



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Análisis de costo efectividad de
everolimus más ciclosporina y prednisona
comparado con micofenolato más
ciclosporina y prednisona para la
inmunosupresión de mantenimiento en el
trasplante cardíaco en Colombia**

Reporte No. 159

Mayo 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

Orozco Ramírez, Luis Esteban. Economista. Universidad de Antioquia.

Sánchez Higueta, Edel Laura. Economista. Universidad de Antioquia.

Castro García, Paula Andrea. Economista. Universidad de Antioquia.

Contreras Ortiz, Javier Orlando. Médico Pediatra, Magíster en Ciencias Clínicas. Universidad de Antioquia.

Agradecimientos

Corrales Santa, Félix Mauricio. Médico cirujano, cirugía general y vascular. Asociación Colombiana de Trasplantes de Órganos.

Mejía Vélez, Gonzalo. Médico internista, especialidad en nefrología. Director Científico. Clínica Las Américas.

Quintero Ossa, Álvaro Mauricio. Médico, especialidad en medicina interna y cardiología. Clínica Cardio Vid.

Tabares, Juan Esteban. Químico Farmaceuta. Helpharma S.A.

Senior, Juan Manuel. Médico, especialidad en cardiología, Universidad de Antioquia.

Serna, Lina María. Médico, especialidad en nefrología. Hospital Pablo Tobón Uribe.

Carvajal Quiroz, José Nelson. Médico, especialidad en nefrología. Jefe de nefrología. IPS Universitaria.

García, Paola Karina. Médico, especialidad en nefrología. Asociación Colombiana de Nefrología.

María Inés Delgado, Directora Ejecutiva, Asociación Colombiana de Enfermos Hepáticos y Renales.

Restrepo, Juan Carlos. Médico, especialidad en hepatología. Hospital Pablo Tobón Uribe.

Orrego, Mauricio. Médico, especialidad en hepatología. Centro de Especialistas San Vicente Fundación.

Osorio Correa, Othalvaro. Coordinador de trasplante, ACET y Hospital Pablo Tobón Uribe.
Rodelo Ceballos, Joaquín. Nefrólogo, Hospital General de Medellín.
Hernández Herrera, Gilma. Estadística, Facultad de medicina, Universidad de Antioquia.
Ramírez, Laura. Estudiante de economía, Facultad de economía, Universidad de Antioquia.
García, Héctor Iván. Profesor y Coordinador Grupo Académico de Epidemiología Clínica, Universidad de Antioquia.
Vera, Claudia. Profesional en gerencia de sistemas de información en salud, Universidad de Antioquia.

Revisión por pares

Alvis Guzmán, Nelson. Profesor titular. Universidad de Cartagena.

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

Orozco LE, Sánchez EL, Castro PA, Contreras JO. Análisis de costo efectividad de everolimus más ciclosporina y prednisona comparado con micofenolato más ciclosporina y prednisona para la inmunosupresión de mantenimiento en el trasplante cardíaco en Colombia. Bogotá D.C. Universidad de Antioquia, 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 | 11 |
| 2.1. Problema de decisión..... | 11 |
| 2.2. Horizonte temporal..... | 12 |
| 2.3. Perspectiva..... | 12 |
| 2.4. Tasa de descuento | 13 |
| 2.5. Modelo de decisión..... | 13 |
| 2.5.1 Diseño..... | 13 |
| 2.5.2 Probabilidades de transición | 16 |
| 2.6 Identificación, medición y valoración de costos..... | 18 |
| 2.6.1 Medicamentos..... | 18 |
| 2.6.2 Procedimientos e insumos..... | 27 |
| 2.7 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad | 31 |
| 3. Resultados | 32 |
| 3.1 Resultados del caso base..... | 32 |
| 3.2 Análisis de sensibilidad | 33 |
| 4. Discusión y conclusiones..... | 38 |
| Referencias bibliográficas..... | 40 |
| Anexos | 42 |
| Anexo 1. Información de tecnologías en salud..... | 42 |
| Anexo 2. Búsqueda de literatura económica..... | 46 |

Lista de abreviaturas y siglas

| | |
|--------|--|
| AVAC | Años de Vida Ajustados por Calidad |
| BPAR | Siglas en inglés de rechazo agudo probado por biopsia |
| CRD | Centre for Reviews and Dissemination |
| EA | Efectos Adversos |
| ECC | Everolimus más Ciclosporina (dosis reducida) y Corticosteroide |
| FDA | Administración de Alimentos y Medicamentos |
| ICN | Inhibidores de calcineurina |
| IETS | Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud |
| ISHLT | Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón |
| ISS | Instituto de Seguros Sociales |
| MCC | Micofenolato más Ciclosporina (dosis estándar) y Corticosteroide |
| MPS | Ministerio de Salud y Protección Social |
| LR | Libre de Rechazo |
| mTOR | mammalian target of rapamycin |
| POS | Plan Obligatorio de Salud |
| RICE | relación incremental de costo-efectividad |
| SISMED | Sistema de Información de Precios de Medicamentos |
| SGSSS | Sistema General de Seguridad Social en Salud |

Resumen

| | |
|---|--|
| Problema de investigación | Calcular los costos y la efectividad esperados de everolimus más ciclosporina y corticosteroide (ECC) comparado con micofenolato más ciclosporina y corticoesteroide (MCC) para el tratamiento de pacientes colombianos, adultos, receptores de trasplante de corazón por primera vez, que han iniciado la terapia de inducción de inmunosupresión y que se perfilan para el tratamiento de mantenimiento. |
| Tipo de evaluación económica | Análisis de costo-efectividad |
| Población objetivo | Pacientes colombianos, adultos, receptores de trasplante de corazón por primera vez, que han iniciado la terapia de inducción de inmunosupresión y que se perfilan para el tratamiento de mantenimiento. |
| Intervención y comparadores | I: Everolimus más ciclosporina (dosis reducida) y corticosteroide (ECC). C: Micofenolato más ciclosporina (dosis estándar) y corticoesteroides (MCC). |
| Horizonte temporal | Vital |
| Perspectiva | Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) |
| Tasa de descuento | Se emplea una tasa de descuento común tanto para los costos como para los desenlaces en salud equivalente al 5 % anual. Adicionalmente, se realizan análisis de sensibilidad de 0 %, 3,5 %, 7 % y 12 %. |
| Estructura del modelo | Modelo de Markov anidado en un árbol de decisiones |
| Fuentes de datos de efectividad y seguridad | Fueron empleados los recursos siguientes: el Reporte de efectividad y seguridad de las alternativas a evaluar previamente publicado por el IETS, los resultados de una búsqueda de literatura económica en las bases de datos del CRD y los de una búsqueda manual de literatura económica y clínica, además de la información obtenida en la consulta a expertos clínicos. |
| Desenlaces y valoración | Años de vida ganados |
| Costos incluidos | Costos directos de atención: Costos de medicamentos Costos de procedimientos |
| Fuentes de datos de costos | SISMED: Medicamentos Manual tarifario ISS 2001: Procedimientos |

| | |
|---------------------------------|---|
| Resultados del caso base | La administración del esquema ECC como inmunosupresión de mantenimiento para pacientes receptores de trasplante es una estrategia más costosa y menos efectiva, respecto al esquema MCC por lo que se considera una estrategia dominada. |
| Análisis de sensibilidad | La intervención ECC deja de ser dominada sólo cuando la probabilidad de muerte en rechazo agudo con la otra estrategia es del 8,70% o superior, y cuando la probabilidad de presentar rechazo agudo es de 7,88% o inferior; el costo de la atención de los eventos adversos crónicos para la estrategia MCC y el costo del esquema ECC, son las variables respecto a las cuales el costo total parece tener mayor sensibilidad. La curva de aceptabilidad muestra que para el umbral considerado de 3 veces el PIB per cápita, el esquema con everolimus tiene una probabilidad de ser costo efectiva del 15,6%. |
| Conclusiones y discusión | En la práctica clínica actual, everolimus se administra como componente de los esquemas de inmunosupresión de mantenimiento sólo en situaciones particulares tales como terapia escalada en inmunosupresión (en caso de rechazo con terapia estándar), vasculopatía del injerto, disfunción renal o neoplasias. El esquema más usado en la práctica asistencial actual es el que incluye micofenolato más ciclosporina y prednisona (un corticosteroide), que es el indicado para todos los pacientes trasplantados. Los estudios clínicos desarrollados que han comparado estos dos esquemas concluyen que tienen un perfil semejante de efectividad y seguridad y el acá desarrollado clasifica el esquema con everolimus como una estrategia dominada. |

1. Introducción

El análisis de costo-efectividad de everolimus mas ciclosporina (dosis reducida) y corticosteroide (ECC) comparado con micofenolato mas ciclosporina (dosis estándar) y corticoesteroide (MCC), para pacientes receptores de trasplante de corazón 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.

La descripción de la condición clínica de interés para las alternativas a evaluar se debe iniciar con la definición de trasplante, como la utilización terapéutica de los órganos o tejidos humanos que sustituyen un órgano, tejido enfermo, o su función, por otro sano procedente de un donante vivo o de uno fallecido. El trasplante cardíaco se encuentra entre las opciones terapéuticas para el manejo del síndrome de falla cardíaca avanzada refractaria al tratamiento médico. Se estima una sobrevivida media (tiempo en el cual 50% de los pacientes están vivos) de diez años y en quienes sobreviven el primer año, esta aumenta a trece años (1).

En 1985 fue realizado el primer trasplante de corazón en Colombia y los datos disponibles sobre este tipo de trasplante revelan que desde 2001, se han efectuado 849 intervenciones (2); el total de trasplantes cardíacos realizados en 2014 fue de 74, correspondiéndole una tasa por millón de población de 1,6 frente a una de 1,7 en 2013. En contraste, durante el 2014 en Colombia se realizaron 1.059 trasplantes de órganos sólidos que representan una tasa de 22,2 por millón de población, en comparación con una tasa de 20,4 en 2013 (3). Con relación al mundo, los datos más recientes publicados reportan un total de 594 trasplantes de corazón en Latinoamérica (16 países) en 2014, y 6270 en el mundo (112 países) (4).

Una vez se ha realizado el trasplante cardíaco, el paciente es sometido a un seguimiento periódico que incluye biopsia endomiocárdica con el fin de detectar la presencia de rechazo (1). El rechazo constituye una de las principales preocupaciones en el trasplante de corazón, pues contribuye a la morbilidad infecciosa y no infecciosa en el paciente trasplantado debido a la necesidad de aumentar los medicamentos inmunosupresores y al aumento en un 90% del riesgo de muerte (5). Se le atribuye a la proliferación de nuevos inmunosupresores pasar de un escenario en el que presentar un episodio de rechazo durante el primer mes era común al 40% de los pacientes y al 60% en el sexto mes, a las proporciones respectivas de 20% y 40% (1). Los agentes inmunosupresores disponibles se pueden clasificar en cinco grupos o categorías: los inhibidores de calcineurina (o ICN, como ciclosporina y tacrolimus), los inhibidores del blanco de rapamicina en mamíferos (conocidos en inglés por las siglas mTOR = mammalian target of rapamycin, como sirolimus y everolimus), los agentes antiproliferativos (azatioprina, micofenolato de mofetilo-MMF), los anticuerpos monoclonales/policonales (globulinas antilinfocítica y antitimocítica, basiliximab, daclizumab) y los corticoesteroides.

Generalmente las estrategias de inmunoprofilaxis se basan en el uso combinado de varios inmunosupresores, y estas se pueden aplicar en tres etapas del tratamiento del paciente receptor de trasplante: la profilaxis del rechazo agudo o terapia de inducción, la inmunosupresión de mantenimiento, y el tratamiento del rechazo (6). Guías internacionales identifican al micofenolato mofetil como el fármaco de primera línea en el protocolo de trasplante cardíaco (7), y más específicamente recomiendan incluir para inmunosupresión de mantenimiento tres componentes básicos: un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), un agente antiproliferativo (micofenolato mofetil) y esteroides (8), o un esquema basado en la combinación de bajas dosis de ciclosporina A, azatioprina y prednisona, con la opción de usar tacrolimus como sustituto de la ciclosporina y el micofenolato de la azatioprina (6). Sin embargo, no existe aún claridad sobre la estrategia con menores tasas de rechazo agudo y menor prevalencia de eventos adversos.

Esta evaluación de costo efectividad compara everolimus más ciclosporina y esteroides con ciclosporina más micofenolato y esteroides para la profilaxis del rechazo agudo en pacientes receptores de trasplante de corazón, siguiendo las pautas del Manual Metodológico para la Elaboración de Evaluaciones Económicas (9) y del Manual Metodológico de Participación y Deliberación (10) publicados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Como etapa subsecuente al reporte de efectividad y seguridad previamente publicado por el IETS (5), esta evaluación se ciñó a los parámetros de la pregunta PICO allí especificada.

Debe tenerse en cuenta que everolimus no se encuentra aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) en los Estados Unidos, pese a que actualmente se administra en países europeos (11).

La estructura de este documento permite dividirlo en 4 partes, entre las cuales esta introducción es la primera; la segunda presenta la metodología seguida para desarrollar este estudio de costo efectividad mientras que la tercera, describe los resultados tanto del análisis de costo-efectividad para el caso base, como para los análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos; la cuarta parte ofrece una discusión de los resultados y las conclusiones.

2. Metodología

2.1. Problema de decisión

Población objetivo

Se consideran pacientes colombianos, adultos, receptores de trasplante de corazón por primera vez, que han iniciado la terapia de inducción de inmunosupresión y que se perfilan para el tratamiento de mantenimiento. Esta delimitación de la población corresponde a la analizada en el reporte de efectividad y seguridad (5) y fue validada durante el proceso de participación y deliberación llevado a cabo con expertos temáticos (12).

En cuanto a los análisis de subgrupos, se concluye que no es necesario llevarlos a cabo: por un lado, la evidencia del reporte de efectividad y seguridad no se encuentra definida para la población infantil (5), y por el otro, el mencionado proceso de participación y deliberación (12), permite establecer que el caso de relevancia en este contexto es la población adulta.

Intervención

Everolimus mas ciclosporina (dosis reducida) y corticosteroide (ECC).

Everolimus está indicado en 1,5 mg/día (para una concentración mínima de destino de 3–8 ng/mL) (13), generalmente acompañado de ciclosporina a una dosis reducida entre 3-4 mg/kg/día por vía oral (14) y un corticosteroide; en este caso, se asume prednisona de 10 a 20 mg una vez al día por vía oral (11,15). Este esquema de medicamentos, continúa dependiendo de la base de la respuesta clínica, de las concentraciones en sangre predefinida, y de la tolerancia. Para el modelo se asumió un paciente con un peso de 70 kilogramos y un cambio de dosis a partir del segundo año: la cantidad administrada de ciclosporina se estableció como la mitad de la correspondiente al primer año y se omitió la prednisona como parte del esquema. Estos hipotéticos fueron sugeridos y validados por de grupo de expertos consultados (11).

Puede remitirse al Anexo 1 para información adicional.

Comparador

Micofenolato mas ciclosporina (dosis estándar) y corticoesteroide (MCC).

