

Análisis de impacto presupuestal de tacrolimus como inmunosupresión primaria en receptores de trasplante renal

Grupo desarrollador

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud – FUCS

Autores

Nataly Preciado Quintero

Oscar Andrés Gamboa

Magda Cepeda

Expertos clínicos

Rodolfo Eduardo Torres Serrano

Fuentes de Financiación

Ministerio de Salud y Protección Social

Declaración de conflictos de intereses

Se declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido del proceso, por lo que se asume que el proceso de análisis de impacto presupuestal de la tecnología fue desarrollado de forma transparente e imparcial.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica es un conjunto de enfermedades que afectan la estructura y la función renal (glomérulo, vasos, túbulos o intersticio renal). Se encuentra definida por la National Kidney Foundation como la disminución de la función renal expresada en una tasa de filtración glomerular 60 mL/min/1.73 m² o una depuración de creatinina menor de 10 mL/min (función renal menor del 10%), lo cual implica una incapacidad renal para realizar las funciones de depuración, excreción de residuos nitrogenados tóxicos, la regulación del equilibrio hidroelectrolítico y la regulación ácido-básica.

La enfermedad renal crónica se ha constituido en los últimos tiempos como un problema de salud pública mundial, dada su creciente incidencia y prevalencia en la población y su comportamiento crónico y letal que implican un gasto importante para el sistema de salud, debido a que requiere de profesionales especialistas para su manejo.

En Estados Unidos, a través del estudio NAHNES II, realizado entre 1988 Y 1994, se detectó una prevalencia de 19 millones de personas con ERC (aproximadamente un 11% de la población). En España, se desconoce con exactitud la prevalencia de la enfermedad, no obstante en los últimos estudios desarrollados, se reportan prevalencias de la enfermedad de un 12.7%.

Según cifras del Fondo Colombiano de Enfermedades de alto costo para Colombia en su documento sobre enfermedad renal crónica para el año 2011, en Colombia hay 788.565 personas con Enfermedad renal Crónica y de este total, el 3.2% se encuentran en estadio 5. El Sistema Nacional de Información en Donación y Trasplantes, reporta en el año 2012 una disminución el 3.9 % en el número de trasplantes de riñón en Colombia.

A su vez, el informe anual de la red de donación y trasplante de órganos en Colombia para el año 2012, reporta un total de 767 pacientes trasplantados renales, que representan una tasa de trasplante de riñón por millón de población de 16.5 (DANE, población proyectada 2012: 46'581.372). Al 31 de diciembre de 2012, se realizaron 678 (88%) trasplantes renales con donantes cadavéricos, lo que representa una tasa de trasplante de riñón de donante cadavérico de 14,6 y 89 (12%) de donantes vivos, lo que representa una tasa de trasplante de riñón de donante vivo de 1,9. En el año 2012 respecto al 2011, aumentó un 25% de los trasplantes de riñón con donante vivo, mientras que los trasplantes con donante cadavérico disminuyeron un 7% (1).

El promedio de edad entre los pacientes trasplantados de riñón para el año 2012 es de 43 años, con una mediana de 44 años, un límite inferior de 3 años y un límite superior de 97. El 60% de

los pacientes trasplantados renales fueron del género masculino y el 40% del género femenino (1).

Dentro de los tratamientos para sustituir el inadecuado funcionamiento renal se encuentran la diálisis (peritoneal - hemodiálisis) y el trasplante renal.

El objetivo central en el trasplante de órganos sigue siendo la supresión del rechazo del injerto, por esta razón el uso de medicamentos inmunosupresores es clave para evitar el rechazo del injerto durante los primeros días posteriores al trasplante. No obstante el enorme beneficio que han representado, el reto por mantener un balance adecuado entre la protección inmunológica del injerto y la minimización de las consecuencias adversas derivadas de su indispensable utilización a largo plazo continúa.

La terapia inmunosupresora consiste habitualmente en la administración de un anticuerpo, de un inhibidor de calcineurina, de un agente antiproliferativo como adyuvante y esteroides.

