



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Análisis de impacto presupuestal de
everolimus más tacrolimus y prednisolona
comparado con tacrolimus y prednisolona
para la profilaxis del rechazo en los
receptores de trasplante de hígado en
Colombia**

Reporte N° 160

Mayo de 2016

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

Autores

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, Otalvaro. 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.

Entidad que solicita la evaluación

Este análisis de impacto presupuestal 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 este análisis de impacto presupuestal.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este análisis, 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 impacto presupuestal de everolimus más tacrolimus y prednisolona comparado con tacrolimus y prednisolona para la profilaxis del rechazo en los receptores de trasplante de hígado 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

Introducción	8
1. Tecnologías evaluadas	9
1.1. Tratamiento actual	9
1.2. Tecnología evaluada	11
2. Insumos y métodos	13
1.2 Perspectiva	13
2.2 Horizonte temporal	13
3.2 Población total	13
4.2 Población objeto de análisis	13
5.2 Tratamientos	17
6.2 Métodos de costeo y costos	18
3. Modelo	19
1.3 Datos del modelo	19
2.3 Escenarios	19
4. Resultados	23
1.4 Impacto total e incremental	23
2.4 Impacto por escenarios	23
3.4 Análisis de sensibilidad	24
5. Referencias bibliográficas	25
6. Anexos	27

Lista de abreviaturas y siglas

AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad
AVG	Años de Vida Ganados
BPAR	Siglas en inglés de rechazo agudo probado por biopsia
CMV	Citomegalovirus
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CyA	Ciclosporina
EA	Efectos Adversos
ECA	Ensayos Clínicos Aleatorios
ECC	Everolimus más Ciclosporina y Corticosteroide
EVE	Everolimus
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
ICN	Inhibidores de calcineurina
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
ISS	Instituto de Seguros Sociales
LR	Libre de Rechazo
MCC	Micofenolato más Ciclosporina y Corticoesteroides
MMF	Micofenolato Mofetilo
MPS	Ministerio de Salud y Protección Social
MPA	Micofenolato sódico
mTOR	Mammalian target of rapamycin
POS	Plan Obligatorio de Salud
PRED	Prednisona
RA	Rechazo Agudo
RICE	Relación Incremental de Costo-Efectividad
SISMED	Sistema de Información de Precios de Medicamentos
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
TAC	Tacrolimus

Resumen

Tecnologías evaluadas	Intervención: everolimus más tacrolimus y corticoesteroide en pacientes con trasplante de hígado. Comparador: tacrolimus y prednisolona.
Población	Adultos receptores trasplante de hígado por primera vez
Perspectiva	Tercer pagador, que en el caso colombiano corresponde al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS)
Horizonte temporal	El horizonte temporal de este AIP en el caso base corresponde a un año. Adicionalmente se reportan las estimaciones del impacto presupuestal para los años 2 y 3, bajo el supuesto de la inclusión en el POS en el año 1.
Costos incluidos	Costos de los medicamentos incluidos en la terapia de mantenimiento
Fuente de costos	SISMED
Escenarios	Se realizaron análisis de escenarios que contemplaron una tasa de inserción del nuevo tratamiento inferior al 100% como terapia de conversión más no de tratamiento de primera línea y diferentes tasas de crecimiento para los años 2 y 3.
Resultados	En un escenario con tasa de inserción del 100% del nuevo tratamiento, el impacto presupuestal es de \$4.057.966.194 para el año 1.

Introducción

El trasplante es el procedimiento indicado para intervenir algunas condiciones a partir de las cuales se produce la pérdida irreversible de la función de un órgano, especialmente los que cumplen una función vital, definición que puede aplicarse al trasplante de órganos sólidos y es el caso en la falla renal, hepática o cardíaca, o al de algún tipo de tejido como corneas, válvulas cardíacas, piel, hueso y progenitores hematopoyéticos. Las indicaciones más frecuentes para realizar un trasplante hepático son la enfermedad crónica tipo cirrosis pos necrótica producida por el alcoholismo y la infección crónica por el virus de la hepatitis. Otras indicaciones son la falla hepática fulminante aguda, la falla hepática metabólica, las cirrosis colestáticas, el hepatocarcinoma y la malformación congénita (1).

Una vez se ha realizado el trasplante hepático, la principal preocupación la constituye la prevención del rechazo del hígado trasplantado, que es la respuesta natural del sistema inmune del receptor. Es por ello que deben ser empleadas estrategias de inmunosupresión, pero los medicamentos que las suelen componer traen consigo riesgos y complicaciones como infecciones, toxicidad, y neoplasias de novo, entre las más comunes. Por lo tanto, el objetivo del equipo médico consiste en aplicar aquella estrategia que minimice tanto la presencia de rechazo del injerto como la aparición de eventos adversos dado que los receptores de un trasplante deberán recibir tratamiento inmunosupresor toda su vida.

Generalmente las estrategias de inmunopprofilaxis 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 (2).