Dosis recomendada: micofenolato a 1,75 gramos día (13), acompañado de ciclosporina a una dosis estándar de 4,3 mg/Kg/día por vía oral (14) y un corticosteroide. De la misma forma se asume prednisona de 10 a 20 mg/día oral (11,15). Así como en el esquema intervención, se supuso un peso de 70 kilogramos y el mismo cambio en la cantidad administrada de ciclosporina y de prednisona a partir del segundo año.

No se incluyeron más comparadores, debido a que los resultados del reporte de efectividad y seguridad (5) identificaron únicamente dos ensayos clínicos de calidad en trasplante de corazón y ambos incluyen solo los comparadores mencionados.

Desenlaces

El desenlace principal a evaluar es la mortalidad evitada o los años de vida ganados. Para el contexto colombiano es importante ya que en la mayoría de los casos, la pérdida del injerto y algunos eventos adversos pueden llevar a la muerte del paciente. Por otro lado, se medirán los costos esperados en todos los análisis.

El informe de efectividad y seguridad (5), no identificó ensayos clínicos de buena calidad que evaluaran el rechazo agudo a los seis meses, supervivencia del injerto y del paciente a los cinco años, tampoco el desenlace calidad de vida ni el desenlace adherencia al tratamiento.

Pregunta de evaluación económica

¿Cuál es la costo-efectividad de Everolimus mas ciclosporina (dosis reducida) y corticosteroide, comparado con micofenolato mas ciclosporina (dosis estándar) y corticosteroide, para pacientes receptores de trasplante de corazón?

El problema de decisión se planteó como una pregunta que sigue la estructura PICO (P: población; I: intervención; C: comparadores; O: desenlaces, del inglés outcome). Los componentes de la pregunta PICO fueron presentados, discutidos y refinados con actores clave invitados a participar de este proceso.

2.2. Horizonte temporal

Se plantea un escenario de largo plazo, en el cual se asume un horizonte vital, de acuerdo a la expectativa de vida de la población colombiana con trasplante de corazón.

2.3. Perspectiva

La perspectiva usada es la del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), siguiendo el manual del IETS (9). Este punto de vista corresponde a todos los gastos médicos directos asociados al uso de las tecnologías y los beneficios en salud.

2.4. Tasa de descuento

Se emplea una tasa de descuento común tanto a los costos como a los desenlaces en salud, equivalente al 5 % anual. Adicionalmente, se realizan análisis de sensibilidad de 0 %, 3,5 %, 7 % y 12 %.

2.5. Modelo de decisión

2.5.1 Diseño

La representación analítica utilizada para la estimación simultánea de los costos y los beneficios de las tecnologías evaluadas, así dar respuesta al problema de investigación económica, fue un modelo de Markov. Este fue construido con el objetivo de mostrar la interacción en el largo plazo entre las tecnologías evaluadas y los distintos estados de salud en el presente contexto.

La estructura del modelo analítico, surge como resultado del análisis de la evidencia a partir de los estudios incluidos en el informe de efectividad y seguridad (5), de la consulta de presencial, colectiva e individual, con expertos metodológicos y temáticos, de acuerdo con la metodología propuesta en el manual de procesos participativos del IETS (10), y de los hallazgos de una revisión de literatura económica en bases de datos bibliográficas especializadas.

Para la revisión de literatura se diseñó un protocolo de búsqueda en la base de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) de la universidad de York con términos MeSH y libres asociados a la población y la intervención analizada (Anexo 2, Apéndice 1). También se hizo una búsqueda libre en las bases de datos Scielo, Scholar Google y Pubmed, y se revisó la bibliografía de los artículos identificados tanto en la búsqueda electrónica como en la manual (Anexo 2, Apéndice 2).

Se identificaron 44 títulos en la base de datos del CRD y 10 en las búsquedas libres. De estos últimos, 3 eran repetidos de la primera búsqueda. Las otras 48 publicaciones fueron descartadas, por no ser una evaluación económica o considerar una población diferente. Las tres evaluaciones económicas seleccionadas (16-18), a pesar de tener un comparador diferente al considerado, se incluyeron en la síntesis de la evidencia (Anexo 2, Apéndice 3).

Los estudios elegidos no presentan un modelo de decisiones, tampoco un análisis de largo plazo. El primero de ellos (16), compara el esquema con Everolimus y Micofenolato mofetil con Azatioprina, donde se toma como base un desenlace compuesto (muerte, pérdida del injerto/retrasplante, rechazo agudo (BPAR) grado 3A, rechazo con compromiso hemodinámico y las pérdidas durante el seguimiento) donde no se evalúa efectos adversos. Por su parte, los otros estudios (17, 18), evalúan el esquema con Everolimus en comparación con un esquema con Azathioprine, en ambos casos igualmente se tomó un desenlace compuesto y los eventos adversos se avalúan independientemente sin recurrir a un modelo.

En el modelo propuesto, las alternativas consideradas son el esquema ECC en comparación con el MCC. Los ensayos clínicos que sirvieron de referencia para el desarrollo de este modelo son dos: Eisen *et al* (13) y Lehmkuhl *et al* (19).

El estudio de Eisen (13) es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, sin cegamiento y con un período de seguimiento de 2 años. La población de estudio fueron 721 pacientes con trasplante cardíaco de novo entre 18 y 70 años, en los cuales se evaluó la seguridad y efectividad, del esquema de everolimus a dosis de 1,5 mg/día y 3 mg/día más a una dosis reducida de ciclosporina y corticoesteroide comparado con micofenolato a dosis de 2 g/día con dosis completas de ciclosporina y corticoesteroide. Utilizando como desenlace principal la pérdida del injerto, rechazo agudo y muerte, y como desenlaces secundarios usando los efectos adversos y la función renal.

De otro lado, Lehmkuhl (19) igualmente es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y sin cegamiento, pero en este caso con un período de seguimiento de 1 año. Se tomaron 176 pacientes con trasplante cardíaco de novo entre 18 y 65 años. Similar al anterior, este estudio evalúa la efectividad y seguridad en términos de pérdida del injerto, rechazo agudo y muerte, así como los efectos adversos, para el esquema de everolimus a dosis de 1,5 mg/día y 3 mg/día más a una dosis reducida de ciclosporina y corticoesteroide comparado con micofenolato a dosis de 2 g/día con dosis completas de ciclosporina y corticoesteroide.

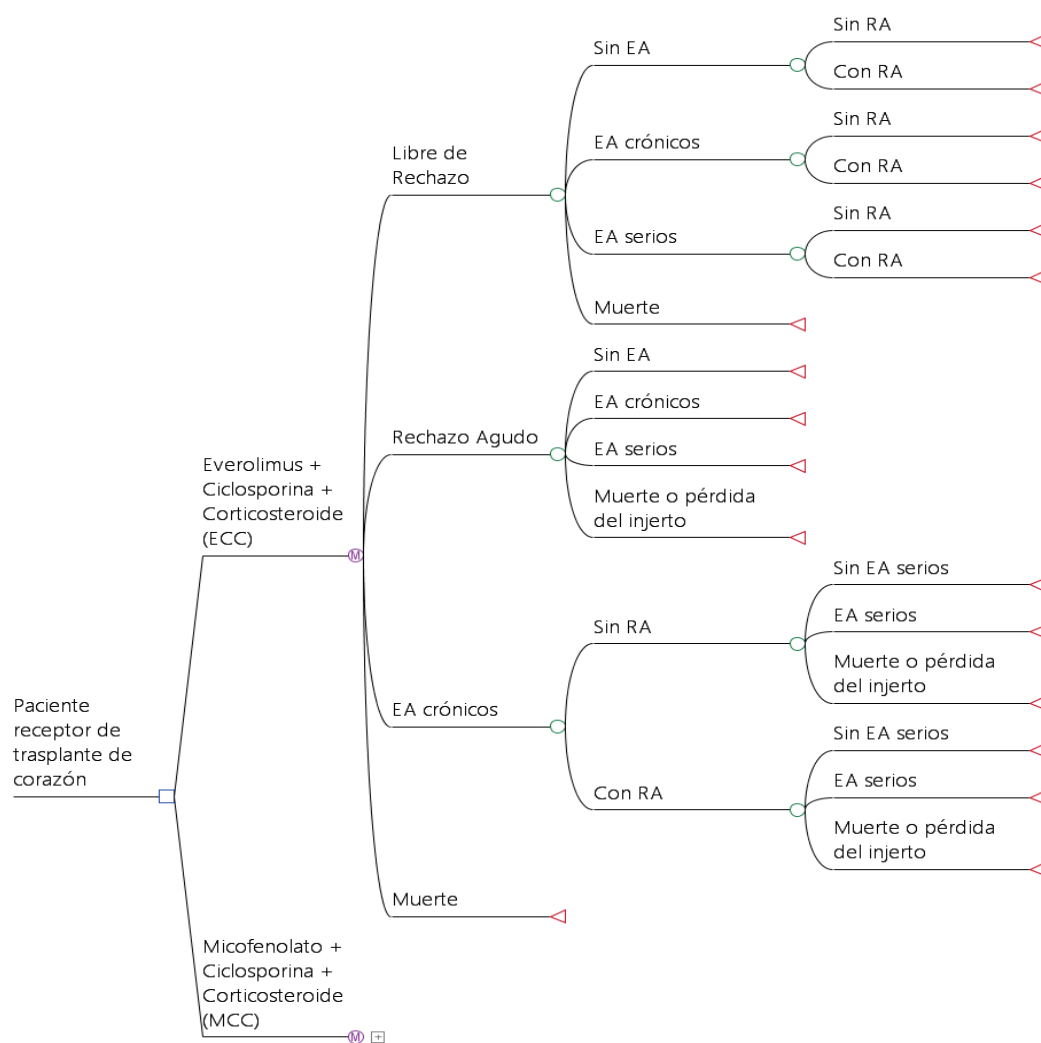
En general los estudios mostraron una efectividad similar de everolimus 1,5 mg/día con dosis reducidas de ciclosporina frente a micofenolato con dosis estándar de ciclosporina. Una descripción más detallada de los resultados, puede encontrarse en el reporte de efectividad y seguridad (5).

Respecto al diseño propuesto, se construyó un modelo representado mediante las cadenas de Markov, donde se traza el horizonte vital del paciente bajo la condición clínica a evaluar. El estadio primario del modelo es Libre de Rechazo (LR) que es también el objetivo terapéutico post trasplante, en este se da comienzo a las cadenas de Markov. Si el paciente se encuentra en este estado, puede presentar EA serios, EA crónicos, no presentar ninguno de los anteriores o puede morir. Luego, el paciente puede presentar rechazo agudo (RA, como simplificación de la sigla en inglés BPAR) o no. Según cada curso de acción, el paciente en el siguiente ciclo puede continuar en el estadio LR, pasar al estadio RA o EA crónicos.

Los estudios clínicos tomados como base, reportaron todos los eventos adversos que presentaron los pacientes tratados sin establecer diferencias entre aquellos eventos asociados de forma específica a la terapia inmunosupresora y los que no. Por lo tanto, para la inclusión de los EA en el modelo, se efectuó una búsqueda en guías de práctica clínica (4,5,6,7,10,20) así como información reportada con el fabricante; el listado de EA resultante se validó en una reunión de consulta a expertos (12), preguntando de forma específica, a qué esquema podría atribuírsele determinado evento adverso. Pese a que el listado de EA es numeroso, muchos de estos eventos

pueden permanecer sin tratamiento específico, por lo que estos EA no fueron incluidos (algunos ejemplos son las alteraciones cutáneas, hiperplasia gingival, entre otras).

Figura 1. Modelo de Markov



Con base al listado de EA clasificados por los expertos y aquellos identificados en la literatura como relacionados, el grupo desarrollador de la evaluación creó dos categorías de EA: aquellos que una vez se presentan, persisten para toda la vida del paciente y los que son susceptibles de ser tratados exitosamente. Los primeros se rotularon como crónicos mientras que los segundos como serios. Luego, para ambas categorías de EA fue calculada la frecuencia promedio y se incorporó, teniendo en cuenta los valores mínimos, máximos y la desviación estándar de las prevalencias, una distribución de probabilidad beta. Los EA finalmente incorporados en el modelo se presentan en la Tabla 5.

El tercer estadio es EA crónicos, en esta condición se supone que el paciente puede presentar RA o no. Seguidamente, en ambos casos, el paciente puede continuar con EA crónicos sin presentar EA serios, puede presentar EA serios y continuar con EA crónicos, o puede morir o perder el injerto. El último estadio es la Muerte, el cual es el estado absorbente de las cadenas de Markov.

En el modelo se suponen los mismos cursos de acción y estadios para ambas alternativas. El modelo de decisiones es presentado en la Figura 1.

El segundo estadio es RA, donde al igual que en LR, el paciente puede presentar EA serios, algunos EA crónicos, no tener EA o bien puede darse la muerte o la pérdida del injerto. En el modelo se asume que la pérdida del injerto conlleva a la muerte, esto se justifica debido a la baja probabilidad de retrasplante en el contexto colombiano y a las largas listas de espera: el promedio de días que los pacientes trasplantados de corazón permanecieron en lista de espera fue de 102 días, con una mediana de 59; un límite inferior de 1 día y un límite máximo de 606 días (3).

2.5.2 Probabilidades de transición

Las probabilidades de transición, se calcularon a partir del análisis de los estudios primarios del informe de efectividad y seguridad de la tecnología a evaluar (13, 19, 21). Para el primer año, se tomaron las frecuencias y se calcularon las probabilidades directamente de los datos reportados en los estudios a los 12 meses. Para las distribuciones de probabilidad de los EA crónicos y serios se tomaron los parámetros Alpha y Beta, en los demás se tomará los parámetros n y N . En el segundo año adelante, particularmente en RA probado por biopsia y muerte o la pérdida del injerto / retrasplante, se hizo una transformación de la probabilidad reportada a los 24 meses a una unidad temporal anual, por tanto se reportan parámetros particulares de estas variables y no distribuciones de probabilidad. La información de efectividad se presenta en las tablas 1 y 2, respectivamente.

Tabla 1. Distribuciones de probabilidad de efectividad

| Alternativa | Variable | Distribución utilizada | Valor esperado de la distribución | Parámetros de la distribución | | Fuente |
|---|--|------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|----------|---------|
| | | | | n ó Alpha | N ó Beta | |
| Probabilidades primer año | | | | | | |
| ECC | Rechazo agudo probado por biopsia | Beta | 22,46% | 84 | 374 | (13,21) |
| | Muerte o la pérdida del injerto / retrasplante | Beta | 9,63% | 36 | 374 | (13,21) |
| | Efectos adversos serios | Beta | 22,19% | 2,03 | 7,12 | (13) |
| | Efectos adversos crónicos | Beta | 27,19% | 0,87 | 2,33 | (13) |
| MCC | Rechazo agudo probado por biopsia | Beta | 25,34% | 92 | 363 | (13,21) |
| | Muerte o la pérdida del injerto / retrasplante | Beta | 9,58% | 34 | 355 | (13,21) |
| | Efectos adversos serios | Beta | 22,25% | 3,28 | 11,46 | (13) |
| | Efectos adversos crónicos | Beta | 25,19% | 0,65 | 1,93 | (13) |
| Probabilidades a partir del segundo año | | | | | | |
| ECC | Efectos adversos serios | Beta | 14,17% | 1,91 | 11,57 | (13) |
| | Efectos adversos crónicos | Beta | 16,27% | 0,83 | 4,27 | (13) |
| MCC | Efectos adversos serios | Beta | 13,96% | 2,57 | 15,84 | (13) |
| | Efectos adversos crónicos | Beta | 15,02% | 0,67 | 3,79 | (13) |

Tabla 2. Parámetros de efectividad empleados en el modelo

| Alternativa | Parámetros del modelo | Valor esperado | Análisis de sensibilidad | | Fuente |
|---|---|-------------------|-----------------------------|--------|--------|
| | | | Mín | Máx | |
| Probabilidades a partir del segundo año | | | | | |
| ECC | Rechazo agudo probado por biopsia | 12,89% | 11,60% | 14,18% | (13) |
| | Muerte o la pérdida del injerto / retrasplante | 7,94% | 7,15% | 8,73% | (13) |
| MCC | Rechazo agudo probado por biopsia | 14,74% | 13,27% | 16,21% | (13) |
| | Muerte o la pérdida del injerto / retrasplante | 7,87% | 7,08% | 8,66% | (13) |

2.6 Identificación, medición y valoración de costos

Para determinar los costos por paciente de las alternativas consideradas se realizó el proceso de identificación, medición y valoración de los recursos asociados a cada una de ellas. Este proceso, se discutió, socializó y validó con expertos clínicos en la patología.