Este estudio tiene como objetivo estimar el impacto presupuestal que tendría la incorporación del tacrolimus al Plan Obligatorio de Salud (POS) como inmunosupresión primaria en receptores de trasplante.

TRATAMIENTO ACTUAL

El esquema de tratamiento consta actualmente de un tratamiento inductivo con administración de anticuerpos (anticuerpo monoclonal: Anti CD25, Basiliximab o Timoglobulina) previos al proceso quirúrgico. Una vez el paciente ha sido trasplantado entre el primero y el sexto día según criterio médico, se inicia con el inhibidor de calcineurina: ciclosporina, acompañado de Micofelonato sodico o Micofelonato mofetil y esteroides (2) (Prednisona/Metilprednisolona).

Simultáneamente, se realizan exámenes de laboratorio durante el tiempo de hospitalización, que continuarán durante el proceso de seguimiento con regularidad mensual, con el objetivo de evaluar los niveles del medicamento y el funcionamiento del injerto renal.

Estudios y publicaciones de gran relevancia como el estudio SYMPHONY (3), el mayor estudio de trasplante renal a nivel mundial con una duración de 3 años, reporta efectos negativos sobre la función renal comúnmente reportados para los regímenes de CNI estándar (ciclosporina).

De la misma manera, estudios como el NIZA (4), la Guía clínica sobre el trasplante renal de la Sociedad Europea de Urología (5) y la Guía de práctica clínica KDIGO sobre el cuidado del receptor de trasplante renal (6), corroboran y complementan la información suministrada por el

estudio SYMPHONY (3) en relación a los efectos negativos o adversos que traen consigo el uso de ciclosporina a bajas y altas dosis.

El sistema de salud actual en Colombia, contempla el uso de ciclosporina como medicamento de primera línea para el manejo de la inmunosupresión en el trasplante renal. Dado lo anterior, se ha hecho necesario el uso de medicamentos complementarios y el aumento en las dosis de esteroides, con el objetivo de minimizar los efectos adversos de la ciclosporina.

TECNOLOGÍA EVALUADA

Mecanismo de acción: el tacrolimus induce una inmunosupresión al inhibir la primera fase de la activación de las células T. En esta primera fase, se activa la transcripción de ciertos factores como la interleukina (IL)-2, IL-3, IL-4, el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos y de interferon gamma, factores que permiten que las células T progresen desde la fase G0 a la G1. El tacrolimus se fija a una inmunofilina, la FKBPB12, formando un complejo que inhibe la actividad de fosfatasa de la calcineurina. Como la calcineurina cataliza una reacción de defosforilización crítica para la transcripción del gen de las linfocinas, la inhibición de la calcineurina resulta en el bloqueo de la transducción de un factor nuclear necesario para la activación de las células B y T. La reducción de los niveles de los activadores de las células T, reduce la respuesta proliferativa de estas células T frente a antígenos y mitógenos (7).

Indicaciones:

- Profilaxis del rechazo del trasplante en receptores de aloinjertos hepáticos, renales o cardíacos.
- Tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente a tratamientos con otros medicamentos inmunosupresores.
- Colitis ulcerosa.
- Dermatitis atópica.

Eficacia: la administración con alimento puede disminuir su absorción, por lo cual debe tomarse antes de los alimentos, es metabolizado por el hígado y excretado en la bilis; es un sustrato de CYP3A y sus interacciones con otras drogas es similar a la de sus CsA. Su vida media es de 8-11 horas.

Eventos Adversos (11):

- Neurotoxicidad
- Alopecia

- Diabetes Mellitus
- Nefropatía

Resultados Fuertes (8):

- Pérdida del injerto
- Rechazo del injerto
- Coma diabético
- Riesgo de infarto
- Parálisis craneal
- Toxicidad cerebral
- Encefalopatía crónica

Adherencia: el estudio titulado “Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review”, enumera algunos factores relacionados con la no adherencia a medicamentos de pacientes trasplantados renales.