El presente reporte se ha desarrollado en el marco de la actualización del Plan Obligatorio de Salud (POS) del 2015, realizada por el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) y consagrada en el artículo 25 de la Ley 1438, cuenta con el objetivo estimar el impacto presupuestal que tendría la incorporación del medicamento inmunosupresor everolimus en el Plan Obligatorio de Salud (POS) para componer un esquema que se use en la inmunosupresión de mantenimiento en receptores de trasplante de hígado. Este informe siguió las pautas del Manual Metodológico para la Elaboración de Análisis de Impacto Presupuestal (3) y del Manual Metodológico de Participación y Deliberación (4) publicados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

La estructura de este documento permite dividirlo en 4 partes, entre las cuales esta introducción es la primera; la segunda define brevemente la tecnología actual y la evaluada, la tercera presenta los aspectos puntuales de la metodología, las fuentes de información y los supuestos incorporados, mientras que la cuarta, presenta el modelo. Finalmente, la quinta parte resume los resultados.

1. Tecnologías evaluadas

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 (5). Los distintos tipos de medicamentos que se usan para evitar rechazos han aparecido en una secuencia histórica que se inicia con los glucocorticoides seguidos en su orden por: inhibidores de la calcineurina, anti metabolitos y terminando en los Inhibidores de proliferación celular. La clasificación vigente es:

1. Los inhibidores de la calcineurina (ICN): inhiben una proteína involucrada en la activación de algunos glóbulos blancos (células T) que atacan el órgano trasplantado.
 - a. La Ciclosporina (CyA)
 - b. El Tacrolimus (TAC)
2. Los anti metabolitos: interfieren en los procesos metabólicos que inhiben algunos glóbulos blancos (células T y B).
 - a. El Micofenolato mofetil (MMF)
 - b. El ácido micofenólico (MPA)
 - c. La Azatioprina.
3. Inhibidores de proliferación celular: inhibe la proliferación de células T.
 - a. El Sirolimus
 - b. El Everolimus (EVE)
4. Glucocorticoides: aumenta o inhibe la regulación de genes que son inducidos específicamente por corticoides, y así los corticoides modulan la síntesis de proteínas.
 - a. Metilprednisolona
 - b. Prednisona o prednisolona (PRED) (5)
5. Anticuerpos monoclonales: ejercen sus actividades en función de las dianas afectadas
 - a. Basiliximab
 - b. Daclizumab

1.1. Tratamiento actual

Como conclusión del proceso de participación y deliberación de los expertos clínicos en trasplante hepático (6), se pudo establecer que entre los inhibidores de la calcineurina que usualmente componen los esquemas de inmunosupresión de mantenimiento, el tacrolimus es el más usado en la práctica clínica local, reemplazando a la ciclosporina (otro inhibidor de la calcineurina) durante los últimos años. Con relación a la inclusión de los medicamentos que contienen este principio activo en el Plan Obligatorio de Salud (POS), a continuación se presenta un listado de aquellos que se encuentran indicados para trasplante de hígado y su estado frente a la cobertura por dicho plan.

Tabla 1. Listado de medicamentos indicados para trasplante de hígado con tacrolimus como principio activo

CUM	Principio Activo	Nombre Comercial	ATC	Forma farmacéutica	Presentación comercial	Indicación	POS
20035350-2	TACROLIMUS	PROGRAF XL 3 MG LP	TACROLIMUS	CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA	CAJA X 50 C PSULAS EN BLISTER PVC/ PVDC EN BOLSA DE ALUMINIO	PARA LA PROFILAXIS DEL RECHAZO DE ÓRGANOS EN SUJETOS QUE RECIBEN TRASPLANTES HALOGENICOS DE HÍGADO, RIÑÓN Y CORAZÓN. EL TACROLIMUS PUEDE USARSE CON CORTICOSTEROIDES ADRENALÉS. SE HA DEMOSTRADO LA EFICACIA Y SEGURIDAD EN COMBINACIÓN CON EL MMF (MICOFENOLATO DE MOFETILO) EN RECEPTORES DE NOVO DE TRASPLANTE RENAL. EL TACROLIMUS ES SEGURO Y EFECTIVO EN LOS RECEPTORES DE NOVO DE TRASPLANTE CARDÍACO.	NO
19983583-1		PROGRAF XL 1 MG LP			CAJA BLISTER PVDC/PVC/AL X 50 CAPSULAS		NO
19983585-1		PROGRAF XL 5 MG LP			CAJA CON BLISTER PVDC/PVC/AL X 50 CAPSULAS		NO
19943741-1		PROGRAF 1 MG			CAJA X 50 CAPSULAS EMPACADAS EN BLISTER X 10 CAPSULAS PVDC/PVC DENTRO DE UNA BOLSA DE ALUMINIO HERMETICAMENTE SELLADA QUE ADICIONA		NO
19943740-1		PROGRAF 5 MG			BLISTER PVDC/PVC /ALUMINIO/ CON 5 BLISTER CON 10 CAPSULAS CADA UNO QUE SON EMPACADOS DENTRO DE UNA BOLSA DE ALUMINIO HERMETICAMENTE		NO