Identificación de recursos se realizó con base en guías de práctica clínica y la consulta con expertos. Como resultado se obtuvieron los siguientes recursos: procedimientos, medicamentos e insumos necesarios para la atención del paciente al momento de iniciar la terapia de inmunosupresión posterior al trasplante. Los costos considerados en el largo plazo incluyen los costos de los medicamentos, los procedimientos y las consultas necesarias a lo largo del ciclo vital del paciente.

La medición de los recursos fue refinada con actores clave, bajo el supuesto de que las personas con trasplante de corazón acceden a una atención oportuna y correcta, por lo que la cantidad de recursos no presenta variabilidad.

2.6.1 Medicamentos

Inicialmente se realizó una búsqueda de los precios de los medicamentos en el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) de Colombia, entre los meses de enero a diciembre de 2014 estableciendo los siguientes filtros: tipo de precio (venta), tipo de entidad (laboratorio) y canal (institucional). Seguidamente, para el cálculo del precio, se estableció como el promedio ponderado por las unidades vendidas, de los precios promedio, mínimo y máximo reportados en el SISMED, respectivamente. El cálculo de la participación en el mercado tanto de las distintas presentaciones de los medicamentos, como de los diferentes medicamentos dentro

del mercado de interés, se hizo de acuerdo a la cantidad de unidades vendidas en el período reportado. Todas las unidades monetarias fueron expresadas en precios de 2015.

Los precios regulados de everolimus fueron consultados en la Circular 03 de 2015 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos del Ministerio de Salud y Protección Social publicada en febrero de 2015. Aunque esta Circular aún no ha sido expedida, se utilizó en el análisis debido a que allí se encuentran consignados los precios más probables de estos medicamentos en 2016, con el fin de que el presente informe tenga pertinencia durante dicho año.

En la tabla 3 se muestran los precios mínimos, promedios y máximos ponderados, el precio regulado para cada medicamento, las dosis, presentación y demás datos concernientes a los medicamentos usados en los esquemas a evaluar. Esta información es insumo para el cálculo de los costos del año 1, y a partir del año 2 se asume un reducción del 50% en la dosis establecida para la ciclosporina y la omisión de prednisona.

Tabla 3. Costos unitarios de los medicamentos

| Nombre | Concentración y forma farmacéutica | CUM | % de uso | Posología | | Total mg presentación | Vlr mín ponderado mg | Vlr prom ponderado mg | Vlr máx ponderado mg | Circular (si aplica) | Vlr mín dosis | Vlr prom dosis | Vlr máx dosis | Vlr mín anual | Vlr prom anual | Vlr máx anual |
|-----------------------------------|--|------------|----------|--------------------|-------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|---------------|----------------|---------------|---------------|----------------|---------------|
| | | | | Dosis (mg diarios) | Cantidad anual mg | | | | | | | | | | | |
| Everolimus | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CERTICAN 1 MG TABLETAS | CAJA POR 60 TABLETAS/COMPRIMIDOS EN BLISTER PA/ALU/PVC | 19946771-2 | 31,09% | 1,5 | 548 | 60 | \$68,2 | \$7.417,9 | \$9.131,6 | \$19.413,8 | \$ 102 | \$ 11.127 | \$ 29.121 | \$ 37.351 | \$ 4.061.326 | \$ 10.629.050 |
| CERTICAN 0 5MG TABLETAS | CAJA POR 60 TABLETAS/COMPRIMIDOS EN BLISTER PA/ALU/PVC | 19946772-2 | 13,61% | 1,5 | 548 | 30 | \$3.996,7 | \$3.996,7 | \$3.996,7 | \$19.413,8 | \$ 5.995 | \$ 5.995 | \$ 29.121 | \$ 2.188.182 | \$ 2.188.182 | \$ 10.629.050 |
| CERTICAN 0 75 MG TABLETAS | CAJA POR 60 TABLETAS/COMPRIMIDOS EN BLISTER PA/ALU/PVC | 19946766-2 | 55,31% | 1,5 | 548 | 45 | \$108,6 | \$15.483,1 | \$16.245,3 | \$19.413,8 | \$ 163 | \$ 23.225 | \$ 29.121 | \$ 59.437 | \$ 8.477.008 | \$ 10.629.050 |
| Ciclosporina (dosis reducida) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SANDIMMUN NEORAL MICROEMULSION | CAJA POR UN FRASCO DE VIDRIO AMBAR TIPO III POR 50 ML TAPON DE CAUCHO AGRAFE DE ALUMINIO TIPO TEAR OFF Y EQUIPO DE ADMINISTRAC | 22899-1 | 3,18% | 245 | 89425 | 10000 | \$ 1,4 | \$ 1,5 | \$ 1,7 | N.A. | \$ 343 | \$ 370 | \$ 412 | \$ 125.064 | \$ 135.035 | \$ 150.380 |



| Nombre | Concentración y forma farmacéutica | CUM | % de uso | Posología | | Total mg presentación | Vlr mín ponderado mg | Vlr prom ponderado mg | Vlr máx ponderado mg | Circular (si aplica) | Vlr mín dosis | Vlr prom dosis | Vlr máx dosis | Vlr mín anual | Vlr prom anual | Vlr máx anual |
|---|--|---------|----------|--------------------|-------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|---------------|----------------|---------------|---------------|----------------|---------------|
| | | | | Dosis (mg diarios) | Cantidad anual mg | | | | | | | | | | | |
| Everolimus | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SANDIMMUN CONCENTRADO PARA PERFUSION 50 MG/ML | CAJA POR 10 AMPOLLAS DE VIDRIO TIPO I POR 1ML | 24092-1 | 0,28% | 245 | 89425 | 50 | \$ 6,9 | \$ 6,9 | \$ 6,9 | N.A. | \$ 1.701 | \$ 1.701 | \$ 1.701 | \$ 620.902 | \$ 620.902 | \$ 620.902 |
| SANDIMMUN NEORAL CAPSULA BLANDA MICROEMULSION CON 100 MG | ESTUCHE DE CARTON X 50 CAPSULAS BLISTER DE ALUMINIO DOBLE FORMADO POR UNA RECUBIERTA DE ALUMINIO POLIAMIDA/PVC/ALU | 33037-1 | 18,37% | 245 | 89425 | 5000 | \$ 0,3 | \$ 8,4 | \$ 8,9 | N.A. | \$ 67 | \$ 2.054 | \$ 2.176 | \$ 24.311 | \$ 749.615 | \$ 794.213 |
| SANDIMMUN NEORAL CAPSULA BLANDA CON MICROEMULSION X 50 MG | CAJA POR 50 C PSULAS BLANDAS EN BLISTER DE ALUMINIO DOBLE DE PA/PVC/ALU ALUMINIO | 51612-1 | 41,33% | 245 | 89425 | 2500 | \$ 0,7 | \$ 18,1 | \$ 20,0 | N.A. | \$ 160 | \$ 4.440 | \$ 4.897 | \$ 58.545 | \$ 1.620.482 | \$ 1.787.387 |
| SANDIMMUN NEORAL CAPSULAS BLANDA CON MICROEMULSION 25 MG | CAJA X 50 C PSULAS BLANDAS EN BLISTER ALUMINIO/ALUMINIO X 10 C PSULAS BLANDAS BLISTER | 33038-1 | 20,15% | 245 | 89425 | 1250 | \$ 0,2 | \$ 9,6 | \$ 9,7 | N.A. | \$ 60 | \$ 2.346 | \$ 2.387 | \$ 21.923 | \$ 856.409 | \$ 871.299 |



| Nombre | Concentración y forma farmacéutica | CUM | % de uso | Posología | | Total mg presentación | Vlr mín ponderado mg | Vlr prom ponderado mg | Vlr máx ponderado mg | Circular (si aplica) | Vlr mín dosis | Vlr prom dosis | Vlr máx dosis | Vlr mín anual | Vlr prom anual | Vlr máx anual |
|---|--|------------|----------|--------------------|-------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|---------------|----------------|---------------|---------------|----------------|---------------|
| | | | | Dosis (mg diarios) | Cantidad anual mg | | | | | | | | | | | |
| Everolimus | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BIOSPORIN CAPSULA BLANDA CON MICROEMULSION 100 MG | CAJA POR 50 CASPSULAS EN BLISTER DE ALUMINIO POR 5 CASPULAS CADA UNO | 20010244-1 | 5,74% | 245 | 89425 | 5000 | \$ 1,8 | \$ 2,2 | \$ 3,0 | N.A. | \$ 430 | \$ 529 | \$ 727 | \$ 156.778 | \$ 193.097 | \$ 265.470 |
| BIOSPORIN CAPSULAS POR 50 MG | CAJA BLISTER ALUMINIO/ALUMINIO POR 50 CAPSULAS | 19943209-2 | 7,86% | 245 | 89425 | 2500 | \$ 2,0 | \$ 3,5 | \$ 4,1 | N.A. | \$ 498 | \$ 867 | \$ 996 | \$ 181.827 | \$ 316.288 | \$ 363.654 |
| BIOSPORIN CAPSULAS 25 MG | CAJA CON BLISTER ALU/OPA/ALU/PVC POR 50 CAPSULAS | 19943316-2 | 3,10% | 245 | 89425 | 1250 | \$ 1,1 | \$ 1,5 | \$ 1,6 | N.A. | \$ 276 | \$ 356 | \$ 392 | \$ 100.678 | \$ 129.926 | \$ 143.230 |
| Ciclosporina (dosis estándar) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SANDIMMUN NEORAL MICROEMULSION | CAJA POR UN FRASCO DE VIDRIO AMBAR TIPO III POR 50 ML TAPON DE CAUCHO AGRAFE DE ALUMINIO TIPO TEAR OFF Y EQUIPO DE ADMINISTRAC | 22899-1 | 3,18% | 301 | 109865 | 10000 | \$ 1,4 | \$ 1,5 | \$ 1,7 | N.A. | \$ 421 | \$ 455 | \$ 506 | \$ 153.650 | \$ 165.900 | \$ 184.752 |



| Nombre | Concentración y forma farmacéutica | CUM | % de uso | Posología | | Total mg presentación | Vlr mín ponderado mg | Vlr prom ponderado mg | Vlr máx ponderado mg | Circular (si aplica) | Vlr mín dosis | Vlr prom dosis | Vlr máx dosis | Vlr mín anual | Vlr prom anual | Vlr máx anual |
|---|--|---------|----------|--------------------|-------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|---------------|----------------|---------------|---------------|----------------|---------------|
| | | | | Dosis (mg diarios) | Cantidad anual mg | | | | | | | | | | | |
| Everolimus | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SANDIMMUN CONCENTRADO PARA PERFUSION 50 MG/ML | CAJA POR 10 AMPOLLAS DE VIDRIO TIPO I POR 1ML | 24092-1 | 0,28% | 301 | 109865 | 50 | \$ 6,9 | \$ 6,9 | \$ 6,9 | N.A. | \$ 2.090 | \$ 2.090 | \$ 2.090 | \$ 762.822 | \$ 762.822 | \$ 762.822 |
| SANDIMMUN NEORAL CAPSULA BLANDA MICROEMULSION CON 100 MG | ESTUCHE DE CARTON X 50 CAPSULAS BLISTER DE ALUMINIO DOBLE FORMADO POR UNA RECUBIERTA DE ALUMINIO POLIAMIDA/PVC/ALU | 33037-1 | 18,37% | 301 | 109865 | 5000 | \$ 0,3 | \$ 8,4 | \$ 8,9 | N.A. | \$ 82 | \$ 2.523 | \$ 2.673 | \$ 29.868 | \$ 920.956 | \$ 975.747 |
| SANDIMMUN NEORAL CAPSULA BLANDA CON MICROEMULSION X 50 MG | CAJA POR 50 C PSULAS BLANDAS EN BLISTER DE ALUMINIO DOBLE DE PA/PVC/ALU ALUMINIO | 51612-1 | 41,33% | 301 | 109865 | 2500 | \$ 0,7 | \$ 18,1 | \$ 20,0 | N.A. | \$ 197 | \$ 5.454 | \$ 6.016 | \$ 71.926 | \$ 1.990.878 | \$ 2.195.933 |
| SANDIMMUN NEORAL CAPSULAS BLANDA CON MICROEMULSION 25 MG | CAJA X 50 C PSULAS BLANDAS EN BLISTER ALUMINIO/ALUMINIO X 10 C PSULAS BLANDAS BLISTER | 33038-1 | 20,15% | 301 | 109865 | 1250 | \$ 0,2 | \$ 9,6 | \$ 9,7 | N.A. | \$ 74 | \$ 2.883 | \$ 2.933 | \$ 26.934 | \$ 1.052.160 | \$ 1.070.454 |