- Factores socioeconómicos: edad (la edad está fuertemente relacionada con el incumplimiento siendo más baja en personas jóvenes), estado civil, vida solitaria, soporte social.
- Factores relacionados con el paciente: ansiedad, percepción de la enfermedad, conocimiento del régimen de tratamiento, creencias acerca de los efectos secundarios.
- Enfermedades: depresión, diabetes, dependencia de sustancias tóxicas.
- Factores relacionados con el tratamiento: duración del tratamiento (tiempo desde el trasplante), trasplante de vivo vs trasplante de cadáver.

INSUMOS Y MÉTODOS

A continuación se presentan los hallazgos y estimaciones sobre los parámetros del modelo (población, tratamiento y costos), también se presentan los métodos utilizados para llegar a los datos usados en el análisis:

- *Definición de la población*

Población con la condición de salud: pacientes trasplantados renales con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica estadio 5, con una capacidad renal funcional no superior al 10%.

El Instituto Nacional de Salud (INS) en su informe “Red Nacional de Donación y Trasplante 2012”, reporta que en el país se realizaron 678 trasplantes de donantes cadavéricos y 89 donantes vivos. Esta información no fue desagregada por grupos etarios (9).

Población refinada

Total de la población con trasplante de riñón: $508/605 = 0,77557252 = 78\%$

Prevalencia e incidencia de la población a estudio:

- ✓ Estrategias de búsqueda, fuentes de información, decisiones y justificaciones
 - Definiciones de los términos de búsqueda: trasplante renal, tacrolimus, inmunosupresión, Colombia y ciclosporina.
 - Definiciones de los buscadores: se hicieron búsquedas en Google académico, Lilacs y Pubmed. Se hicieron búsquedas específicas en la página de la Red Nacional de Donación y Trasplantes.
 - Hallazgos: Informe Red Nacional de Donación y Trasplantes 2012.
 - Estimación de población en SISPRO: se empleó la base de datos SISPRO para la definición de los casos que potencialmente emplearán la tecnología tacrolimus como tratamiento inmunosupresor, en receptores de trasplante renal. Para esto, se filtró la base de datos por la variable ‘Clasificación CUPS’ con el código de procedimiento ‘556200 – Trasplante de riñón donante SOD’. Se filtró la búsqueda por año de atención 2012 y se clasificó la población por grupos de edad y sexo.
 - Decisión: dada la disponibilidad de la información local, se decidió emplear la información disponible en SISPRO, ya que permite una valoración más sensible de los pacientes que potencialmente emplearán la tecnología propuesta, además de permitir identificar la población según grupos de edad.
 - Estimación:

Tabla 1. Número de personas reportadas en SISPRO para el año 2012, en quienes se realizó el procedimiento “Trasplante de riñón de donante sod, CUPS 556200”

	Total	Mujeres	Hombres
De 0 a antes de 1 año	1		1
De 01 a 05 años	2	1	1
De 06 a 09 años	5	2	3

De 10 a 14 años	15	9	6
De 15 a 18 años	16	9	7
De 19 a 26 años	38	19	19
De 27 a 44 años	194	90	104
De 45 a 59 años	200	82	118
De 60 y más	76	23	53
Total general	533		

Tratamientos: la tecnología actual se encuentra descrita por la administración de un tratamiento inductivo con administración de anticuerpos previos al proceso quirúrgico (3 o 4 días previo). Una vez el paciente ha sido trasplantado entre el 1-6 día según criterio médico se inicia con el inhibidor de calcineurina: ciclosporina, acompañado de micofenolato sódico o micofenolato mofetil y esteroides (2) (Prednisona/ Metilprednisolona).

Simultáneamente, se realizan exámenes de laboratorio durante el tiempo de hospitalización, que continuarán durante el proceso de seguimiento con regularidad mensual, con el objetivo de evaluar los niveles de medicamento y el funcionamiento del injerto renal.

El seguimiento del paciente trasplantado se realiza de forma semestral, anual o cuando el paciente observe cualquier alteración o modificación en el normal comportamiento de su organismo.

