientes que alcanzan IT con esta opción es considerablemente más alta que con la terapia de soporte sin el medicamento. El ACE reporta una RICE igual a \$7.195.209,08. Al comparar este valor con un umbral de 1 PIB per cápita (\$15.864.953) se concluye que, en el contexto colombiano, la alternativa de lenalidomida más terapia de soporte es una opción costo-efectiva comparada con terapia de soporte sin lenalidomida para el tratamiento de SMD y Del 5q.

De hecho, el análisis de sensibilidad determinístico muestra que estos resultados no son sensibles a variaciones en los costos. Sin embargo, cambios en las efectividades obtenidas por evidencia clínica pueden llegar a alterar esta conclusión. El análisis de sensibilidad probabilístico muestra que la alternativa de lenalidomida más terapia de soporte sería costo-efectiva para todos los umbrales superiores a \$6.345.981,2. Para umbrales inferiores a este valor la terapia de soporte sin lenalidomida sería mejor opción.

Los resultados de este ACE para Colombia son similares a los resultados de Goss TF, Szende A, Schaefer, C. et al. (11) para Estados Unidos y a los resultados del estudio de Celgene Ltd. Con costos de referencia del Reino Unido (8). Las únicas diferencias apreciables se relacionan con los costos reportados en cada caso. Estas divergencias pueden obedecer a las dinámicas de regulación de precios propias de cada contexto. En el desarrollo de esta evaluación se enfrentaron

dos grandes restricciones. La primera se relaciona con la escasez de literatura económica sobre MDS y Del 5q, de modo que la información disponible para comparación de resultados fue bastante limitada. La segunda limitación se relaciona con la inexistencia de estudios para Colombia que determinen la efectividad de las tecnologías evaluadas, por lo que fue necesario utilizar datos extraídos de la literatura científica internacional. Por ello, se recomienda realizar investigaciones para el caso colombiano que permitan contar con evidencia más precisa sobre los efectos de las dos opciones de tratamiento de SMD y Del 5q aquí analizadas.

En base a la evidencia reportada en este ACE resulta razonable incorporar en el POS de Colombia la opción de lenalidomida más terapia de soporte para el tratamiento de SMD y Del 5q. Desde luego, incluir esta opción de tratamiento en el plan de beneficios del POS necesariamente implica incorporar, además de la lenalidomida, el filgrastim, indicado para los eventos adversos producto del consumo de lenalidomida. Es preciso señalar que la recomendación de adoptar esta tecnología no obedece únicamente al criterio económico de costo-efectividad, sino también a criterios éticos, puesto que los pacientes que inicien esta opción de tratamiento pueden experimentar una mejoría significativa en su calidad de vida. Así mismo, cabe resaltar que la adopción también tendría un componente equitativo, puesto que los elevados precios de los medicamentos incluidos en el tratamiento de SMD y Del 5q hacen prohibitivo el acceso a los pacientes que no tengan capacidad adquisitiva.

Referencias bibliográficas

1. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013;122(17):2943-64.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes. 2015.
3. Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD), Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica. 2012.
4. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(19):1872-85.
5. Gaballa MR, Besa EC. Myelodysplastic syndromes with 5q deletion: pathophysiology and role of lenalidomide. *Ann Hematol*. 2014;93(5):723-33.
6. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1456-65.
7. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*. 2011;118(14):3765-76.
8. Celgene Ltd. Lenalidomide for the treatment of myelodysplastic syndromes associated with deletion 5q cytogenetic abnormality: submission to National Institute of Health and Clinical Excellence. Single technology appraisal (STA). Uxbridge: Celgene; 2013.
9. National Institute of Health and Clinical Excellence. Lenalidomide for treating myelodysplastic syndromes associated with an isolated deletion 5q cytogenetic abnormality. NICE technology appraisal guidance 322. London: NICE, 2014.
10. European Medicines Agency [Internet]. London: EMA; 2008 [updated 30 March 2015; cited 27 July 2015]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000717/human_med_001034.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

11. Goss TF, Szende A, Schaefer, C. et al. Cost effectiveness of lenalidomide in the treatment of transfusion-dependent myelodysplastic syndromes in the United States. *Cancer Control*. 2006;13(Supplement):17-25.
12. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual Metodológico para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
13. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual Metodológico de participación y deliberación. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
14. Kontoghiorghes GJ, Pattichi K, Hadjigavriel M, Kolnagou A. Transfusional iron overload and chelation therapy with deferoxamine and deferiprone (L1). *Transfus Sci*. 2000;23(3):211-23.