| Nombre | Concentración y forma farmacéutica | CUM | % de uso | Posología | | Total mg presentación | Vlr mín ponderado mg | Vlr prom ponderado mg | Vlr máx ponderado mg | Circular (si aplica) | Vlr mín dosis | Vlr prom dosis | Vlr máx dosis | Vlr mín anual | Vlr prom anual | Vlr máx anual |
|---|---|------------|----------|--------------------|-------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|---------------|----------------|---------------|---------------|----------------|---------------|
| | | | | Dosis (mg diarios) | Cantidad anual mg | | | | | | | | | | | |
| Everolimus | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BIOSPORIN CAPSULA BLANDA CON MICROEMULSION 100 MG | CAJA POR 50 CASPSULAS EN BLISTER DE ALUMINIO POR 5 CASPULAS CADA UNO | 20010244-1 | 5,74% | 301 | 109865 | 5000 | \$ 1,8 | \$ 2,2 | \$ 3,0 | N.A. | \$ 528 | \$ 650 | \$ 894 | \$ 192.613 | \$ 237.233 | \$ 326.149 |
| BIOSPORIN CAPSULAS POR 50 MG | CAJA BLISTER ALUMINIO/ALUMINIO POR 50 CAPSULAS | 19943209-2 | 7,86% | 301 | 109865 | 2500 | \$ 2,0 | \$ 3,5 | \$ 4,1 | N.A. | \$ 612 | \$ 1.065 | \$ 1.224 | \$ 223.387 | \$ 388.582 | \$ 446.775 |
| BIOSPORIN CAPSULAS 25 MG | CAJA CON BLISTER ALU/OPA/ALU/PVC POR 50 CAPSULAS | 19943316-2 | 3,10% | 301 | 109865 | 1250 | \$ 1,1 | \$ 1,5 | \$ 1,6 | N.A. | \$ 339 | \$ 437 | \$ 482 | \$ 123.690 | \$ 159.624 | \$ 175.968 |
| Prednisona | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PREDNISONA MK 50 MG TABLETAS | CAJAS POR 100 TABLETAS EN BLISTER DE PVC/ALUMINIO DE 10 TABLETAS CADA UNO | 19906237-3 | 100% | 15 | 5475 | 5000 | \$ 0,1 | \$ 6,0 | \$ 11,8 | N.A. | \$ 1 | \$ 90 | \$ 176 | \$ 523 | \$ 32.993 | \$ 64.386 |
| Micofenolato | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CELLCEPT ROCHE CAPSULAS 250 MG | CAJA POR 100 CAPSULAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO | 204751-2 | 0,04% | 1750 | 638750 | 25000 | \$ 0,00004 | \$ 0,00017 | \$ 0,00330 | N.A. | \$ 0 | \$ 0 | \$ 6 | \$ 26 | \$ 106 | \$ 2.108 |



| Nombre | Concentración y forma farmacéutica | CUM | % de uso | Posología | | Total mg presentación | Vlr mín ponderado mg | Vlr prom ponderado mg | Vlr máx ponderado mg | Circular (si aplica) | Vlr mín dosis | Vlr prom dosis | Vlr máx dosis | Vlr mín anual | Vlr prom anual | Vlr máx anual |
|---|--|------------|----------|--------------------|-------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|---------------|----------------|---------------|---------------|----------------|---------------|
| | | | | Dosis (mg diarios) | Cantidad anual mg | | | | | | | | | | | |
| Everolimus | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CELLCEPT TABLETAS LACADAS 500 MG | CAJA POR 50 TABLETAS LACADAS EN BLISTER PVC OPACO/ALUMINIO | 216049-3 | 0,60% | 1750 | 638750 | 25000 | \$ 0,00084 | \$ 0,00581 | \$ 0,05424 | N.A. | \$ 1 | \$ 10 | \$ 95 | \$ 538 | \$ 3.711 | \$ 34.646 |
| MICOFENOLATO MOFETILO 500 MG TABLETAS RECUBIERTAS | CAJA CARTULINA POR 50 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN BLISTER ALU/ALU | 20037898-3 | 0,72% | 1750 | 638750 | 25000 | \$ 0,00230 | \$ 0,04998 | \$ 0,07199 | N.A. | \$ 4 | \$ 87 | \$ 126 | \$ 1.471 | \$ 31.925 | \$ 45.982 |
| MICOFLAVIN 500 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS | CAJA CARTULINA POR 50 TABLETAS RECUBIERTAS EN BLISTER ALUMINIO PVC | 19996121-3 | 1,57% | 1750 | 638750 | 25000 | \$ 0,05333 | \$ 0,08187 | \$ 0,15686 | N.A. | \$ 93 | \$ 143 | \$ 275 | \$ 34.066 | \$ 52.294 | \$ 100.193 |
| MYCOCELL 500 TABLETAS | CAJA POR 10 TABLETAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO | 19948669-1 | 8,72% | 1750 | 638750 | 5000 | \$ 0,30529 | \$ 0,34559 | \$ 0,59488 | N.A. | \$ 534 | \$ 605 | \$ 1.041 | \$ 195.004 | \$ 220.746 | \$ 379.979 |
| MYCOKEM | CAJA POR 10 TABLETAS | 20023910-1 | 48,56% | 1750 | 638750 | 5000 | \$ 0,07819 | \$ 0,07819 | \$ 0,07819 | N.A. | \$ 137 | \$ 137 | \$ 137 | \$ 49.943 | \$ 49.943 | \$ 49.943 |
| MYCOKEM 250MG CAPSULAS | CAJA POR 10 CAPSULAS BLISTER DE PVDC/ PVC ALUMINIO | 20043060-1 | 30,93% | 1750 | 638750 | 2500 | \$ 0,07868 | \$ 0,07868 | \$ 0,07868 | N.A. | \$ 138 | \$ 138 | \$ 138 | \$ 50.257 | \$ 50.257 | \$ 50.257 |



| Nombre | Concentración y forma farmacéutica | CUM | % de uso | Posología | | Total mg presentación | Vlr mín ponderado mg | Vlr prom ponderado mg | Vlr máx ponderado mg | Circular (si aplica) | Vlr mín dosis | Vlr prom dosis | Vlr máx dosis | Vlr mín anual | Vlr prom anual | Vlr máx anual |
|---|---|------------|----------|--------------------|-------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|---------------|----------------|---------------|---------------|----------------|---------------|
| | | | | Dosis (mg diarios) | Cantidad anual mg | | | | | | | | | | | |
| Everolimus | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MYFORTIC COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES 180 MG | CAJA POR 120 COMPRIMIDOS EN BLISTER PA/ALUMINIO/PVC | 19934077-1 | 0,51% | 1750 | 638750 | 21600 | \$ 0,04689 | \$ 0,04689 | \$ 0,04689 | N.A. | \$ 82 | \$ 82 | \$ 82 | \$ 29.948 | \$ 29.948 | \$ 29.948 |
| MYFORTIC COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES 360 MG | CAJA X 120 TABLETAS CUBIERTAS EN BLISTER PA/AL/PVC REVESTIDO CON UNA LAMINA DE ALUMINIO CON LACA PARA TERMOSELLADO | 19934076-1 | 8,35% | 1750 | 638750 | 43200 | \$ 0,00644 | \$ 0,69231 | \$ 0,76517 | N.A. | \$ 11 | \$ 1.212 | \$ 1.339 | \$ 4.114 | \$ 442.212 | \$ 488.753 |

N.A.: No Aplica
Fuente: SISMED 2014. Cálculos de los autores

2.6.2 Procedimientos e insumos

Los procedimientos clínicos se valoraron teniendo en cuenta el manual tarifario del Instituto de Seguros Sociales (ISS) de 2001, que es una fuente representativa de los costos para el país, de acuerdo a la consulta realizada por la alianza CINETS a varias instituciones del país y a la indicaciones de la guía metodológica del IETS. El ajuste usado para los costos fue de 25%, 30% y 48% para el costo mínimo, promedio y máximo, respectivamente.

El manual del ISS presenta en términos monetarios algunos de los procedimientos más comunes y menos discrecionales por parte del especialista clínico, tales como la internación en el hospital o exámenes de laboratorio. Los procedimientos más complejos, el manual los presenta en UVR, así el costo total de cada procedimiento está determinado de acuerdo al número de UVR, cuya transformación a valores monetarios depende de los recursos asociados y la conversión sugerida en cada caso por el manual. Se tuvieron en cuenta los procedimientos asociados al manejo estándar de los pacientes trasplantados, el rechazo agudo, la pérdida del injerto, los efectos adversos severos y los efectos adversos crónicos. En general, para cada procedimiento, se tuvieron en cuenta los costos asociados a los servicios de los profesionales que intervienen (anestesiólogo, cirujano y ayudante quirúrgico) (artículo 59 del ISS 2001), los costos por el uso de la sala de cirugía (artículo 77) y los materiales de sutura o curación (artículo 85). Todos los costos de los procedimientos se presentan en la tabla 4.

Tabla 4. Costos unitarios de los procedimientos

| Procedimientos | | | | | | |
|--|--------|----------------|----------|------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Intervención o procedimiento | CUPS | Cantidad total | % de uso | Valor mínimo (ISS+25%) | Valor promedio (ISS+30%) | Valor promedio (ISS+48%) |
| Ecocardiografía | 881231 | 1 | 100% | \$ 79.013 | \$ 82.173 | \$ 93.551 |
| Biopsia endomiocárdica | - | 1 | 100% | \$ 453.444 | \$ 471.582 | \$ 536.877 |
| Electrocardiograma | 895101 | 1 | 100% | \$ 17.019 | \$ 17.700 | \$ 20.150 |
| Interconsulta por medicina especializada | 890402 | 1 | 100% | \$ 20.875 | \$ 21.710 | \$ 24.716 |

Fuente: Manual tarifario ISS 2001. Cálculos de los autores

Se asume que en el primer año de tratamiento a los pacientes se les realizan 12 ecocardiografías, e igual número de biopsias endomiocárdicas, electrocardiogramas y consultas con especialista, esto en caso de no presentar rechazo agudo. A partir del segundo año solo será necesario realizar estos exámenes y consultas una sola vez, esta práctica se asume durante los años subsecuentes.

Tabla 5. Eventos adversos serios y crónicos, prevalencias y costos asociados a los 12 meses

| Evento Adverso | Costo del tratamiento | | Prevalencia | | Costos ocurrencia eventos adversos | | | | Tratamiento |
|-----------------------|-----------------------|-------------|-------------|--------|------------------------------------|-------------|-----------|-------------|--|
| | MIN | MAX | ECC | MCC | ECC | | MCC | | |
| | | | | | Mínimo | Máximo | Mínimo | Máximo | |
| EA serios | | | | | | | | | |
| Nefrotoxicidad aguda | \$3.507.900 | \$4.153.354 | 8,79% | 4,82% | \$308.387 | \$365.130 | \$169.055 | \$200.162 | En promedio 12 sesiones de diálisis en 4 semanas. |
| Dislipidemia | \$60.850 | \$161.581 | 29,75% | 22,39% | \$18.102 | \$48.069 | \$13.623 | \$36.175 | Pravastatina 20 mg/día por año, mientras persiste. |
| CMV | \$55.800 | \$9.936.000 | 6,49% | 18,80% | \$3.619 | \$644.497 | \$10.492 | \$1.868.308 | Valganciclovir 900 mg/día durante 3 meses. |
| Trombocitopenia | \$69.300 | \$82.051 | 11,83% | 10,82% | \$8.197 | \$9.705 | \$7.499 | \$8.879 | Se suspende medicamento y se debe descartar infección con hemocultivo aerobio por método automático, radiografía de tórax y serología. |
| Leucopenia | \$69.300 | \$82.051 | 12,97% | 24,79% | \$8.990 | \$10.644 | \$17.177 | \$20.337 | Se suspende medicamento y se debe descartar infección con hemocultivo aerobio por método automático, radiografía de tórax y serología. |
| Edema | \$14.929 | \$154.089 | 50,54% | 46,15% | \$7.545 | \$77.877 | \$6.890 | \$71.118 | Furosemida 40mg/día por año, mientras persiste. |
| Anemia | \$248.288 | \$293.972 | 33,78% | 27,07% | \$83.881 | \$99.315 | \$67.200 | \$79.565 | Hemograma, ácido fólico en suero y medición de absorción gastrointestinal de vitamina B12 |
| Temblor | \$250.500 | \$296.592 | 19,71% | 20,15% | \$49.382 | \$58.468 | \$50.474 | \$59.761 | Interconsulta por medicina especializada una vez por mes durante 1 año. |
| Efusion pleural | \$250.500 | \$296.592 | 29,73% | 23,65% | \$74.473 | \$88.176 | \$59.235 | \$70.134 | Interconsulta por medicina especializada una vez por mes durante 1 año. |
| Diarrea | \$250.500 | \$296.592 | 17,84% | 23,65% | \$44.684 | \$52.906 | \$59.235 | \$70.134 | Interconsulta por medicina especializada una vez por mes durante 1 año. |
| TOTAL | | | | | \$607.260 | \$1.454.787 | \$460.881 | \$2.484.573 | |
| EA crónicos | | | | | | | | | |
| Hipertensión arterial | \$1.353 | \$35.915 | 44,86% | 44,16% | \$607 | \$16.113 | \$597 | \$15.860 | Enalapril 20 mg/día por año. |
| Diabetes mellitus | \$3.402.272 | \$7.743.561 | 9,68% | 5,97% | \$329.252 | \$749.377 | \$203.121 | \$462.302 | Insulina LD 20 UI/día por año. |
| TOTAL EA CRÓNICOS | | | | | \$329.859 | \$765.490 | \$203.718 | \$478.162 | |

Fuente: Manual tarifario ISS 2001. SISMED 2014. Cálculos de los autores

En caso de que el paciente presente rechazo en el primer año, las frecuencias del control se elevan al doble del caso inicial, en el primer año, y a partir del segundo año se practican dos ecocardiografías acompañadas de biopsia endomiocárdica, electrocardiograma, y consulta especializada.

El refinamiento de los costos fue llevado a cabo con la ayuda de expertos temáticos, con los cuales se validaron las dosis de los medicamentos, las frecuencias de uso de los procedimientos y los tratamientos clínicos y farmacológicos de los eventos adversos. Para tal fin se utilizaron los diferentes métodos consignados en el Manual Metodológico de Participación y Deliberación.

El refinamiento de los costos fue llevado a cabo con la ayuda de expertos temáticos, con los cuales se validaron las dosis de los medicamentos, las frecuencias de uso de los procedimientos y los tratamientos clínicos y farmacológicos de los eventos adversos (ver tablas 5, 6 y 7). Para tal fin se utilizaron los diferentes métodos consignados en el Manual Metodológico de Participación y Deliberación.

Tabla 6. Eventos adversos serios, prevalencias y costos asociados a los 24 meses

| Evento Adverso | Prevalencia | | Costos ocurrencia eventos adversos | | | |
|-----------------------|-------------|--------|------------------------------------|-------------|-----------|-------------|
| | ECC | MCC | ECC | | MCC | |
| | | | Mínimo | Máximo | Mínimo | Máximo |
| EA serios | | | | | | |
| Nefrotoxicidad aguda | 8,79% | 4,82% | \$308.387 | \$365.130 | \$169.055 | \$200.162 |
| Dislipidemia | 20,80% | 14,48% | \$12.658 | \$33.611 | \$8.812 | \$23.399 |
| CMV | 3,65% | 11,48% | \$2.037 | \$362.751 | \$6.406 | \$1.140.636 |
| Trombocitopenia | 5,72% | 5,76% | | | | |
| Leucopenia | 6,87% | 13,83% | \$4.759 | \$5.634 | \$9.584 | \$11.347 |
| Edema | 34,97% | 34,49% | \$5.220 | \$53.879 | \$5.149 | \$53.151 |
| Anemia | 21,71% | 15,36% | \$53.908 | \$63.827 | \$38.133 | \$45.150 |
| Temblor | 11,20% | 12,11% | \$28.058 | \$33.221 | \$30.347 | \$35.930 |
| Efusión pleural | 15,33% | 12,54% | \$38.410 | \$45.477 | \$31.413 | \$37.193 |
| Diarrea | 12,42% | 14,48% | \$31.112 | \$36.837 | \$36.276 | \$42.951 |
| TOTAL | | | \$484.548 | \$1.000.367 | \$335.175 | \$1.589.918 |
| EA crónicos | | | | | | |
| Hipertensión arterial | 27,91% | 26,95% | \$378 | \$10.024 | \$365 | \$9.680 |
| Diabetes mellitus | 4,77% | 3,03% | \$162.405 | \$369.633 | \$103.123 | \$234.708 |
| TOTAL EA CRÓNICOS | | | \$162.782 | \$379.657 | \$103.488 | \$244.388 |

Fuente: Manual tarifario ISS 2001. SISMED 2014. Cálculos de los autores

En la Tabla 7 se presentan los costos anuales de cada estadio del modelo de decisión adoptado. Se tomaron los costos asociados a cada esquema inmunosupresor, los efectos adversos serios, y los eventos adversos crónicos asociados a cada esquema. Adicionalmente, se costearon los estadios propios del trasplante como libre de rechazo, rechazo agudo y pérdida del injerto.