20024899-2	TACROLIMUS MONOHIDRATO 1 022 MG EQUIVALENTE A TACROLIMUS	TACROLIMUS 1 MG			CAJA POR 50 CAPSULAS EN BLISTER PVC/PE/PVDC/ALUMINIO CON TAMIZ MOLECULAR EN BOLSA TRILAMINADA POR 10 CAPSULAS		NO
20024901-2	TACROLIMUS MONOHIDRATO 5 110 MG EQUIVALENTE A TACROLIMUS	TACROLIMUS 5 MG SANDOZ			CAJA POR 50 CAPSULAS EN BLISTER PVC/PE/PVDC/ALUMINIO CON TAMIZ MOLECULAR EN BOLSA TRILAMINADA DE 10 CAPSULAS		NO

1.2. Tecnología evaluada

Del mismo proceso de participación y deliberación, y de la revisión de literatura, se determinó que un esquema indicado en los pacientes que han padecido eventos adversos asociados a la terapia inmunosupresora de primera y segunda línea, o como terapia escalada en inmunosupresión en caso de rechazo con la terapia estándar, incluye everolimus, como inmunosupresor de reemplazo, aunque dicho reemplazo no es estricto, en tanto no se tiende a abandonar el tacrolimus de forma definitiva, sino que se tiende a reducir su dosis; en esta medida, el esquema que incluye la tecnología evaluada es también llamado un esquema ahorrador de tacrolimus. En general, se recomienda mantener en combinación con ICN ya sea CsA o tacrolimus y no dejar everolimus en monoterapia por el riesgo de rechazo observado en algunos estudios preliminares (7). En Colombia, la indicación admitida por el INVIMA, así lo señala (Tabla 2).

Una descripción más detallada de estas tecnologías se encuentra en el reporte de seguridad y efectividad (8). A continuación, se presentan todos los medicamentos indicados para trasplante de hígado que cuentan con everolimus como principio activo y su estado frente a la cobertura por el plan de beneficios.

Tabla 2. Listado de medicamentos indicados para trasplante de hígado con everolimus como principio activo

CUM	Nombre Comercial	ATC	Forma farmacéutica	Presentación comercial	Indicación	Consideraciones especiales*, especificaciones de cobertura en el plan de beneficios	POS
19946771	CERTICAN 1 mg	EVEROLIMUS	TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO	CAJA POR 60 TABLETAS /COMPRIMIDOS EN BLISTER PA/ALU/PVC	TRASPLANTE DE RIÑÓN Y CORAZÓN ESTÁ INDICADO PARA LA PROFILAXIS DEL RECHAZO DE ÓRGANOS EN PACIENTES ADULTOS CON RIESGO INMUNITARIO LEVE A MODERADO QUE RECIBEN UN	EN LOS PACIENTES QUE HABÍAN SUSPENDIDO LA ADMINISTRACIÓN DEL ICN SE OBSERVÓ UN RIESGO DE RECHAZO AGUDO MAYOR QUE EN LOS QUE NO LA HABÍAN SUSPENDIDO	NO
19946766	CERTICAN 0,75 mg				ALOTRASPLANTE DE RIÑÓN O DE CORAZÓN. EN EL TRASPLANTE RENAL Y CARDIACO, DEBE UTILIZARSE EN ASOCIACIÓN CON LA CICLOSPORINA EN MICROEMULSIÓN Y CON CORTICOESTEROIDES. TRASPLANTE DE HÍGADO ESTÁ INDICADO PARA LA PROFILAXIS DEL RECHAZO DE ÓRGANO EN PACIENTES QUE RECIBEN UN		NO
19946772	CERTICAN 0,5 mg				TRASPLANTE DE HÍGADO. EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO, DEBE UTILIZARSE EN ASOCIACIÓN CON EL TACROLIMÚS Y CON CORTICOESTEROIDE		NO

2. Insumos y métodos

A continuación se presenta los supuestos, parámetros y métodos utilizados para el modelo de estimación del impacto presupuestal.

2.2 Perspectiva

La perspectiva usada es la del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), siguiendo las recomendaciones del manual para la elaboración de análisis de impacto presupuestal del IETS (3). Este punto de vista corresponde a todos los gastos médicos directos asociados al uso de las tecnologías y los beneficios en salud.

3.2 Horizonte temporal

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

4.2 Población total

Adultos receptores de trasplante de hígado que han recibido inmunosupresión de inducción.

5.2 Población objeto de análisis

- **Población con la condición de salud**
 - o Hallazgos en Guías

Se emprendió una búsqueda por Guías de práctica clínica, con el fin de identificar recomendaciones basadas en la evidencia con relación al uso de la tecnología intervención o comparador para la inmunosupresión de mantenimiento de todos los pacientes receptores de trasplante hepático.

En general, las guías internacionales (no existen Guías nacionales en este campo) incluyen la tecnología comparador, entre los primeros esquemas recomendados para esta población; específicamente, tanto la Guía de trasplante hepático de Chile como los protocolos de inmunosupresión en trasplante hepático de la Guía del Hospital Regional Universitario Carlos Haya Málaga, recomiendan el tacrolimus o la ciclosporina como el fármaco inhibidor de la calcineurina a incluir en cada esquema (9,7), mientras que La Guía para el ciudad del paciente trasplantado de hígado (10) considera entre los medicamentos anti rechazo de uso más común a tacrolimus, micofenolato y prednisona en su orden; por su parte, la Guía de manejo de largo

plazo del adulto trasplantado de hígado no considera tacrolimus como primera opción, pero sí la ciclosporina (11).