Anexos

Anexo 1. Reunión con actores clave

Acta No. 1

Evaluación económica de lenalidomida para el tratamiento de pacientes con síndromes mielodisplásicos y delección 5q en Colombia

Fecha: Agosto 28 de 2015

Hora: 8:00 A.M. – 11:00 A.M.

Lugar: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Objetivo

Presentar, para su discusión, la metodología general y el modelo preliminar para la evaluación económica de lenalidomida para el tratamiento de pacientes con síndromes mielodisplásicos y delección 5q en Colombia.

Asistentes

- Carmen Rosales Oliveros. Presidenta. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología – ACHO.
- Mónica Sofía Medina Garavito. Directora Ejecutiva. Fundación OPNICER Colombia.
- Mabel Moreno Viscaya. Economista Sénior. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.
- Sergio Eduardo Serrano Gómez. MSc en Epidemiología. Universidad Industrial de Santander – UIS.
- Ismael Estrada Cañas. MSc (c) en Economía y Desarrollo. Universidad Industrial de Santander – UIS.

Agenda

1. Bienvenida.
2. Presentación y discusión de la pregunta de evaluación económica.
3. Presentación y discusión del modelo analítico para la evaluación económica.
4. Compromisos y cierre de la reunión.

Desarrollo

Siendo las 8:30 a.m. se dio inicio al evento con una presentación de la política de transparencia del IETS. A continuación se hizo una breve explicación del propósito de las evaluaciones económicas en salud, así como los modelos analíticos que son usados para su desarrollo por parte de Mabel Moreno Viscaya. Luego el economista Ismael Estrada Cañas, miembro del equipo

encargado de la evaluación económica, hizo la presentación tanto de la pregunta de evaluación económica como del modelo analítico preliminar.

Pregunta de evaluación preliminar y comentarios

Componente de la pregunta		Comentarios
P	Pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos (SMD) asociados con una deleción aislada del 5q (Del 5q)	Solo se considera la población adulta porque la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no han sido probadas.
I	Lenalidomida	Dado que el tratamiento de SMD y Del 5q con medicamentos debe ser complementada con terapia de soporte, es estrictamente necesario que la <i>tecnología intervención</i> sea el conjunto de lenalidomida más terapia de soporte ¹ .
C	Terapia de soporte sin lenalidomida	Dada la práctica actual en el país, se considera adecuada la <i>tecnología comparador</i> .
O	Proporción de pacientes con respuesta hematológica positiva (Independencia Transfusional)	Lo ideal sería poder medir los desenlaces en términos de <i>años de vida ajustados por calidad</i> (AVAC). No obstante, la falta de información de este tipo para Colombia es una limitante en este caso. Así mismo, el consenso de los expertos es que no deben utilizarse datos de AVAC recolectados para otros países, puesto que la subjetividad de los autorreportes y la amplia disimilitud de realidades entre sociedades distintas hacen que la información disponible no sea confiable para nuestro contexto. En consecuencia, se considera acertado utilizar la unidad de desenlace propuesta.

Una vez discutida la estructura metodológica de la pregunta PICO preliminar en el panel, los expertos hicieron algunos comentarios puntuales que fueron de gran utilidad para construir la versión final de la pregunta de evaluación económica.