Tabla 7. Costo total de los estados del modelo

| Alternativa | Estado de salud | Distribución utilizada | Costo total esperado de la distribución | Parámetros de la distribución | | Fuente |
|---------------------------------|---------------------------|------------------------|---|-------------------------------|--------------|---------|
| | | | | Mín | Máx | |
| Costos primer año | | | | | | |
| ECC | Esquema con everolimus | Uniforme | \$9.632.746 | \$3.575.521 | \$15.689.971 | (22) |
| | Efectos adversos serios | Uniforme | \$1.031.024 | \$607.260 | \$1.454.787 | (22,23) |
| | Efectos adversos crónicos | Uniforme | \$547.675 | \$329.859 | \$765.490 | (22,23) |
| MCC | Esquema con micofenolato | Uniforme | \$4.667.788 | \$1.950.781 | \$7.384.795 | (22) |
| | Efectos adversos serios | Uniforme | \$1.472.727 | \$460.881 | \$2.484.573 | (22,23) |
| | Efectos adversos crónicos | Uniforme | \$340.940 | \$203.718 | \$478.162 | (22,23) |
| Común | Libre de rechazo | Uniforme | \$7.473.866 | \$6.844.200 | \$8.103.533 | (23) |
| | Rechazo agudo | Uniforme | \$14.947.733 | \$13.688.400 | \$16.207.066 | (23) |
| Costos a partir del segundo año | | | | | | |
| ECC | Esquema con everolimus | Uniforme | \$8.028.651 | \$2.929.984 | \$13.127.317 | (22) |
| | Efectos adversos serios | Uniforme | \$742.457 | \$484.548 | \$1.000.367 | (22,23) |
| | Efectos adversos crónicos | Uniforme | \$271.220 | \$162.782 | \$379.657 | (22,23) |
| MCC | Esquema con micofenolato | Uniforme | \$2.704.461 | \$1.157.812 | \$4.251.109 | (22) |
| | Efectos adversos serios | Uniforme | \$962.547 | \$335.175 | \$1.589.918 | (22,23) |
| | Efectos adversos crónicos | Uniforme | \$173.938 | \$103.488 | \$244.388 | (22,23) |
| Común | Libre de rechazo | Uniforme | \$150.457 | \$137.781 | \$163.133 | (23) |
| | Rechazo agudo | Uniforme | \$300.914 | \$275.563 | \$326.266 | (23) |

Fuente: Manual tarifario ISS 2001. SISMED 2014. Cálculos de los autores

2.7 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad

Al comparar los costos y la efectividad de dos tecnologías en salud, pueden surgir cuatro escenarios: 1) La tecnología nueva es más costosa y menos efectiva que la alternativa de comparación, en cuyo caso decimos que la nueva tecnología está “dominada”; 2) La nueva tecnología es menos costosa y más efectiva, es decir, es una estrategia “dominante”; 3) La nueva tecnología es menos costosa y menos efectiva o 4) Es más costosa y más efectiva.

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

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

Donde el numerador representa el costo incremental de la nueva tecnología con respecto a su comparador y el denominador la efectividad incremental, que en este caso corresponde a los años de vida ganados. Esta razón indicaría el costo adicional por cada año de vida ganado.

Para informar el proceso de toma de decisiones en salud, la RICE debe ser comparada con un umbral de costo-efectividad. Asumiendo que el sistema de salud cuenta con un presupuesto fijo, la relación incremental de costo-efectividad de una tecnología se compara con un umbral (λ), que representa el costo de oportunidad, en términos de salud, de desplazar otros programas y servicios de salud con el fin de liberar los recursos necesarios para financiar la nueva tecnología. Una nueva intervención se considera costo efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios en salud perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o en otras palabras, si la $RICE < \lambda$ (24).

En Colombia, aún no se cuenta con una estimación empírica del umbral de costo-efectividad y su estimación es objeto de numerosas discusiones teóricas y metodológicas. Por ejemplo, se ha sugerido que su valor puede inferirse de decisiones previas; sin embargo, esta posición supone que el valor del umbral usado en decisiones anteriores es consistente con los objetivos de la autoridad sanitaria y que el valor umbral no cambia con el tiempo. También se ha propuesto que el umbral puede obtenerse a partir del valor marginal que la sociedad otorga a las ganancias en salud, para lo cual se han sugerido diversas alternativas como la estimación directa de la disposición a pagar por ganancias en salud o el valor implícito en otras decisiones de política (9).

Sin embargo, algunos autores sugieren que es poco probable que en realidad se pueda establecer un umbral de forma tan precisa, tanto por cuestiones prácticas como teóricas, y señalan que las decisiones deben considerar otros factores en adición a la evidencia que proporciona el estudio económico, como las implicaciones de equidad (qué grupos reciben los beneficios y cuáles soportan los costos), así como el impacto en el presupuesto de financiar la nueva tecnología (25, 11).

Para efectos de interpretación, y hasta tanto se disponga de estimaciones más precisas de un umbral en Colombia, se realizará la comparación de la RICE con 1 PIB per cápita y 3 PIB per cápita, denominando la intervención como “costo-efectiva” en caso que la RICE sea inferior a 1 PIB per cápita y como “potencialmente costo-efectiva” si es inferior a 3 veces el PIB per cápita (26).

Adicional a los resultados del case base, se presentarán los análisis de sensibilidad determinísticos descritos en las secciones anteriores. Para evaluar la incertidumbre conjunta, se realizará un análisis de sensibilidad probabilístico mediante simulaciones de Monte Carlo. Las distribuciones empleadas para representar los parámetros se presentaron en las secciones 2.5 y 2.6.

Dado que el umbral de costo efectividad es desconocido y que la estimación de los parámetros de interés está sujeta a incertidumbre, los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico se presentarán como curvas de aceptabilidad, la cual indica la probabilidad de que una intervención sea costo efectiva para distintos valores del umbral. Además de considerar la incertidumbre en la decisión, la curva de aceptabilidad tiene en cuenta la incertidumbre en la estimación, pues esta se construye a partir de la distribución conjunta de costos y efectividad.

Todas las estimaciones se realizaron en el software TreeAge Pro 2011 (TreeAge Software Inc., Williamstown, MA).

3. Resultados

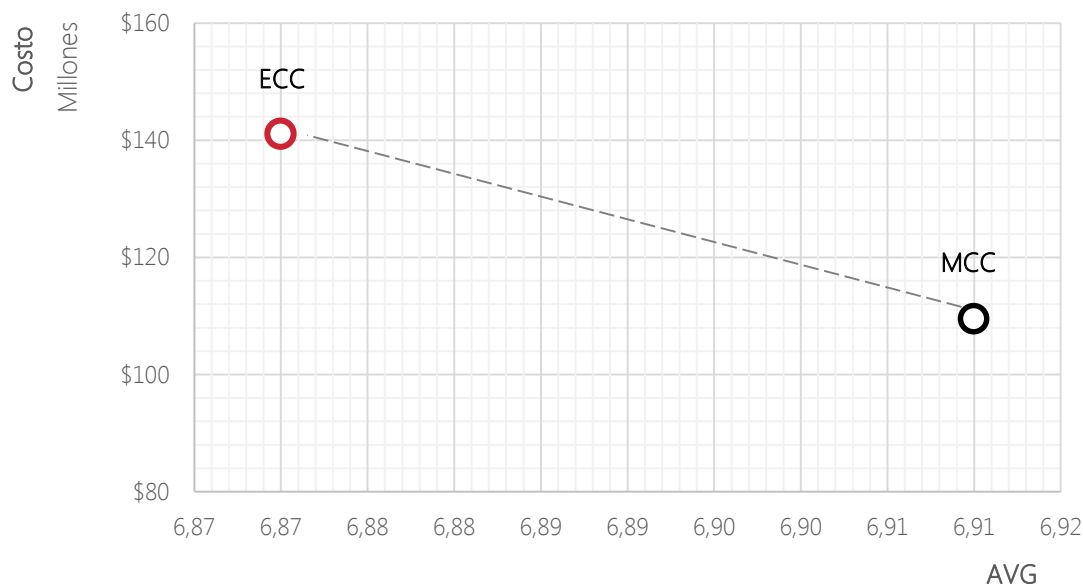
3.1 Resultados del caso base

Los resultados del caso base para la administración del esquema Everolimus + ciclosporina (dosis reducida) + prednisona (ECC) como inmunosupresión de mantenimiento para pacientes receptores de trasplante cardíaco se presentan en la Tabla 8 y la Figura 2. De acuerdo a la información allí reportada, el uso del mencionado esquema es una estrategia más costosa y menos efectiva, respecto al esquema Micofenolato + Ciclosporina (dosis estándar) + Corticosteroide (MCC), por lo que ésta se considera una estrategia dominada. El diferencial en términos de años de vida ganados entre las estrategias es de menos de un año y muy cercana a cero (0,04) mientras que en términos de costos la estrategia ECC es más costosa que MCC (\$31.603.266).

Tabla 8. Resultados del caso base

| Alternativas | Costo | Costo incremental | AVG | Incremental AVG | RICE |
|--------------|---------------|-------------------|------|-----------------|----------|
| MCC | \$109.452.439 | | 6,91 | | |
| ECC | \$141.055.705 | \$31.603.266 | 6,87 | -0,04 | Dominada |

Figura 2. Análisis de costo-efectividad



3.2 Análisis de sensibilidad

Para el desarrollo del modelo analítico de decisiones se identificaron varias fuentes de incertidumbre, siendo las más importantes las relacionadas con las frecuencias de presentar determinados eventos adversos como consecuencia directa del uso de un determinado inmunosupresor, o la frecuencia en la aparición de rechazo. Otras variables también fueron consideradas como las variaciones en los costos de los medicamentos o en el horizonte temporal.

Los análisis de sensibilidad determinísticos se llevaron a cabo para evaluar el umbral en el cual cambia el resultado de la estrategia evaluada como dominada. Se evaluó el diferencial de costos de los esquemas evaluados, a partir del cual se establece que dicha estrategia sólo deja de ser dominada cuando su costo es inferior a \$3.100.186 aproximadamente (ver Tabla 9). La intervención ECC deja de ser dominada sólo para el caso en el cual la probabilidad de muerte en rechazo agudo es de 7,88% o inferior, y cuando la probabilidad de muerte en rechazo agudo en MMC es del 8,70% o superior (ver Tabla 10). Igualmente, se consideraron variaciones límite (entre el 0 y el 50%) en las probabilidades de presentar eventos adversos serios y crónicos, rechazo agudo y muerte, para las dos estrategias, evidenciándose que solo en casos extremos la estrategia ECC deja de ser dominada. Por último, se modificaron los valores de las tasas de descuento y el número de años que componen el horizonte temporal (ver Tabla 11).

Tabla 9. Sensibilidad de los resultados ante las variaciones en el costo del esquema ECC

| Variable | Alternativas | Costo | Costo incremental | AVG | Incremental AVG | RICE |
|--------------|--------------|---------------|-------------------|------|-----------------|---------------|
| \$0 | MMC | \$109.452.439 | | 6,91 | | |
| | ECC | \$74.866.267 | -\$34.586.172 | 6,87 | -0,04 | \$864.654.300 |
| \$4.727.678 | MMC | \$109.452.439 | | 6,91 | | |
| | ECC | \$127.608.992 | \$18.156.553 | 6,87 | -0,04 | Dominada |
| \$9.455.355 | MMC | \$109.452.439 | | 6,91 | | |
| | ECC | \$180.351.718 | \$70.899.279 | 6,87 | -0,04 | Dominada |
| \$14.183.033 | MMC | \$109.452.439 | | 6,91 | | |
| | ECC | \$233.094.444 | \$123.642.005 | 6,87 | -0,04 | Dominada |
| \$18.910.710 | MMC | \$109.452.439 | | 6,91 | | |
| | ECC | \$285.837.169 | \$176.384.730 | 6,87 | -0,04 | Dominada |

Tabla 10. Sensibilidad de los resultados ante las variaciones en la probabilidad de muerte en rechazo agudo ambos esquemas

| Variable | Alternativas | Costo | Costo incremental | AVG | Incremental AVG | RICE |
|--|--------------|---------------|-------------------|------|-----------------|-----------------|
| Probabilidad muerte en RA con ECC | | | | | | |
| 0,00% | MCC | \$109.452.439 | | 6,91 | | |
| | ECC | \$155.445.282 | \$45.992.843 | 7,60 | 0,69 | \$66.656.294 |
| 2,50% | MCC | \$109.452.439 | | 6,91 | | |
| | ECC | \$150.870.401 | \$41.417.962 | 7,37 | 0,46 | \$90.039.048 |
| 5,00% | MCC | \$109.452.439 | | 6,91 | | |
| | ECC | \$146.519.622 | \$37.067.183 | 7,15 | 0,24 | \$154.446.596 |
| 7,50% | MCC | \$109.452.439 | | 6,91 | | |
| | ECC | \$142.376.685 | \$32.924.246 | 6,94 | 0,03 | \$1.097.474.867 |
| 10,00% | MCC | \$109.452.439 | | 6,91 | | |
| | ECC | \$138.426.844 | \$28.974.405 | 6,74 | -0,17 | Dominada |
| Probabilidad muerte en RA con MCC | | | | | | |
| 0,00% | MCC | \$121.907.797 | | 7,75 | | |
| | ECC | \$141.055.705 | \$19.147.908 | 6,87 | -0,88 | Dominada |
| 2,50% | MCC | \$117.883.982 | | 7,48 | | |