Por su parte everolimus no se encuentra entre las pautas « clásicas » ni alternativas para este tipo de trasplantes, estando en cambio indicado (7) en cada uno de los casos siguientes y siguiendo las recomendaciones:

1. Pacientes con hepatocarcinoma que han sobrepasado los criterios de Milan en la pieza del explante, o con indicación de trasplante extendida, o hallazgo de otro tipo de neoplasia (colangiocarcinoma).
2. En combinación con MMF se reservaría para aquellos casos en los que exista toxicidad a los INC, por el riesgo de rechazo y la sinergia de efectos secundarios (mielodepresión).
3. En casos de Neoplasias de novo se introducirá, tratando de reducir al máximo la inmunosupresión con doble terapia (INC a bajas dosis más mTOR) incluso intentando una conversión total a monoterapia con mTOR si tras 3 meses de tratamiento no se presenta rechazo.

Una descripción más completa de los textos citados se presenta a continuación.

Tabla 3. Indicación de las tecnologías de interés en las Guías internacionales

GUÍAS INTERNACIONALES		
Título	Año	Autor(es)
Guías Clínicas Sociedad Chilena de Trasplante. Capítulo IX - Trasplante Hepático.	2010	Sociedad Chilena de trasplante.
Guía Clínica de Seguimiento Integral al Paciente Trasplantado Hepático.	2015	Consejería de sanidad de la Junta de Castilla León.
Liver Transplant Patient Care Guide	2014	University of Michigan Transplant Center.
Trasplante Hepático.	2010	Hospital Regional Universitario Carlos Haya Málaga.
Long-Term Management of Adult Liver Transplant: 2012 Practice Guideline by AASLD and AST.	2012	American Association for the Study of Liver Diseases and American Society of Transplantation

- o Revisión de literatura

Se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos: PubMed, Embase, Lilacs, y Google Académico. Se emplearon los siguientes términos de búsqueda en inglés: liver, Transplant, Everolimus y Tacrolimus; en español, se emplearon: trasplante, hepático, hígado, inmunosupresión.

Se ha encontrado que para el año 2014 se registraron un total de 222 trasplantes de hígado en Colombia (ver Tabla siguiente), entre los cuales se encuentran incluidos los trasplantes combinados, que en contraste con el 2013 representan un incremento del 16%, ya que para el mencionado año se habían realizado 191 trasplantes de este tipo (12,13). Con relación al mundo, los datos más recientes publicados reportan un total de 2708 trasplantes de hígado en Latinoamérica (16 países) en 2014, 7390 en la Unión Europea (28 países) y 25050 en el mundo (112 países) (14).

Tabla 4. Número de pacientes con la condición de salud de interés en Colombia: 2001-2014

Año	Número de trasplantes de hígado efectuados en Colombia	Crecimiento del número de trasplantes de hígado
2001	88	
2002	86	-0,02
2003	86	0,00
2004	129	0,50
2005	110	-0,15
2006	170	0,55
2007	193	0,14
2008	198	0,03
2009	233	0,18
2010	212	-0,09
2011	185	-0,13
2012	207	0,12
2013	191	-0,08
2014	222	0,16

Los estudios encontraron que ayudaron a perfilar la población de interés descrita, se presentan siguiente tabla:

Tabla 5. Población de interés: relación de estudios encontrados

Título	Fuente - Año	Autor(es)
Informe anual red de donación y trasplantes Colombia 2014.	2015	Instituto Nacional de Salud.
International figures on organ, tissue & hematopoietic stem cell donation & transplantation activities.	2015	Council of europe european committee (partial agreement) on organ transplantation (CD-P-TO).

- Búsqueda de reportes en SISPRO

Se hizo una búsqueda en la base de datos del Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO), donde se extrajeron los registros de aquellas atenciones indicadas como trasplante de hígado.

Tabla 6. Población de interés: elación de estudios encontrados

Código CIE10 / Edad	Frecuencia reportada							
Z944 - TRASPLANTE DE HIGADO	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total general
De 0 a antes de 1 año	3		1	1	3	10	3	18
De 01 a 05 años	12	18	18	22	28	40	31	102
De 06 a 09 años	3	8	20	12	16	18	9	55
De 10 a 14 años	3	6	23	21	25	24	15	70
De 15 a 18 años	4	9	11	17	14	24	14	63
De 19 a 26 años	10	15	20	15	20	33	18	75
De 27 a 44 años	34	57	61	67	89	121	72	241
De 45 a 59 años	88	159	181	177	205	218	152	554
De 60 y más	71	102	153	166	204	250	171	504
Total	225	361	478	485	591	708	483	1495

- Consulta a expertos

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, neoplasias,

hepatocarcinoma (en el caso de los trasplantados por neoplasias) o reacción cutánea o pulmonar a los esquemas de primera línea.