El paciente con trasplante renal debe continuar el esquema de inmunosupresión diario de por vida, que con evaluación y seguimiento clínico podrá disminuir en sus dosis, hasta llegar incluso a eliminarse medicamentos como los esteroides (Prednisona/Metilprednisolona) (10).

Sin embargo, ante el elevado número de efectos adversos que reporta la literatura respecto al uso de la ciclosporina en el año de 1984, se propone el uso de tacrolimus como medicamento inmunosupresor para trasplante renal, con algunos efectos adversos dosis dependientes, pero con buenas tasas reportadas en la literatura de aceptación del injerto y baja tasa de rechazos en relación a la ciclosporina y a la azatioprina.

A continuación se describen los esquemas de tratamiento inmunosupresor incluidos en el análisis de impacto.

Esquema con ciclosporina:

- Primeros 7 Días de hospitalización: Ciclosporina 7 días (1/3 de la dosis vía oral) + Micofenolato: 1 gr dos veces al día+ Esteroides: 0,5 mg/kg - 2 a 4 dosis diarias

- Seguimiento: Ciclosporina 8-12 mg/kg/día dividida en dos tomas por vía oral + Micofelonato: 1 gr dos veces al día + 0,5 mg/kg - 2 a 4 dosis diarias

Esquema tacrolimus

- Primeros 7 Días de hospitalización: Tacrolimus: 0.025 a 0.075 mg/kg/día en infusión continua 24 hrs + Micofelonato: 1 gr dos veces al día+ Esteroides: 0,5 mg/kg - 2 a 4 dosis diarias
- Seguimiento: Tacrolimus 0,1 a 0,3 mg/kg/día vía oral dos dosis diarias + Micofelonato: 1 gr dos veces al día + 0,5 mg/kg - 2 a 4 dosis diarias

- *Horizonte temporal*

El horizonte temporal de este AIP en el caso base corresponde a un año. Adicionalmente, se reportan las estimaciones del impacto presupuestal para los años 2 y 3, bajo el supuesto de la inclusión en el POS en el año 1.

- *Perspectiva*

La perspectiva de este AIP corresponde al tercero pagador, que en este caso es el sistema General de Seguridad Social en Salud.

- *Costos y métodos de costeo*

Se estimaron costos directos asociados a las nuevas tecnologías, las tecnologías actuales y el manejo de los eventos adversos secundarios al uso de éstas. Para la estimación de los costos se usaron las siguientes fuentes:

- Manuales ISS 2001+30% y SOAT.
- SISMED 2012 para medicamentos.
- Circulares 04 y 05 de 2013 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos.

A continuación se explica en detalle el procedimiento de cálculo de los costos.

Identificación: se estimaron los costos de ciclosporina y tacrolimus asociados al uso de trasplante renal. En la identificación de los eventos generadores de costos se revisó la Guía clínica sobre el

trasplante renal European Association of Urology. 2010⁵ y se realizó la consulta con el experto clínico en el área.

Cantidad y frecuencia de uso: para la estimación de la cantidad y la frecuencia de uso de cada recurso identificado, se utilizó como fuente de información la "Guía clínica sobre el trasplante renal, de la asociación europea de urología"⁵ y la opinión de experto clínico en el área.

Valoración monetaria: la valoración monetaria se realizó usando los manuales ISS 2001 para los procedimientos. La información reportada por el SISMED 2012 y en las Circulares 04 y 05 de 2013 fue usada para los medicamentos. En caso de no encontrarse información para algún procedimiento o medicamento en las fuentes anteriormente mencionadas, se usó la información aportada por los clínicos y las instituciones de salud consultadas.

Los costos de eventos adversos fueron estimados a partir de estudios previos (11) y actualizados a 2012 usando el Índice de Precios al Consumidor (IPC), informado por el DANE.

A continuación se presenta el procesamiento realizado en cada una de las fuentes de información para la obtención de los datos de costo usados en el análisis.

Base SISMED: la metodología realizada para la estimación de los costos de los medicamentos a través de la base SISMED, inicia excluyendo los medicamentos que se encuentran con topes de precio informado en las Circulares 04 y 05 de 2013 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos.