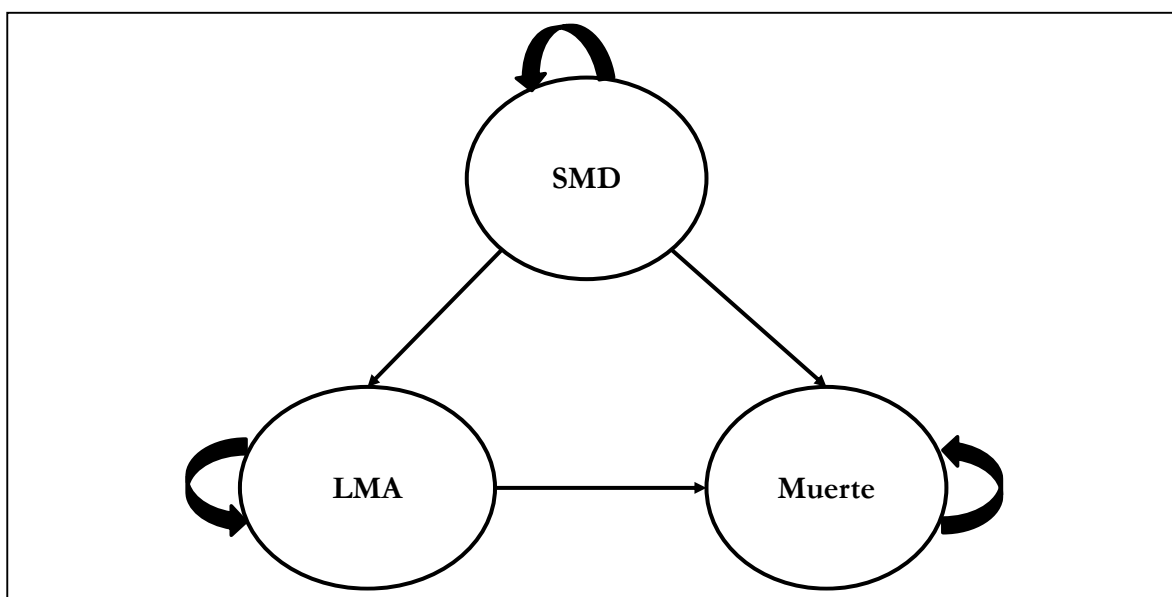
¹ Debe tenerse en cuenta que la terapia de soporte que complementa el uso de lenalidomida difiere sustancialmente de la terapia de soporte sin lenalidomida. Esta diferencia obedece principalmente a las recurrencias de eventos adversos y a los cambios en la calidad de vida que experimentan los pacientes con una y otra opción de tratamiento.

Pregunta económica final

P	Pacientes adultos con SMD y Del 5q
I	Lenalidomida más terapia de soporte
C	Terapia de soporte sin lenalidomida
O	Proporción de pacientes que alcanzan independencia de transfusión

Modelo analítico

El equipo de evaluador expuso al panel dos propuestas de modelos de evaluación económica. Cabe señalar que los modelos propuestos fueron tomados de evaluaciones similares desarrolladas en países de Norte América, Europa y Asia. Como resultado de la discusión de las ventajas y limitaciones de cada uno con los asistentes a esta reunión, se optó por elegir el modelo analítico cuya estructura se presenta a continuación, y se decidió (en base a la evidencia clínica) hacer la estimación por un periodo de dos (2) años y con ciclos de 28 días cada uno.



La estructura básica del modelo es análoga a la del modelo desarrollado por Goss, Szende, Schaefer, Totten, Knight, Jadersten, et al. (Cost effectiveness of lenalidomide in the treatment of transfusion-dependent myelodysplastic syndromes in the United States. Cancer Control. 2006;13 Suppl:17-25.

En este modelo se distinguen tres estados de salud relacionados con la progresión de la entidad en estudio:

SMD: los pacientes ingresan al modelo tras haber sido diagnosticados y siendo dependientes de transfusión. En el periodo de estudio los pacientes pueden permanecer en este estado, progresar

a leucemia mieloide aguda (LMA) o morir por causas que pueden o no estar relacionadas con la enfermedad.

LMA: los pacientes que progresen a LMA pueden permanecer en este estado durante el resto del periodo de análisis o pueden morir por causas relacionadas o no con la enfermedad. Sin embargo, ningún paciente se devuelve a estados de salud de menor severidad (SMD).

Muerte: este es un estado absorbente.