- Discusión y decisión

La evidencia encontrada permite asumir que la tecnología actual, el esquema sin everolimus, está indicada en un alto porcentaje de los pacientes trasplantados de hígado como terapia de mantenimiento en la profilaxis para evitar el rechazo agudo. Esto se ha confirmado por la opinión de los expertos consultados (6). Por su parte, la tecnología nueva, o el esquema con everolimus, no están indicados para esta gran mayoría, y se encuentra reservado solo para escenarios particulares.

Si se incluyera el everolimus dentro del plan de beneficios, se especula que no cambiaría sustancialmente su adherencia, pues la práctica clínica actual no relaciona dicha tecnología con un aumento en la efectividad (profilaxis del rechazo agudo) aunque sí reconoce que cuenta con algunas ventajas, por ejemplo, su reducida capacidad para generar nefrotoxicidad con respecto a otros inmunosupresores; en general, el uso de everolimus está asociado al fracaso de otros esquemas o ante presencia de complicaciones. Por tanto, se asumirán bajas tasas de adherencia en uno de los escenarios complementarios planteados más adelante.

6.2 Tratamientos

La tecnología nueva está definida por everolimus, más las tecnologías complementarias de tacrolimus (dosis reducida) y prednisolona. La tecnología actual está definida por tacrolimus (dosis estándar) y prednisolona. Las respectivas dosis se muestran a continuación:

Tabla 7. Descripción de las tecnologías intervención y comparador: descripción de los esquemas y dosis de medicamentos para cada caso.

Tipo de tecnología	Nombre de tecnología	Descripción (unidades, frecuencia, tiempo)
Evaluada	Tacrolimus (dosis estándar)	0,15 mg/kg/día
	Everolimus	1,5 mg/día
	Prednisolona	0,2 mg/kg/día
Complementaria	Tacrolimus (dosis reducida)	0,08 mg/kg/día
	Prednisolona	0,2 mg/kg/día

7.2 Métodos de costeo y costos

La fuente de información para el costeo fue la base de datos del Sistema de Información de Medicamentos y Dispositivos Médicos (SISMED). Se calculó el precio ponderado por la participación en el mercado correspondiente al valor de un miligramo. Igualmente, se identificaron las regulaciones correspondientes al precio máximo de venta de los medicamentos. Una vez calculado los precios por miligramo, se calculó la dosis correspondiente y el costo anual de mantener dicha dosis. No se consideran costos de seguimiento al paciente, ya que se consideran comunes para los distintos desenlaces en las tecnologías a evaluar.

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 (Tabla 8). Para tal fin se utilizaron los diferentes métodos consignados en el Manual Metodológico de Participación y Deliberación.

Tabla 8. 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	ETC	TC	ETC		TC		
	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	
EA serios									
Nefrotoxicidad aguda	\$3.507.900	\$4.153.354	5,31%	3,29%	\$186.133	\$220.382	\$115.486	\$136.736	En promedio 12 sesiones de diálisis en 4 semanas.
Dislipidemia	\$60.850	\$161.581	14,50%	5,94%	\$8.823	\$23.429	\$3.613	\$9.595	Pravastatina 20 mg/día por año, mientras persiste.
Cancer de piel	\$119.952	\$161.580		0,36%	\$0	\$0	\$427	\$575	5 fluorouracilo tópico externo 30 g . 4 entregas al año.
CMV	\$55.800	\$9.936.000	0,01%	6,58%	\$5	\$946	\$3.674	\$654.222	Valganciclovir 900 mg/día durante 3 meses.
Desordenes linfoproliferativos	\$13.954.240	\$21.007.704	0,00%	5,05%	\$0	\$0	\$704.829	\$1.061.099	Vincristina 1,4 mg/día por 30 días, dexametasona 40 mg/día por 30 días, doxorubicina 50 mg/día por 30 días, metotrexato 20 mg/día por 52 días, mercaptopurina 75 mg/día por 365 días.
Leucopenia, trombositopenia	\$69.300	\$82.051	11,84%	0,00%	\$8.203	\$9.712	\$0	\$0	Se suspende medicamento y se debe descartar infección con hemocultivo aerobio por método automático, radiografía de torax y serología.
Edema	\$14.929	\$154.089	17,55%	0,00%	\$2.620	\$27.044	\$0	\$0	Furosemida 40mg/día por año, mientras persiste.
Anemia	\$248.288	\$293.972	7,76%	0,00%	\$19.255	\$22.798	\$0	\$0	Hemograma, ácido fólico en suero y medición de absorción gastrointestinal de vitamina B12
Temblor	\$250.500	\$296.592	0,00%	11,93%	\$0	\$0	\$29.895	\$35.396	Interconsulta por medicina especializada una vez por mes durante 1 año.