Los medicamentos fueron codificados usando la clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC). Dado que un mismo principio activo puede tener varias presentaciones y ser producido por diferentes compañías farmacéuticas, se estimó un costo ponderado por dosis del medicamento usando como ponderador las unidades reportadas. Se estimó el costo por miligramo del medicamento.

Para la estimación del costo ponderado por dosis, se desarrolló una herramienta en excel que realiza el cálculo expresado en la siguiente fórmula:

$$C = \sum_{i=1}^n c_i \frac{n_i}{N}$$

Donde

C= costo por dosis ponderado

n = número de presentaciones del medicamento (la presentación quedo definida por los miligramos por tableta, vial, etc y la marca, por lo tanto, una misma marca podía tener más de una presentación)

c_i = es el costo por dosis de la i -ésima presentación del medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

n_i = número de unidades reportadas para i -ésima presentación del medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

N = total de unidades reportadas para el medicamento

Para los medicamentos con precio tope por miligramo, se usó la información reportada en las Circulares 04 y 05 de 2013.

Resultados de la estimación de costos: en las tablas 2 y 3 se presentan los resultados de la estimación de los costos asociados a la indicación.

Tabla 2. Costos de medicamentos y paquetes de atención usados en el análisis

Descripción	Precio mínimo	Precio medio	Precio máximo	Fuente
Ciclosporina*	\$15.787.500,69	\$ 18.014.545,11	\$ 21.872.237,09	SISMED
Tacrolimus**	\$ 16.153.719,32	\$ 16.153.719,32	\$ 43.410.921,86	SISMED, Circular 04
Paquete de atención Pos trasplante ciclosporina	\$ 39.625.183,00	\$ 46.435.940,00	\$ 59.965.212,00	Estimado FUCS
Paquete de atención Pos trasplante tacrolimus	\$ 39.568.553,00	\$ 46.328.343,00	\$ 59.904.812,00	Estimado FUCS
*El precio por miligramo usado en el análisis fue de \$71,87; \$99,61, y \$82,02 para el precio mínimo, máximo y medio respectivamente.				
**El precio por miligramo usado en el análisis fue de \$3.676,31 para el precio mínimo y medio y de \$9.772,42 para el máximo.				

Tabla 3. Costo eventos adversos asociados a las intervenciones en evaluación

Descripción	Precio mínimo	Precio medio	Precio máximo	Fuente
Dislipidemia	\$380.082,58	\$475.103,21	\$570.123,87	(11)
Diabetes	\$ 526.837,848	\$ 658.547,31	\$ 790.256,772	(11)
Rechazo agudo resistente a esteroides	\$31.797.060,6	\$39.746.325,7	\$47.695.590,9	(11)
Pérdida del injerto	\$6,922,682.60	\$8.639.603,3	\$10,367,523.90	(11)

Modelo:

- Datos del modelo:

Población objeto: (Tabla 4)

Tabla N° 4. Población objeto

Grupos de Edad	SISPRO	Población Actual	Prevalencia por 100.000
De 19 a 26 años	38	5.871.993	0,64713974
De 27 a 44 años	194	10.799.131	1,79644084
De 45 a 59 años	200	6.919.732	2,89028535
De 60 y más	76	4.335.027	1,75316094
Total	508		

Frecuencia de eventos adversos (Tabla 5)

Tabla N° 5. Frecuencia de Eventos Adversos

Variables	Riesgo evento tecnología nueva	Riesgo evento tecnología actual	Fuente
Pérdida del injerto	6,68%	8,81%	(12)
Rechazo agudo del injerto resistente a esteroides, a un año	7.6%	15.8%	(12)
Diabetes	8.4%	6.0%	(13)
Hiperlipidemia	9.9%	14.8%	(13)

Escenarios

Para estimar el escenario base, se usó la información del SISMED de cantidades reportadas para cada uno de los medicamentos en evaluación. Con esta información, se estimó el número de miligramos comprados en un año, los cuales fueron divididos por el número de miligramos que recibe un paciente en un año, para obtener el número de pacientes que recibieron cada medicamento durante el año 2012. Los resultados de la estimación se muestran a continuación:

- Ciclosporina: 481 pacientes (32%)
- Tacrolimus: 1028 pacientes (68%)

Para los años subsiguientes se asumió un crecimiento lineal, de acuerdo a la opinión de expertos.