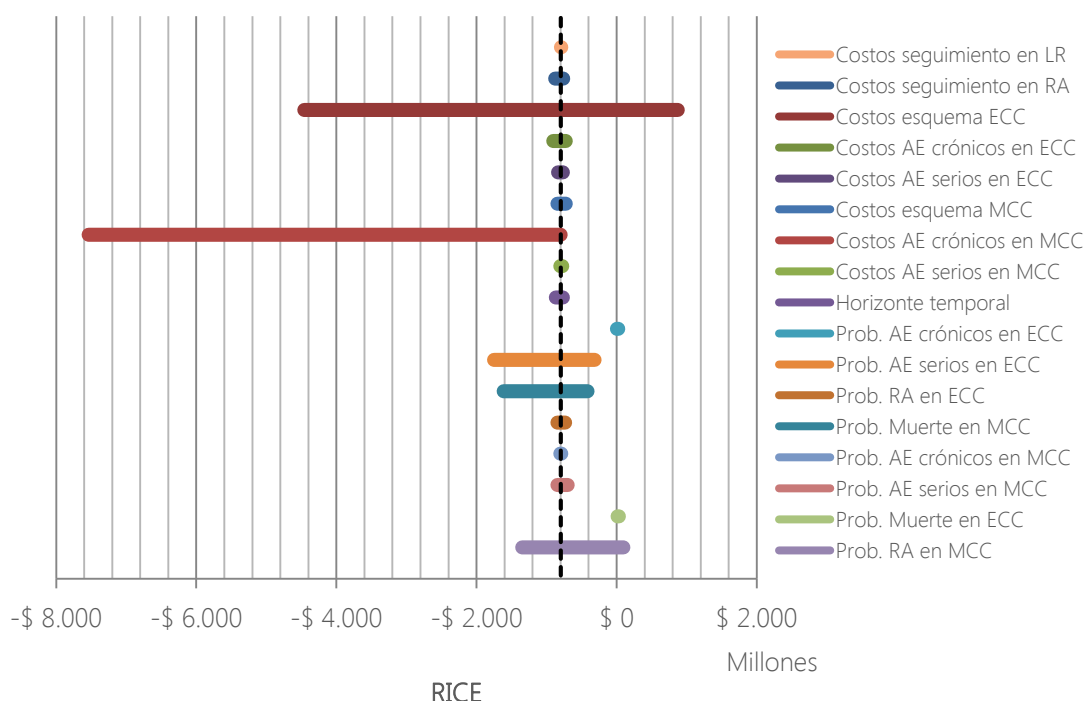
| Variable | Alternativas | Costo | Costo incremental | AVG | Incremental AVG | RICE |
|----------|--------------|---------------|-------------------|------|-----------------|---------------|
| 5,00% | ECC | \$141.055.705 | \$23.171.723 | 6,87 | -0,61 | Dominada |
| | MCC | \$114.086.762 | | 7,22 | | |
| | ECC | \$141.055.705 | \$26.968.943 | 6,87 | -0,35 | Dominada |
| 7,50% | MCC | \$110.497.281 | | 6,98 | | |
| | ECC | \$141.055.705 | \$30.558.424 | 6,87 | -0,11 | Dominada |
| 10,00% | MCC | \$107.098.694 | | 6,75 | | |
| | ECC | \$141.055.705 | \$33.957.011 | 6,87 | 0,12 | \$282.975.092 |

Tabla 11. Sensibilidad de los resultados ante variaciones en la tasa de descuento y el horizonte temporal

| Variable | Alternativas | Costo | Costo incremental | AVG | Incremental AVG | RICE |
|---------------------------|--------------|---------------|-------------------|-------|-----------------|----------|
| Tasa de descuento | | | | | | |
| 0,00% | MCC | \$174.453.957 | | 11,26 | | |
| | ECC | \$225.751.643 | \$51.297.686 | 11,16 | -0,10 | Dominada |
| 3,50% | MCC | \$123.055.879 | | 7,82 | | |
| | ECC | \$158.812.462 | \$35.756.583 | 7,77 | -0,05 | Dominada |
| 7,00% | MCC | \$95.552.824 | | 5,98 | | |
| | ECC | \$122.896.426 | \$27.343.602 | 5,95 | -0,03 | Dominada |
| 12,00% | MCC | \$72.983.924 | | 4,48 | | |
| | ECC | \$93.383.726 | \$20.399.802 | 4,46 | -0,02 | Dominada |
| Horizonte temporal | | | | | | |
| 1 | MCC | \$18.615.702 | | 0,86 | | |
| | ECC | \$22.075.242 | \$3.459.539 | 0,86 | 0,00 | Dominada |
| 18,25 | MCC | \$99.702.507 | | 6,26 | | |
| | ECC | \$128.390.834 | \$28.688.327 | 6,23 | -0,03 | Dominada |
| 35,5 | MCC | \$108.406.657 | | 6,84 | | |
| | ECC | \$139.714.063 | \$31.307.406 | 6,80 | -0,04 | Dominada |
| 52,75 | MCC | \$109.348.886 | | 6,90 | | |
| | ECC | \$140.924.408 | \$31.575.523 | 6,86 | -0,04 | Dominada |
| 70 | MCC | \$109.452.439 | | 6,91 | | |
| | ECC | \$141.055.705 | \$31.603.266 | 6,87 | -0,04 | Dominada |

Los resultados de los análisis de sensibilidad de una vía que buscan identificar los parámetros que podrían generar mayor variabilidad respecto al costo total de atención de la cohorte simulada se resumen la Figura 3. Se observa que el costo de la atención de los eventos adversos crónicos para la estrategia MCC y el costo del esquema ECC, son las variables respecto de las cuales el costo total parece tener mayor sensibilidad; otras variables para las cuales este costo parece tener cierta sensibilidad son las probabilidades de rechazo agudo en el esquema MCC, la probabilidad de eventos adversos serios en la estrategia ECC y la de presentar rechazo agudo en el mismo esquema.

Figura 3. Análisis uniparámetro



Entre los análisis de sensibilidad probabilísticos llevados a cabo, se encuentra la Figura 4, que muestra la probabilidad de que una alternativa sea costo-efectiva para diferentes disponibilidades a pagar por unidad adicional de resultado en salud. La curva de aceptabilidad muestra, que si pudiera asumirse un umbral de disposición a pagar de hasta 3 veces el PIB per cápita por un año de vida ganado, el esquema con everolimus tiene una probabilidad de ser costo efectiva del 3,2% frente a un 96,8% del esquema con ciclosporina.

Finalmente, los resultados de las 1000 simulaciones de Monte Carlo efectuadas se presentan en la Figura 5, a partir de la cual es posible ver un mayor grado de dispersión para la estrategia ECC respecto a los costos frente a la otra estrategia, aunque la dispersión con relación a los años de vida ganados es similar.

Figura 4. Curva de aceptabilidad.

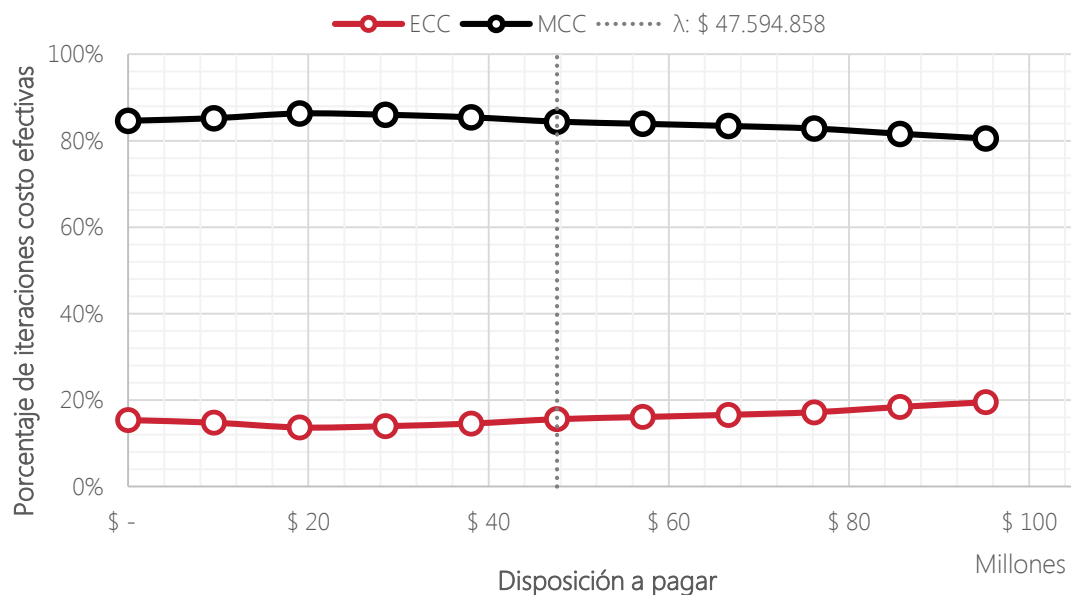
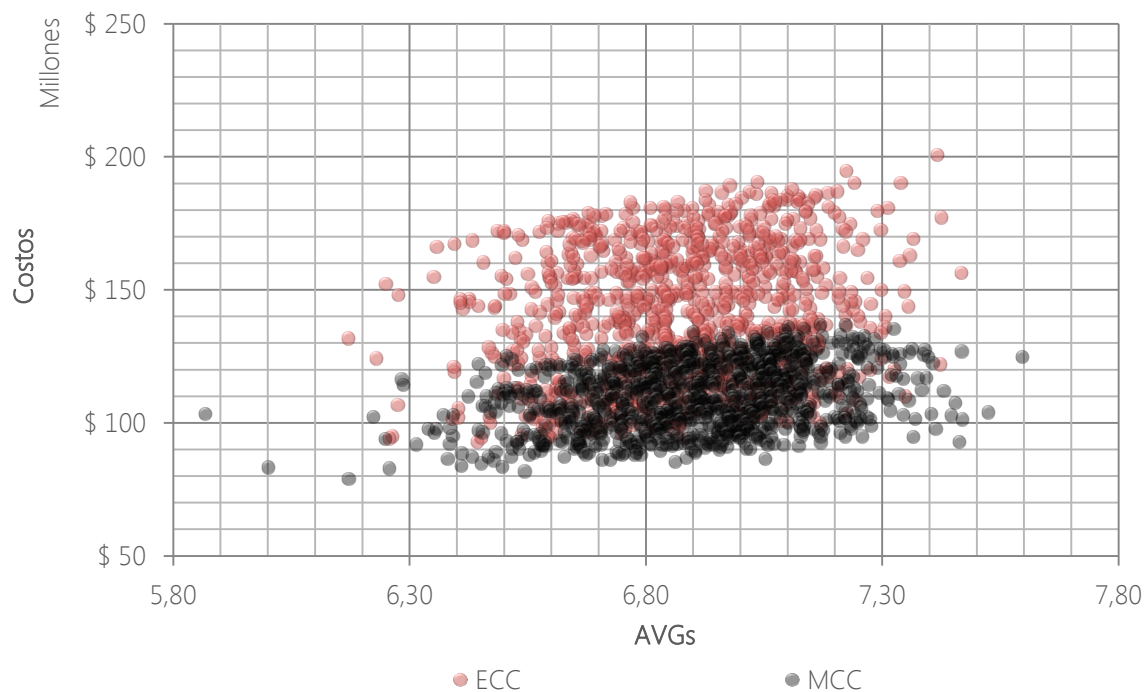


Figura 5. Simulaciones de Montecarlo para las dos estrategias



4. Discusión y conclusiones

Durante las sesiones que conformaron el proceso de participación y deliberación llevado a cabo en el marco de este trabajo, los expertos clínicos consultados reportaron la incorporación de Everolimus en los esquemas de inmunosupresión de mantenimiento sólo en situaciones particulares como en el caso de la terapia escalada en inmunosupresión en caso de rechazo con terapia estándar o ante eventos como vasculopatía del injerto, disfunción renal o ante neoplasias. Colombia no cuenta con una GPC que incluya la terapia de inmunosupresión post trasplante cardíaco, avalada por el MPS; sin embargo, la guía de la Sociedad colombiana de cardiología y cirugía cardiovascular sobre trasplante cardíaco también recomienda la administración de everolimus ante presencia de vasculopatía del injerto, y como conversión ante enfermedad renal pos-trasplante temprana y tardía, observaciones muy similares a las encontradas en las guías internacionales (6, 9). El esquema más usado en la práctica asistencial actual es el que incluye micofenolato más ciclosporina y prednisona, indicado para todos los pacientes trasplantados. Los estudios clínicos desarrollados que han comparado estos dos esquemas concluyen que tienen un perfil semejante de efectividad y seguridad (5).

Pese a lo anterior, el escenario del caso base compara los esquemas de Everolimus más ciclosporina (dosis reducida) y prednisona frente a micofenolato más ciclosporina (dosis estándar) y prednisona como terapia de inmunosupresión de mantenimiento para todos los pacientes receptores de trasplante de corazón y los resultados de dicha comparación arrojan que el primer esquema es menos efectivo y más costoso. Este resultado se mantiene para todos los análisis de sensibilidad llevados a cabo excepto cuando se suponen probabilidades de muerte en rechazo agudo muy altas para la tecnología comparación, y muy bajas para la tecnología intervención.

La búsqueda de literatura reportó un estudio de costo-efectividad que evalúa un esquema con everolimus más micofenolato en comparación con azatioprina (agente antiproliferativo), que no fue considerado al incluir en un mismo esquema las alternativas de intervención y comparación de este trabajo. Por lo tanto, este estudio constituye el primero en comparar everolimus frente al micofenolato como comparador directo.

Los resultados, en el contexto del marco de análisis desarrollado tienen varias limitaciones. La primera tiene que ver con la medida de efectividad empleada: ante la falta de información para la construcción de años de vida ajustados por calidad tal y como lo recomienda la guía metodológica, se emplearon los años de vida ganados, medida que no captura las posibles diferencias en la calidad de vida percibida por los pacientes, que en el contexto del trasplante pueden ser muy importantes, dado que el 100% de los pacientes de los estudios clínicos consultados (13,19,21) para construir la medida de impacto, presentaron al menos un evento adverso asociado a los medicamentos inmunosupresores. La segunda está relacionada con las probabilidades incorporadas de presentar eventos de rechazo, pérdida del injerto, eventos adversos y muerte, por varias causas: primero, como los estudios reportan tasas que dan cuenta de la proporción de pacientes que presentó determinado evento por el periodo de seguimiento,

dichas tasas fueron transformadas a probabilidades anuales asumiendo una determinada función de distribución y un determinado horizonte temporal; segundo, como los tiempos de seguimiento de los estudios clínicos fueron de máximo 24 meses, fue necesario incorporar supuestos sobre las probabilidades mencionadas, para el tiempo superior, teniendo en cuenta que el horizonte temporal del estudio consideró la esperanza de vida de un paciente trasplantado.

Con relación al caso específico de los eventos adversos asociados a cada esquema de medicamentos, y dado que el listado ascendía a más de 40 eventos adversos, para la modelación fueron incorporados aquellos clasificados durante el proceso de participación y deliberación como los más serios, o los más recurrentes para cada esquema, se incorporaron al modelo las frecuencias promedio, y se asumió una distribución para la variable “presentar evento adverso”; esto constituye una limitación, pues se asume que todos los eventos adversos provienen de la misma distribución, cuando bien pueden constituir eventos con naturaleza independiente unos de otros. Otra limitación relacionada con esta variable radica en la imposibilidad de relacionar de forma directa la presencia de un evento adverso con la sobre vida del paciente trasplantado, en la medida en la cual se sabe que eventos adversos como la hipertensión, que persisten durante toda la vida, afectan la esperanza de vida; no se encontraron estudios que abordaran estas cuestiones.

No se esperan sustanciales implicaciones de los resultados obtenidos por este estudio sobre la práctica clínica. Se encontró que la tecnología evaluada es menos efectiva y más costosa que su comparador, que es la estrategia más usada en la práctica asistencial actual. Se pueden plantear nuevos estudios de costo efectividad que evalúen este esquema como una alternativa de conversión ante la presencia de ciertos eventos adversos.