Evento Adverso	Costo del tratamiento		Prevalencia		Costos ocurrencia eventos adversos				Tratamiento
	MIN	MAX	ETC	TC	ETC		TC		
					Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	
Estomatitis	\$250.500	\$296.592	5,45%	0,54%	\$13.652	\$16.164	\$1.343	\$1.590	Interconsulta por medicina especializada una vez por mes durante 1 año.
Efusión pleural	\$250.500	\$296.592	3,11%	0,00%	\$7.791	\$9.224	\$0	\$0	Interconsulta por medicina especializada una vez por mes durante 1 año.
Proteinuria	\$250.500	\$296.592	2,86%	0,00%	\$7.157	\$8.474	\$0	\$0	Interconsulta por medicina especializada una vez por mes durante 1 año.
TOTAL EA SERIO					\$253.640	\$338.174	\$859.267	\$1.899.213	
EA crónicos									
Hipertensión arterial	\$1.353	\$35.915	17,14%	15,51%	\$232	\$6.157	\$210	\$5.571	Enalapril 20 mg/día por año.
Diabetes mellitus	\$3.402.272	\$7.743.561	11,02%	8,60%	\$374.760	\$852.953	\$292.595	\$665.946	Insulina LD 20 UI/día por año.
TOTAL EA CRÓNICO					\$374.992	\$859.110	\$292.805	\$671.517	

3. Modelo

2.3 Datos del modelo

Se deben resumir los parámetros de población y de costos construidos en cada etapa de la estimación; el detalle de los datos se presentará en la plantilla de AIP.

Tabla 9. Datos del modelo

Población Objetivo:	Pacientes con trasplante de hígado (100% de los pacientes)
Costo total tratamiento(s) actual (por persona al año):	\$ 15.127.612,53
Costo total tratamiento(s) nuevo (por persona al año):	\$ 18.627.283,27

3.3 Escenarios

Como alternativa al escenario base de la evaluación, se plantean dos escenarios complementarios. Ambos casos tratan de ilustrar lo que actualmente se da en la práctica asistencial y lo que implicaría si se acataran las recomendado en las Guías internacionales de práctica clínica: usar everolimus como terapia de conversión ante la presencia de eventos adversos producidos por la terapia de primera línea, lo que implica que este medicamento no sea administrado en el 100% de la población trasplantada como se supone en el escenario base. La estimación de este porcentaje de “fallo” en la terapia inmunosupresora inicial, se realiza con base en los ensayos clínicos base del reporte de efectividad y seguridad de los esquemas evaluados (8). Para este caso, el porcentaje de pacientes cuyos efectos adversos llevó al cambio

de esquema de insmunosupresión, fue del 26% (15). Dicho porcentaje, sería entonces el universo de pacientes a quienes se les administre everolimus ante los eventos adversos que presentaría la terapia con tacrolimus.

El primer escenario complementario, asume un crecimiento en el uso de everolimus con base en una medida promedio del crecimiento del número de pacientes trasplantados de hígado durante los últimos 14 años en Colombia (ver tabla 3). Por su parte, en el segundo escenario se plantea que la fuente de variación en el uso de everolimus, se da de acuerdo a las variaciones en su participación del mercado de los inmunosupresores de mantenimiento. Así, en el primer caso se asume que la participación de mercado permanece constante, mientras que para el segundo, ésta varía, pero no lo hace el número de trasplantados.

Tabla 10. Descripción de los escenarios: participación de las tecnologías de acuerdo al número de trasplantados y a la importancia en el mercado de inmunosupresores

Participación de acuerdo al crecimiento en trasplantados			
Tecnologías	Año 1	Año 2	Año 3
Nueva	26,0%	28,4%	31,0%
Actual	74,0%	71,6%	69,0%
Participación de acuerdo la participación en el mercado			
Tecnologías	Año 1	Año 2	Año 3
Nueva	26,0%	26,5%	27,0%
Actual	74,0%	73,5%	73,0%

En este sentido, unidades vendidas de los medicamentos que contienen everolimus y que están indicadas para trasplante de hígado han tendido un comportamiento similar en los tres casos presentados, notándose un descenso fuerte en el primer semestre de 2013. Para finales de 2014 las ventas de las tres presentaciones se recuperaron mostrando aumentos hasta del 30% respecto al primer semestre de 2012. Específicamente, la tasa de crecimiento durante el año 2013 en comparación con 2012 se mostró una caída de -35%, debido a la disminución en el número de unidades de 12.971 a 8.438 y la tasa de crecimiento durante el periodo 2013-2014 fue de 58%, dado el incremento en el número de unidades del año 2014 dando un total de 13.304. La tasa promedio de crecimiento promedio de todos los semestres presentados fue del 45%. Las unidades vendidas de tacrolimus han mantenido un comportamiento estable en los últimos periodos con una notable participación en las ventas de la presentación de liberación prolongada que reporta un mayor precio en el total del componente activo.

Los análisis de sensibilidad se llevan a cabo tanto para el caso base como para los escenarios descritos, y la variable clave de dichos análisis, es el precio.

Para el cálculo de los precios de los medicamentos, previamente se verifico del total de presentaciones por principio activo que la indicación correspondiera a la profilaxis de trasplante de acuerdo a la información contenida en el registro INVIMA. De acuerdo a los hallazgos de

SISMED se obtuvo la tabla 12 que se muestra la evolución histórica de precios por 1 mg, tanto para la tecnología actual como la complementaria.