Tabla N° 6. Escenarios de participación en el mercado usados en el análisis

	Escenario 1			Escenario 2		
	Año 1	Año 2	Año 3	Año 1	Año 2	Año 3
Tacrolimus	68%	75%	85%	70%	80%	90%
Ciclosporina	32%	25%	15%	30%	20%	10%

RESULTADOS

Los resultados de este análisis de impacto presupuestal, en el caso base (promedio) y escenarios planteados, se presentan en la tabla 7. Para la financiación de la tecnología evaluada en este documento, el gobierno nacional incurriría en un ahorro estimado alrededor de 2,3 mil millones de acuerdo a los escenarios planteados.

Tabla N° 7. Resultados impacto al presupuesto para el caso base

Impacto Presupuestal (Escenario 1) AÑO 1	Impacto Presupuestal (Escenario 2) AÑO 1
Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 68%	Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 70%
(\$ 2.276.760.482,85)	(\$ 2.343.724.026,46)

REFERENCIAS

1. Restrepo F. Informe anual red de donación y trasplante. Instituto nacional de salud subdirección red nacional de laboratorios coordinación nacional red donación y trasplantes. Bogotá. 2012
2. Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009, Issue 1
3. H Ekberg, C Bernasconi, H Tedesco-Silva, S Vítko, C Hugo, A Demirbas, R Reyes Acevedo, J Grinyó, U Frei, Y Vanrenterghem, P Daloz, PF Halloran. Calcineurin Inhibitor minimization in the Symphony Study: Observational Results 3 Years after Transplantation. American Journal of Transplantation. 2009(9):1876–85
4. Hugo C, Frei U, Margreiter R, Peeters P, Ok E, Viebahn R, Pietruck F, Ekberg H. Elderly kidney transplant recipients are a high-risk group for death, infections and post-transplant diabetes: Evidence from the Symphony study. 13th Congress ESOT&15th Congress ETCO. Abstract Number 850289. Praga 2007.
5. T Kälble, A Alcaraz, K Budde, U Humke, G Karam, M. Lucan, G Nicita, C Süsal. Guía clínica sobre el trasplante renal. European Association of Urology. 2010
6. Kasiske B, Zeier M, Chapman J, Craig J, Ekberg H, Garvey C, Green M. Resumen de las Guías de práctica clínica KDIGO sobre el cuidado del receptor de trasplante renal. Kidney International. 2010
7. Alberu J, Urrea ME. Inmunosupresión para receptores de trasplante renal: estrategias actuales. Revista de Investigación Clínica. 2005;57(2):213-224
8. Vademecum, [en línea]. [11 de Noviembre de 2006]. Disponible en la Web: <http://www.vademecum.es/principios-activos-tacrolimus-l04ad02>
9. Instituto Nacional de Salud, Subdirección Red Nacional de Laboratorios, Coordinación Nacional Red Donación y Trasplantes. Informe Anual Red de Donación y Trasplantes. Vol 2. Bogotá: 2012.
10. Zhang X, Huang H, Han S, Fu S, Wang L. Is it safe to withdraw steroids within seven days of renal transplantation? Clinical Transplantation. 2013;(27):1-8
11. Gamboa, C Montero, L Mesa, C Benavides, A Reino, RE Torres, JS Castill. Cost-Effectiveness Analysis of the Early Conversion of Tacrolimus to Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Patients with Renal Transplantation. Transplantation Proceedings. 2011; (43):3367–3376
12. Webster AC, Taylor RRS, Chapman JR, Craig J. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009, Issue 1
13. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vítko S, Nashan B, Gürkan A, Margreiter R, Hugo C, et al. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. The New England journal of medicine. 2007; (357):2562-75.