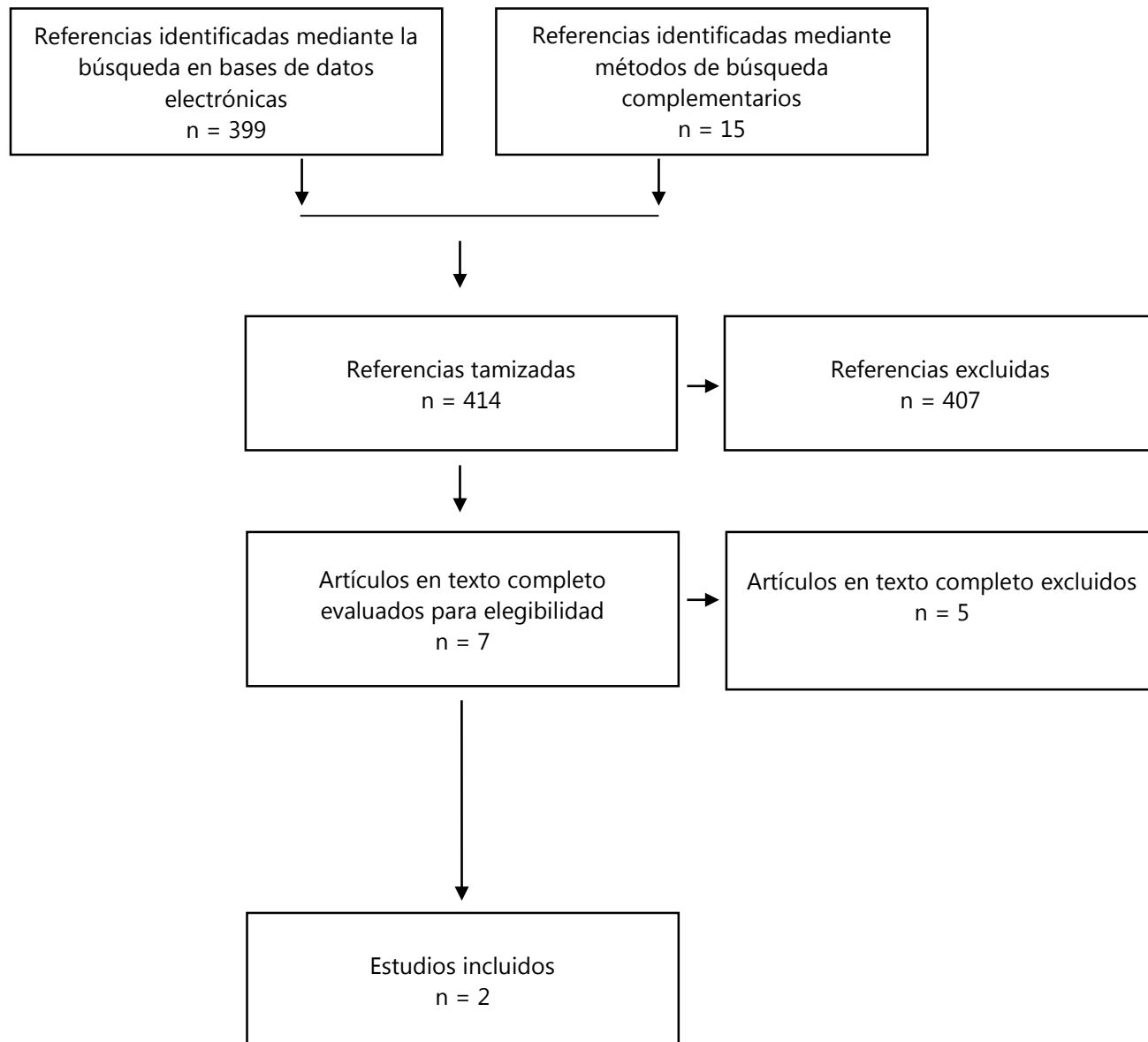
Compromisos

1. El modelo deberá incluir estimaciones de la frecuencia de eventos adversos importantes debidos al tratamiento (reacciones secundarias) o a enfermedades subyacentes (trombocitopenia, granulocitopenia –neutropenia y leucopenia-, infecciones, diabetes, enfermedad cardiaca o enfermedad hepática).
2. De igual forma, el modelo deberá dar cuenta de la reducción del número de transfusiones y, por tanto, de las complicaciones por sobrecarga de hierro; así como de las diferencias en la terapia de soporte que se ofrece en cada caso.
3. Se hará un envío periódico de los avances en la evaluación económica a los asistentes a la reunión, con el fin de recibir su retroalimentación.

La reunión terminó con la calificación de los resultados por parte de los asistentes

Transcriptor: Ismael Estrada Cañas.

Anexo 2. Búsqueda de literatura económica




Anexo 3. Resumen de los estudios seleccionados

Autor/año	Título	Tipo de modelo	Conclusiones
Goss TF, Szende A, Schaefer, C. et al. / 2006	Cost effectiveness of lenalidomide in the treatment of transfusion-dependent myelodysplastic syndromes in the United States	Modelo de decisión analítica	Los resultados sugieren que en los Estados Unidos la lenalidomida es costo-efectiva comparada con placebo para el tratamiento de SMD y Del 5q en pacientes dependientes de transfusiones.
Celgene Ltd. / 2013	Lenalidomide for the treatment of myelodysplastic syndromes associated with deletion 5q cytogenetic abnormality: submission to National Institute of Health and Clinical Excellence	Modelo de cohorte de Markov	Utilizando costos de referencia del Reino Unido, el tratamiento de SMD y Del 5q con lenalidomida es más costo-útil que la terapia de soporte.



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

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

 contacto@iets.org.co

 www.iets.org.co

 [ietscolombia](#)

 ietscolombia.blogspot.com

 [@ietscolombia](#)