Tabla 11. Análisis histórico de unidades

Nombre de medicamento	Unidades reportadas como vendidas						
	2012 Sem I	2012 Sem II	2013 Sem I	2013 Sem II	2014 Sem I	2014 Sem II	2015 Sem I
Everolimus							
CERTICAN 0,5MG TABLETAS	763	1061	198	829	578	1250	333
CERTICAN 1 MG TABLETAS	1249	1696	408	1741	1209	2856	602
CERTICAN 0,75 MG TABLETAS	3586	4616	1051	4211	2330	5081	1238
Tacrolimus							
PROGRAF XL 3 MG CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA	0	0	65	526	893	2183	696
PROGRAF XL CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA DE 1 MG	25246	34318	20618	46945	25789	53847	13645
PROGRAF XL CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA DE 5 MG	5770	7530	4315	9508	5467	12345	3343
PROGRAF CAPSULAS DE 1 MG	9717	12758	6186	12299	5528	20129	3414
PROGRAF CAPSULAS DE 5 MG	461	585	321	524	317	2459	1255
TACROLIMUS 1 MG CAPSULAS	1721	1753	421	3917	2726	15965	2067
TACROLIMUS 5 MG SANDOZ CAPSULAS	57	57	11	66	1	2	8
TACROLIMUS 5 MG SANDOZ CAPSULAS	70	70	0	0	0	0	0

Los precios de los medicamentos cuyo principio activo es everolimus han tenido un comportamiento estable durante los últimos seis semestres, en especial las presentaciones de 1 y 0,5 mg; en el caso de la presentación de 0,75mg se observa un descenso del precio de 34% entre el primer semestre de 2012 y segundo semestre de 2014. En cuanto al precio del tacrolimus, la presentación con mayor participación en el mercado ha disminuido su precio en un 160% en los dos últimos años aunque sigue siendo considerablemente más alto que el resto de presentaciones.

Tabla 12. Análisis histórico de precios

Nombre de medicamento	Precio promedio por mg						
	2012 Sem I	2012 Sem II	2013 Sem I	2013 Sem II	2014 Sem I	2014 Sem II	2015 Sem I
Everolimus							
CERTICAN 0,5MG TABLETAS	\$ 3.555,3	\$ 3.692,6	\$ 2.826,1	\$ 2.730,6	\$ 3.191,4	\$ 3.195,3	\$ 3.553,0
CERTICAN 1 MG TABLETAS	\$ 5.819,8	\$ 5.902,6	\$ 5.823,4	\$ 5.771,9	\$ 6.675,4	\$ 5.930,6	\$ 6.423,2
CERTICAN 0,75 MG TABLETAS	\$ 16.708,9	\$ 16.064,8	\$ 15.000,7	\$ 13.980,5	\$ 12.864,6	\$ 12.378,7	\$ 13.208,9
Tacrolimus							
PROGRAF XL 3 MG CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA	\$ -	\$ -	\$ 20,2	\$ 47,2	\$ 97,8	\$ 90,9	\$ 126,7
PROGRAF XL CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA DE 1 MG	\$ 5.819,7	\$ 5.966,3	\$ 6.405,5	\$ 5.004,3	\$ 2.830,7	\$ 2.244,1	\$ 2.483,0
PROGRAF XL CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA DE 5 MG	\$ 1.330,1	\$ 1.309,1	\$ 1.340,6	\$ 1.013,3	\$ 600,2	\$ 514,5	\$ 608,4

Nombre de medicamento	Precio promedio por mg						
	2012 Sem I	2012 Sem II	2013 Sem I	2013 Sem II	2014 Sem I	2014 Sem II	2015 Sem I
PROGRAF CAPSULAS DE 1 MG	\$ 2.240,0	\$ 2.218,0	\$ 1.921,8	\$ 1.308,4	\$ 462,1	\$ 407,3	\$ 483,1
PROGRAF CAPSULAS DE 5 MG	\$ 106,3	\$ 101,7	\$ 99,7	\$ 59,6	\$ 26,9	\$ 25,7	\$ 38,9
TACROLIMUS 1 MG CAPSULAS	\$ 182,9	\$ 141,3	\$ 75,5	\$ 288,0	\$ 209,2	\$ 173,5	\$ 202,1
TACROLIMUS 5 MG SANDOZ CAPSULAS	\$ 6,9	\$ 5,2	\$ 3,4	\$ 5,2	\$ 0,1	\$ 0,1	\$ 1,1
TACROLIMUS 5 MG SANDOZ CAPSULAS	\$ 0,1	\$ 0,1	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -

4. Resultados

2.4 Impacto total e incremental

El costo total de la nueva tecnología se estimó en \$ 4.135.361.968,97 para el año 1, en \$ 4.758.274.150,25 para el año 2 y en \$ 5.493.887.984,60 para el año 3. En contraste, el costo total de la tecnología actual en un año es de \$ 3.358.225.869,48. Para el caso de una sustitución completa de la tecnología actual por la nueva, el impacto presupuestal incremental para el sistema de salud sería de \$ 777.136.099,50 en el año 1, y una vez implementada la tecnología, el impacto incremental sería de \$ 622.912.181,27 para el año 2 y de \$ 735.613.834,36 para el año 3.