En conclusión, los resultados de esta evaluación indican que el esquema everolimus más ciclosporina (dosis reducida) y prednisona no es costo efectiva comparado con micofeolato más ciclosporina (dosis estándar) y prednisona como inmunosupresión de mantenimiento para los pacientes receptores de trasplante de corazón. Sin embargo, adquirir a precios más bajos la terapia con everolimus podría ser beneficioso, si se tiene en cuenta que un esquema que incluya este medicamento se encuentran indicado para los pacientes que presentan señales de fracaso terapéutico con otras estrategias, siendo esta una opción que no cuenta con más sustitutos. Por tanto, se recomienda revisar los lineamientos del costo de everolimus para aquella población específica bajo la cual está indicado.

Referencias bibliográficas

1. Gómez JE (editor). Guías colombianas de cardiología Trasplante cardíaco. Revista colombiana de cardiología. 2009; 16, suplemento 2.
2. Grupo Punta Cana de Coordinadores de Trasplantes. Cifras ingresadas: por país, por año para Colombia. [citado 25/09/15]. Disponible en: http://www.grupopuntacana.org/ver_menu.php
3. Instituto Nacional de Salud. Informe anual red de donación y trasplantes Colombia 2014. 2015. [citado 12/08/15]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Red-Nacional-Laboratorios/Estadisticas/Informe%20final%20Red%20Donaci%C3%B3n%20y%20Trasplantes%202014%20v04.pdf>
4. Council of europe european committee (partial agreement) on organ transplantation (CD-P-TO). International figures on organ, tissue & hematopoietic stem cell donation & transplantation activities. Year 2014. 2015 [citado 15/10/15]. Disponible en: https://www.edqm.eu/sites/default/files/newsletter_transplant_2015.pdf
5. Agudelo Y, Vanegas E, Arias C, Gonzáles N, García P, Aristizabal A, Arroyave M, Delgado M, García J. Evaluación de efectividad y seguridad de everolimus más ciclosporina y esteroides o everolimus más tacrolimus y esteroide comparado con ciclosporina más micofenolato y esteroides, tacrolimus más micofenolato y esteroides, sirolimus con micofenolato y esteroides, en pacientes receptores de trasplante de riñón, hígado y corazón. Reporte N° 125. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.
6. Alonso-Pulpón L, Almenar L, Crespo M, Silva L, Segovia J, Manito N, Cuenca J, Juffé J, Vallés F. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Trasplante cardíaco y de corazón-pulmones. Rev Esp Cardiol. 1999; 52(10):821-39. [citado 31/09/15]. Disponible en: http://pdf.revespcardiol.org/watermark/ctl_servlet?_f=10&pidet_articulo=192&pidet_usuario=0&pcontactid=&pidet_revista=25&ty=21&accion=L&origen=cardio&web=www.revespcardiol.org&lan=es&fichero=C521009.PDF
7. Sociedad Chilena de trasplante. Guías Clínicas Sociedad Chilena de Trasplante. Capítulo X - Trasplante Cardíaco. 2010. [citado 02/10/15]. Disponible en: <http://www.sociedaddetrasplante.cl/utilidades/biblioteca/section/9-guias-clinicas-sociedad-chilena-de-trasplante.html>
8. Prada O, Crespo M. Manual de Trasplante Cardíaco para Residentes. Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco. Hospital Universitario A Coruña. 2012. [citado 02/10/15]. Disponible en: http://www.cardioatrio.com/images/stories/manuales/Manual_MIR.pdf
9. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Manual para la elaboración de evaluaciones económicas. Bogotá D.C. IETS, 2014.
10. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de procesos participativos. Bogotá D.C. 2014.

11. International Transplant Nurses Society. Guía para el cuidado de su salud después del trasplante de corazón. Manual del Trasplante de Corazón de la ITNS. 2011. [citado 18/09/15]. Disponible en: <http://www.itns.org/uploads/ManualdelCorazon.pdf>
12. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Informe del proceso participativo de la evaluación económica de everolimus para la inmunosupresión de mantenimiento en el trasplante de corazón, hígado y riñón en Colombia. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS; 2015.
13. Eisen H et al. Everolimus versus Mycophenolate Mofetil in Heart Transplantation: A Randomized, Multicenter Trial. Am J of Transplant 2013; 13: 1093–1216.
14. Comisión clínica de farmacia y terapéutica. Informe de inclusión de medicamentos en la guía Farmacoterapéutica. Centro de información de medicamentos [citado 06/10/15].: Disponible: http://www.hca.es/huca/web/contenidos/websdepartam/farmacia/informes/EVEROLIMUS_CARDIACO.pdf
15. Product Information: RAYOS oral delayed-release tablets, prednisone oral delayed-release tablets. Horizon Pharma USA, Inc. (per manufacturer), Deerfield, IL, 2012.
16. Annemans L, Lemkuhl H, Tenderich G, Schulz U, Yang XL, Ricci JF, et al. Economic evaluation of everolimus and mycophenolate mofetil versus azathioprine in de novo heart transplantation. Transplant Proc. 2007 Dec; 39(10):3306-12.
17. Eisen H. Long-term cardiovascular risk in transplantation--insights from the use of everolimus in heart transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2006 Jul; 21 Suppl 3:iii9-13.
18. Radeva JI, Reed SD, Kalo Z, Kauf TL, Cantu E, 3rd, Cretin N, et al. Economic evaluation of everolimus vs. azathioprine at one year after de novo heart transplantation. Clin Transplant. 2005 Feb; 19(1):122-9.
19. Bara C, Dengler T, Hack MA, Ladenburger S, Lehmkuhl HB. A 1-year randomized controlled study of everolimus versus mycophenolate mofetil with reduced-dose cyclosporine in maintenance heart transplant recipients. Transplant Proc 2013; 45(6): 2387-92.
20. Lehmkuhl H et al. Everolimus With Reduced Cyclosporine Versus MMF With Standard Cyclosporine in De Novo Heart Transplant Recipients. Transplantation 2009; 88: 115–22.
21. GRADE Working Group. Publications [acceso 5 de octubre de 2014;5] Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/publications/>
22. Ministerio de la Protección Social. Sistema de información de precios de medicamentos – SISMED-. 2014
23. Sistema General de Seguridad Social en Salud. Acuerdo No. 256 de 2001
24. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes 3rd edition. Oxford University Press; 2005
25. Banco de la República. PIB total y por habitante. Disponible en: <http://www.banrep.gov.co/es/pib> [acceso: 11 de diciembre de 2014]).

Anexos

Anexo 1. Información de tecnologías en salud.

| Intervención | Comparador | Inclusión POS | Indicación en registro sanitario | Control de precios | Dosis | Requerimientos de uso | Posibles eventos adversos |
|--------------|------------|---------------|----------------------------------|--------------------|---|---|--|
| Everolimus | | No Si | | No | En trasplante renal y cardíaco, la dosis recomendada es 0,75mg por vía oral al día; debe utilizarse en combinación con tacrolimus y corticosteroides En trasplante hepático se recomienda 1,0 mg dos veces al día; en este caso no debe iniciarse hasta 30 días de haber sido efectuado el trasplante; Debe ajustarse la dosis de acuerdo a la monitorización de parámetros farmacocinéticos (hasta alcanzar concentraciones entre (3 y 8 nanogramos/mL). | Debe ser empleada en centros habilitados para trasplante órganos y prescrito por especialistas. Requiere seguimiento farmacoterapéutico. Se deben hacer pruebas de niveles séricos del medicamento (3 a 8mg/mL). Deben hacerse pruebas de función renal (creatinina y BUN); función hepática; prueba de glicemia rápida en sangre; perfil lipidico; parámetros hematológicos para microangiopatía trombótica, PTI y síndrome hemolítico ureíco. Seguimiento a posibles infecciones oportunistas, complicaciones con la cicatrización. Hacer seguimiento a síntomas de infecciones oportunistas. Hacer seguimiento a reacciones anafilácticas. | Comunes Cardiovasculares: Hipertensión (En tumores 4-13% ; Trasplante de riñón 30% ; trasplante de hígado 17%), Edema periférico (En tumores 13-39%; Trasplante de riñón 45%; trasplante de hígado 18%) Dermatológicos: Acné (En tumores 10-22% ; En trasplante del 1% a menos del 10%), Eczema (En renal angiomiolipoma 10%), Rash (En tumores 5-59%) Endocrino/metabólicos: Dislipidemia (Trasplante renal 15%), Hipercolesterolemia (En tumores 66-85%; trasplante de riñón 17%), Hiperlipidemia (trasplante de riñón 21%; trasplante de hígado 24%), Hipertrigliceridemia (En tumores 27-73%), Hipoalbuminemia (En cancer de seno 33%), Hipofosfatemia (En tumores 9-49%; Transplante de riñón 13%), Incrementos en los niveles de glucosa (En tumores 14-75%; Trasplante de riñón 12%) Gastrointestinales: Constipación (En tumores 10-14%; Trasplante de riñón 38%), Pérdida del apetito (En tumores 6-30% ; transplante del 1% a menos del 10%), Diarrea (En tumores 14-50%; Trasplante de riñón 19%; Trasplante de hígado 19%), Nausea (En tumores 16-29%; Trasplante de riñón 29%; Trasplante de hígado 14%), Estomatitis (En tumores 44-78%; Trasplante de riñón 8%), Vómitos (En tumores 15-29%; Trasplante de riñón 15%). Hematológicos: Anemia (En tumores 41-86%; Trasplante de riñón 26%), Disminución en recuento de linfocitos (En tumores 20-54%), Trombocitopenia (En tumores 19-54%; transplantes hasta el 10%). Incremento en el tiempo parcial de la tromboplastina (subependymal giant cell astrocytoma 72%) Hepáticos: Elevación de la fosfatasa alcalina (En tumores 32-74%; En transplantes del 1% hasta menos del 10%), Elevación de los niveles de ALT/SGPT (En tumores 18-51%), Elevación de los niveles de AST/SGOT (En tumores 23-69%) Inmunológicos: Deterioro de la cicatrización de heridas (Trasplante de riñón 35% Trasplante de hígado 11%) Neurológicos: Astenia (En tumores 13-33%) Oóticos: Otitis media (renal angiomyolipoma, 6%) Psiquiátricos: Desórdenes mentales (subependymal giant cell astrocytoma, 21%) Renales: Elevación en los niveles sericos de creatinina (En tumores 19-50%; Trasplante de riñón 18%), Infecciones en el tracto urinario (En tumores 5-16%; En trasplante de riñón 22%) Sistema reproductivo: Amenorrea (renal angiomyolipoma, 15%), Períodos irregulares (En tumores 10-11%), Menorragia (renal angiomyolipoma 10%) Respiratorios: Tos (En tumores 20-30%; Trasplante renal 7%), Disnea (En tumores 20-24%), Sinusitis (En tumores 3-6%), Infecciones vías respirtorias altas (En tumores 11-31%; Trasplante de riñón 16%) Otros: Fatiga (tumores 14-45%; Trasplante renal 9%), fiebre (En tumores 15-31%; Trasplante renal 19%; Trasplante de hígado 13%) Serios Cardiovascular: Derrame del pericárdio (Transplantes menos del 1%) |



| | | | | | |
|--------------|----|----|----|---|--|
| | | | | | Hematologic: Anemia (En tumores 6.6-15%), Descenso en el recuento de linfocitos (En tumores 1-16%), Hemorragia (Carcinoma de células renales 3%), Leucopenia (En tumores 37-58%; trasplante de riñon 3%; Trasplante de hígado 12%), Pancitopenia (trasplante del 1% hasta menos del 10%), Trombosis, Microangiopatía trombótica (Trasplante menos del 1%), Purpura Trombocitopenia (Trasplantes menos del 1%), Tromboembolismo venoso (trasplante 1% hasta menos del 10%) Inmunológicos: Infecciones (En tumores 37-50%; Trasplante de riñon 62%; Trasplante de hígado 50%) Neurológicos: Convulsiones (Angiomliopoma renal 5%) Renal: síndrome urémico hemolítico (Trasplante menos del 1%), Falla renal (Carcinoma de celulas renales 3%), Trombosis en la arteria renal (En trasplante del 1% a menos del 10%) Respiratorios: Enfermedad pulmonar intersticial (menos del 1%), Neumonía no infecciosa (hasta el 19%), Derrame pleural (En tumores 7%), Neumonía (Carcinoma de células renales 6%), Embolismo pulmonar (PNET 2.5%; trasplante del 1% a menos del 10%) Otros: Angioedema (Transplante hasta el 6.8%), Sepsis (En tumores menos del 1%; trasplantes del 1% a menos del 10%) |
| Micofenolato | Si | Si | Si | <p>En trasplante renal, creatinina sérica como evidencia del rechazo al trasplante.</p> <p>Seguimiento clínico y conpruebas de laboratorio a infeccion por hepatitis B y C.</p> <p>Prueba de embarazo de alta sensibilidad, antes de la preparación, antes del trasplante y en todas las visitas rutinarias.</p> <p>Cuadro hematico semanal durante el primer mes, dos veces al mes en el tercer y cuarto mes, luego de forma mensual durante el primer año.</p> <p>Conteo de neutrofilos.</p> <p>Seguimiento a la posible infección por citomegalovirus y polyomavirus</p> | Comunes Cardiovasculares: hipertension: (trasplante renal: 28.2%-32.4%), (trasplante cardiaco: 77.5%), (trasplante hepatico: 62.1%), edema periferico: (trasplante renal: 27%-28.6%), (trasplante cardiaco: 64%), (trasplante hepatico: 48.4%). Comunes Endocrinas y Metabolicas: hipercolesterolemia: (trasplante cardiaco: 41.2%), hiperglicemia: (trasplante cardiaco: 46.7%),(trasplante hepatico: 43.7%), hipokalemia: (trasplante cardiaco: 31.8%), (trasplante hepatico: 37.2%), hipomagnesemia: (trasplante hepatico: 39%). Comunes Gastrointestinales: dolor abdominal: (trasplante renal: 24.7%-27.6%), (trasplante cardiaco: 33.9%), (trasplante hepatico:62.5%), estreñimiento: (trasplante renal: 18.5%-22.9%), (trasplante cardiaco: 41.2%), (trasplante hepatico: 37.9%), diarrea: (trasplante renal: 31%-36.1%), (trasplante cardiaco: 45.3%), (trasplante hepatico:51.3%), nausea: (trasplante renal: 19.9%-23.6%), (trasplante cardiaco: 54%),(trasplante hepatico:54.5%), vomito: (trasplante cardiaco: 33.9%), (trasplante hepatico: 32.9%). Comunes Renales: aumento en el nitrogeno ureico en sangre: (trasplante cardiaco: 34.6%), aumento en la creatinina serica: (trasplante cardiaco: 39.4%), infecciones de la via urinaria: (trasplante renal: 37%-37.2%). Comunes Musculoesqueleticos: dolor de espalda: (trasplante cardiaco: 34.6%), (trasplante hepatico:46.6%).Comunes Neurológicos: ansiedad, astenia: (trasplante cardiaco: 43.3%), (trasplante hepatico:35.4%), mareo, dolor de cabeza: (trasplante renal: 16.1%-21.1%), (trasplante cardiaco: 54.3%), (trasplante hepatico:53.8%), insomnio: (trasplante cardiaco: 40.8%), (trasplante hepatico:52.3%), parestesi, tremor: (trasplante cardiaco: 24.2%), (trasplante hepatico:33.9%). Comunes Respiratorios: transtornos pulmonares: (trasplante cardiaco:30.1%), (trasplante hepatico:22%), disnea: (trasplante cardiaco: 36.7%), (trasplante hepatico:31%), aumento en la frecuencia de la tos: (trasplante cardiaco:31.1%), infecciones del tracto respiratorio: (trasplante renal: 22%-23.9%), (trasplante cardiaco: 37%). Otros comunes: fiebre: (trasplante renal: 21.4%-23.3%), (trasplante cardiaco: 47.4%), (trasplante hepatico:52.3%), dolor: (trasplante renal: 31.2%-33%), (trasplante cardiaco: 75.8%), (trasplante hepatico:74%). Serios Gastrointestinales: ulcera gastrica: poco frecuente, hemorragia gastrointestinal: 1.7%-5.4%, perforacion intestinal: raro. Serios hematologicos: anemia: (trasplante renal: 25.6%-25.8%), (trasplante cardiaco: 42.9%), (trasplante hepatico:43%), leucopenia: 23.2%-45.8%, desorden neutropenico severo: 2%-3.6%, trombocitopenia: 23.5%-38.3%. Serios Inmunologicos: neoplasia epitelial maligna de la piel, no melanoma: 1.6%-4.2%, linfoma maligno: 0.4%-1%, infecciones oportunistas, sepsis. Severos Neurológicos: leucoencefalopatica multifocal progresiva. Severos Renal: infecciones por polyomavirus. Serias Respiratorias: derrame pelural: (trasplante hepatico: 34.3%), fibrosis pulmonar. |