Lo anterior implica que la introducción de everolimus para la población considerada, de pacientes con trasplante de hígado de novo, genera costos financieros para el país en el año 1, dado que el precio de este medicamento es marcadamente mayor en comparación con la tecnología actual.

3.4 Impacto por escenarios

En el primer escenario, que trata de ilustrar lo que actualmente se da en la práctica asistencial y lo recomendado en las Guías internacionales de práctica clínica, se plantea una participación del mercado del 26% para el año 1, con base en la proporción de pacientes que reportaron un cambio de esquema de la tecnología comparador hacia everolimus (como consecuencia de presentar eventos adversos) reportada en los estudios clínicos base (15). Para este caso, el impacto presupuestal incremental sería de \$ 202.055.385,87. Para el año, 2 con una participación del 28,4% el esfuerzo financiero adicional llegaría a \$ 557.748.129,12 y en el año 3, con un 31% sería de \$ 663.477.408,14.

Por su parte el segundo escenario, se plantea que el uso estimado de la tecnología es mayor, para los años 2 y 3. Si este aumento en el uso fuera del 26,5% y del 27%, el esfuerzo financiero adicional sería de \$ 540.758.393,72 y \$ 639.169.683,14 respectivamente.

4.4 Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad estiman las variaciones del valor del impacto presupuestal incremental en el año 1 para los escenarios 1 y 2. Para cada caso se tomaron los precios mínimos, los base y los máximos, y con cada uno se calculó el valor de impacto presupuestal incremental; además, para cada uno se desarrolla un análisis de tipo determinístico y otro probabilístico.

Los resultados del análisis de sensibilidad aplicado al escenario 1, muestran que para el año 1 con valores mínimos, se presenta un costo adicional de \$ 800.999.285,73 en el análisis determinístico y un ahorro de recursos de \$ 1.654.256.361,97 en el probabilístico. Por el contrario, con los valores máximos, la cuantía del impacto presupuestal incremental aumenta, dando como resultado valores de \$610.114.133,14 y \$3.180.981.965,44 en los análisis determinístico y probabilístico, respectivamente. Valores que son iguales, tanto para el escenario 1 y 2.

5. Referencias bibliográficas

1. Dopazo Taboada C, Balsells Valls J, Bilbao Aguirre I. Análisis de la morbi-mortalidad a largo plazo en trasplante hepático: Universitat Autònoma de Barcelona; 2007.
2. Olarte C, Otero L. Supervivencia en Pacientes con Trasplante Hepático realizado en la Fundación Cardioinfantil entre 2005 y 2013. Tesis de posgrado. [citado 10/10/15]. Disponible en:
3. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de análisis de impacto presupuestal. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
4. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de procesos participativos. Bogotá D.C. 2014.
5. Consejería de sanidad de la Junta de Castilla León. Guía Clínica de Seguimiento Integral al Paciente Trasplantado Hepático. 2015. [citado 17/10/15]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/Guias%20SEN.pdf>
6. 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.
7. Hospital Regional Universitario Carlos Haya Málaga. Trasplante Hepático. 2010. [Citado 27/10/15]. Disponible en: <http://www.hospitalregionaldemalaga.es/LinkClick.aspx?fileticket=SpOjeczuy0c%3D&tabid=537>
8. 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.
9. Sociedad Chilena de trasplante. Guías Clínicas Sociedad Chilena de Trasplante. Capítulo IX - Trasplante Hepático. 2010. [citado 02/10/15]. Disponible en: <http://www.sociedaddetrasplante.cl/utilidades/biblioteca/section/9-guias-clinicas-sociedad-chilena-de-trasplante.html>
10. University of Michigan Transplant Center. Liver Transplant Patient Care Guide. 2014 . [citado 17/10/15]. Disponible en: <http://www.med.umich.edu/transplant/pdf/Medicines.pdf>
11. American Association for the Study of Liver Diseases and American Society of Transplantation. Long-Term Management of Adult Liver Transplant: 2012 Practice Guideline by AASLD and AST. 2012 [citado 17/10/15]. Disponible en: http://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/managementadultlitenhanced.pdf
12. 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/Estadísticas/Informe%20final%20Red%20Donaci%C3%B3n%20y%20Trasplantes%202014%20v04.pdf

13. Grupo Punta Cana de Coordinadores de Trasplantes. Cifras ingresadas: por país, por año para Colombia. [citado 25/09/15]. Disponible en:
14. 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
15. De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, Saliba F, P et al. Everolimus With Reduced Tacrolimus Improves Renal Function in De Novo Liver Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial. Am J of Transplant 2012; 12: 3008–20.

6. Anexos

- Archivo en Access con la plantilla AIP diligenciada.
- Archivo en Excel con consultas en Sismed y estimación de costos promedios (Anexo 1 del manual de elaboración de análisis de impacto presupuestal IETS).
- Archivos en Excel con la información de los costos de procedimientos si aplica (Anexo 2 del manual de elaboración de análisis de impacto presupuestal IETS).
- Informe de reunión de expertos (de acuerdo al manual de procesos participativos IETS).
- Los demás que el investigador considere necesarios.



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](#)