| | | | | | | | |
|--------------|--------------|----|-------------------------|----|--|---|---|
| Ciclosporina | Ciclosporina | Si | Si | Si | <p>Como profilaxis del rechazo de trasplante cardíaco combinado con corticoide: dosis de inicio 15 mg/kg por vía oral ó 5 a 6 mg/kg IV en dosis única 4 a12 h antes del trasplante; continuar una vez al día por 1 a 2 semanas.</p> <p>Como profilaxis del rechazo de trasplante cardíaco, hepático y renal combinado con corticoide: dosis de mantenimiento disminuir el 5% cada semana hasta alcanzar 5 ta 10 mg/kg/día ´por vía oral y continuar de acuerdo a la respuesta, concentraciones séricas, respuesta clínica y tolerabilidad.</p> <p>Como profilaxis del rechazo de trasplante de hígado combinado con corticoide: dosis de inicio 15 mg/kg por vía oral ó 5 a 6 mg/kg IV en dosis única 4 a12 h antes del trasplante; continuar una vez al día por 1 a 2 semanas.</p> <p>Requiere coadyudancia de terapia corticosteroide.</p> | <p>Debe ser empleada en centros habilitados para trasplante órganos y prescrito por especialistas.</p> <p>Requiere seguimiento farmacoterapéutico.</p> <p>Se deben hacer pruebas de niveles séricos del medicamento, especialmente en trasplante de hígado.</p> <p>Deben hacerse pruebas de función renal (creatinina y BUN); función hepática.</p> <p>Hacer seguimiento a síntomas de infecciones oportunistas.</p> <p>Hacer seguimiento a reacciones anafilácticas.</p> | <p>Comunes Cardiovasculares: hipertensión: 13%-53%. Comunes Dermatologicos: hirsutismo: 21%-45%. Comunes Gastrointestinales: hiperplasia gingival inducida por medicamentos: 4%-16%. Comunes Neurologicos: dolor de cabeza: 2%-15%, tremor: 12%-55%. Comunes Oftalmicos: sensacion de quemadura en el ojo: 17% (unicamente cuando se adminstra oftalmicamente). Serios Endocrinos y Metabolicos: hiperkalemia, hipomagnesemia. Serios Hepatico: hepatotoxicidad: 7% o menos. Serios Inmunologicos: infecciones por Polyomavirus. Serios Neurologicos: encefalopatia, leucoencefalopatia multifocal progresiva, convulsiones: 1%-5%. Serios Renales: síndrome hemolitico uremico, neurotoxicidad: 25%-38%. Otros serios: enfermedades infecciosas.</p> |
| Prednisona | Prednisona | no | Terapia cortocosteoirde | NO | <p>Dosis:</p> <p>Dosis usuales: 5-60 mg por día.</p> <p>(1)</p> <p>Dosis inicial: 10-20 mg/día (en casos de enfermedad grave hasta 60 mg).</p> <p>Dosis de mantenimiento: 2.5-15 mg/día durante algunos días o semanas, según la respuesta clínica.</p> | <p>Deben ser administrados junto a otros inmunosupresores.</p> | <p>Serios:</p> <p>Cardiovascular: paro cardíaco, ruptura cardiaca después de un infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, embolismo, shock, síncope.</p> <p>Dermatológicos: sarcoma de Kaposi, alteración de la cicatrización de heridas.</p> <p>Endocrino-metabólicos: síndrome de Cushing; en pacientes pediátricos con terapia a largo plazo hay disminución en la tasa de crecimiento; hipocalcemia, hipopotasemia, hipocortisolismo secundario.</p> <p>Gastrointestinal: pancreatitis, perforaciones intestinales.</p> <p>Hematológicos: trastorno tromboembólico.</p> <p>Musculo-esqueléticos: necrosis aséptica de los huesos, trastorno de los músculos, fractura del hueso, rotura de tendón.</p> <p>Neurológicos: síndrome paralítico, seudotumor cerebral, convulsiones.</p> <p>Oftalmológicos: coriorretinopatía serosa central, glaucoma, catarata subcapsular posterior.</p> <p>Psiquiátricos: trastorno psicótico.</p> <p>Respiratorios: tuberculosis pulmonar, edema pulmonar.</p> <p>Comunes:</p> |



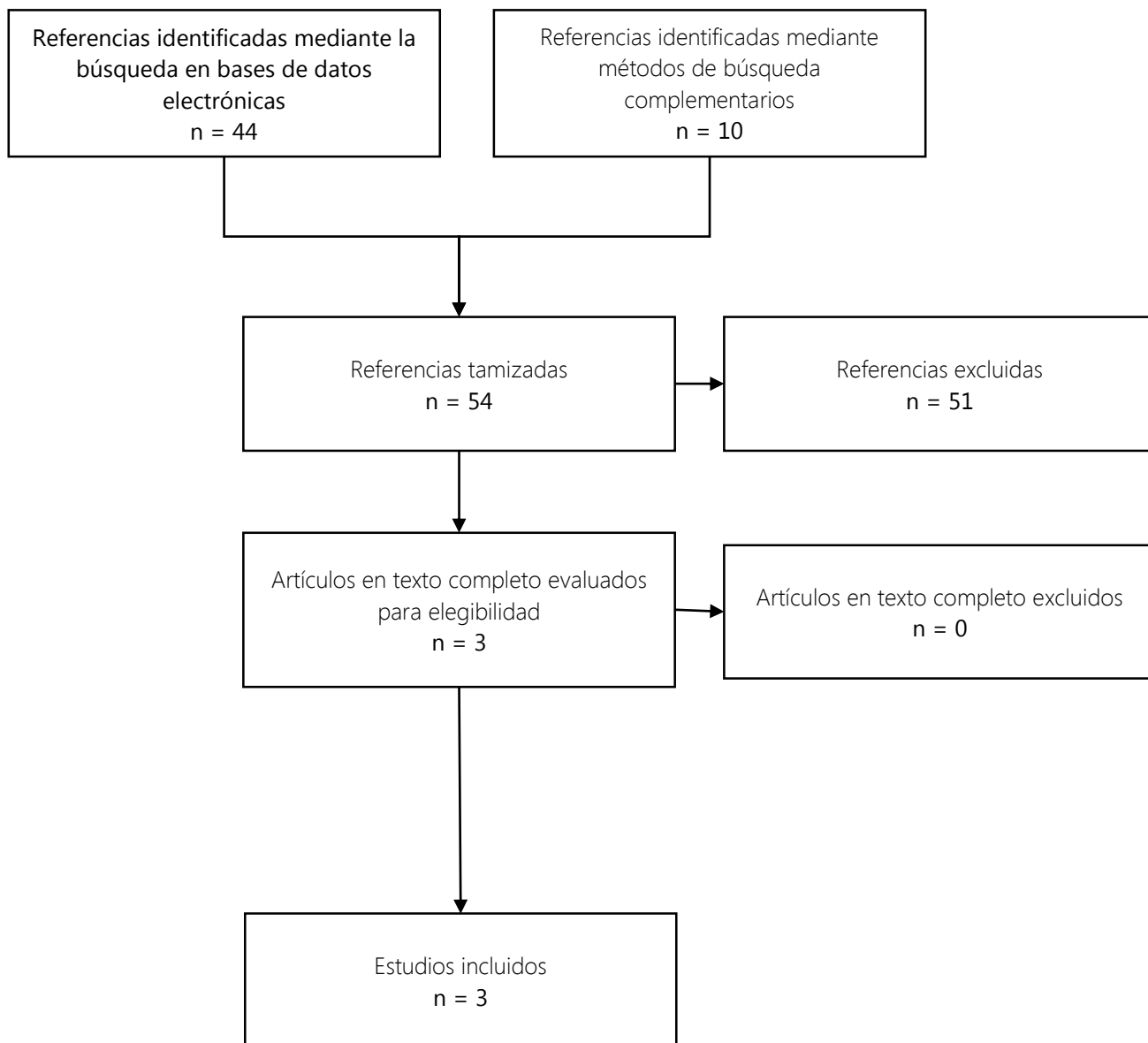
Cardiovasculares: hipertensión.
Endocrino-metabólicos: retención de fluidos corporales, intolerancia a la glucosa, aumento del apetito y aumento de peso.
Musculo-esqueléticos: osteoporosis.
Psiquiátricos: perturbación en el estado de ánimo.

Anexo 2. Búsqueda de literatura económica.

Apéndice 1. Búsqueda de literatura en las base de datos del CRD

| Reporte de búsqueda electrónica | |
|---------------------------------|--|
| Tipo de búsqueda | Nueva |
| Base de datos | NHS, EED |
| Plataforma | CRD |
| Fecha de búsqueda | 25/09/2015 |
| Rango de fecha de búsqueda | 2005 - 2015 |
| Restricciones de lenguaje | Sin restricción |
| Estrategia de búsqueda | <p>1 ((MeSH DESCRIPTOR Organ Transplantation EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Heart Transplantation EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Immunosuppression EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Graft Rejection EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Transplantation EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Transplantation Tolerance EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Transplantation Immunology EXPLODE ALL TREES))</p> <p>2 (Transplant* OR Reject* OR Cardiac Transplantation OR acute rejection OR Organ NEAR3 Transplantation)</p> <p>3 ((MeSH DESCRIPTOR Cyclosporine EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Tacrolimus EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Sirolimus EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Mycophenolic Acid EXPLODE ALL TREES))</p> <p>4 (everolimus or cyclosporine or tacrolimus or sirolimus or mycophenolate or mycophenolate mofetil or rapamycin analog or mycophenolic acid)</p> <p>5 (Gengraf or Neoral or Sandimmune or Protopic or Prograf or Advagraf or CellCept or Myforti or Zortress or Certican or Afinitor or Rapamune or Rapamycin)</p> <p>6 (((*)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2005 TO 2015)</p> <p>7 #1 OR #2</p> <p>8 #3 OR #4 OR #5</p> <p>9 #6 AND #7 AND #8</p> |
| Referencias identificadas | 44 |
| Referencias sin duplicados | 44 |

Apéndice 2. Flujograma de los resultados de la búsqueda de literatura



Apéndice 3. Resumen de los estudios seleccionados

| Autor/año | Título | Tipo de modelo | Conclusiones |
|--|---|--|--|
| Annemans L., Lemkuhl H., Tenderich G., Schulz U., Yang X.L., Ricci J.F., and Hetzer R. 2007. | Economic Evaluation of Everolimus and Mycophenolate Mofetil Versus Azathioprine in De Novo Heart Transplantation | El estudio evalúa el esquema con Everolimus (1,5 mg/día) y Micofenolato mofetil (3gr/día) en comparación con Azatioprina (1,5 a 3 mg/kg/día con una dosis preoperativa de 4 mg/kg). Realiza un análisis de corto plazo, donde no presenta un modelo de decisiones y toma como base un desenlace compuesto por los desenlaces: muerte, pérdida del injerto/retrasplante, rechazo agudo (BPAR) grado 3A, rechazo con compromiso hemodinámico y las pérdidas durante el seguimiento. No evalúa efectos adversos. Para el cálculo de los costes de los medicamentos usa el Lauer Taxe public price data. | El costo incremental en comparación con azatioprina fue € 2535 por everolimus y € 3007 para MMF. La reducción absoluta de fallo de eficacia frente a azatioprina fue de 10,4 % para everolimus y 9,8 % y 10,1 % para el MMF, respectivamente, utilizando escenarios 1 y 2. El costo incremental por fallo de eficacia evitado (es decir, el costo incremental frente a azatioprina dividido por la reducción en el fracaso de la eficacia) fue € 24.457 para everolimus, y € 30.628 y € 29.912 para MMF en los escenarios 1 y 2. |
| Eisen H. 2006. | Long-term cardiovascular risk in heart transplantation—insights from the use of everolimus in heart transplantation | Es un análisis de costos y consecuencias donde comparan un esquema con Everolimus (1,5 mg/day o 3,0 mg/day) con un esquema con Azathioprine (1–3 mg/kg/day). Usa un periodo de análisis de 4 años y emplea un desenlace compuesto: incidencia de rechazo agudo confirmado por biopsia (BPAR) de al menos grado 3A (o cualquier rechazo asociado con compromiso hemodinámico), pérdida del injerto, muerte o pérdida durante el seguimiento. No presenta ningún modelo y la fuente información para el | El fracaso de la eficacia es mucho menor con Everolimus, a los 12, 24 y 48 meses; igualmente los componentes de la variable combinada también son a favor. La incidencia en eventos adversos, también es menor. Los costos por hospitalización por eventos adversos fueron \$431 428 azathioprine, \$136 664 everolimus 1,5 mg/day y \$191 957 everolimus 3,0 mg/day. |

| Autor/año | Título | Tipo de modelo | Conclusiones |
|--|--|--|---|
| Radeva JI, Reed SD, Kalo Z, Kauf TL, Cantu E III, Cretin N, Schulman KA. 2005. | Economic evaluation of everolimus vs. azathioprine at one year after heart transplantation | costeo es: US Healthcare Cost and Utilization Project. Es un análisis de costos y consecuencias donde comparan un esquema con Everolimus (1,5 mg/day o 3,0 mg/day) con un esquema con Azathioprine (1–3 mg/kg/day). No presenta modelo analítico. El estudio estima y compara los costos, así como la incidencia del citomegalovirus y otras infecciones. Evalúa un desenlace compuesto de efectividad a un horizonte a un año. Usa como fuente de costos los hospitales del estudio multicentrico (14 países). | Los pacientes con Everolimus presentaron una menor incidencia de fracaso de la eficacia en comparación con los pacientes azatioprina (41,6 %, everolimus 1,5 mg; 32,2 %, everolimus 3,0 mg; 52,8 %, azatioprina). Los pacientes con Everolimus tuvieron más días de hospitalización que los de azatioprina. No se encontraron diferencias significativas en el costo medio. |



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](#)
