



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Análisis de costo-efectividad de lanreótide, octreótide y cabergolina para el tratamiento de pacientes con acromegalia en Colombia

Reporte N° 152

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

Ávila Reina, Adriana. Economista, Especialista en Estadística, Especialista en Actuarial. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Rojas García, William. Médico, Endocrinólogo. Jefe Servicio de Endocrinología Hospital de San José, director científico de la Asociación Colombiana de Pacientes con Acromegalia y Gigantismo ACPAG.

Rosselli, Diego. Médico. Especialista en neurología. MSc Educación. M.Sc. Health Policy, Planning & Financing.

Agradecimientos

Miguel Díaz. Epidemiólogo Sénior, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS.

Mabel Moreno. Economista Sénior, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS.

Revisión por pares

Jorge Augusto Díaz Rojas. Químico Farmacéutico, MSc en Farmacología, MSc Economía, Ph.D. (c) en Ciencias Farmacéuticas. Universidad Nacional de Colombia

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.

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.....	8
2. Metodología	9
2.1. Problema de decisión.....	9
2.2. Horizonte temporal.....	13
2.3. Perspectiva.....	13
2.4. Tasa de descuento	13
2.5. Modelo de decisión.....	14
2.5.1 Diseño.....	14
2.5.2 Probabilidades del modelo.....	17
2.5.3 Desenlaces y valoración.....	21
2.6 Identificación, medición y valoración de costos.....	22
2.6.1 Medicamentos.....	22
2.6.2 Procedimientos, insumos o dispositivos.....	22
2.7 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad	26
3. Resultados	28
3.1 Resultados del caso base.....	28
3.2 Análisis de sensibilidad	29
4. Discusión y conclusiones.....	35
Referencias bibliográficas.....	38
Anexos.....	41

Lista de abreviaturas y siglas

AASS	Análogos de la somatostatina
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CUM	Código Único de Medicamentos
CUPS	Código único de procedimientos en salud
EE	Evaluación económica
HC	Hormona del crecimiento
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IGFI	Factor de crecimiento insulínico tipo 1
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
MinSalud	Ministerio de Salud y Protección Social
POS	Plan Obligatorio de Salud
RICE	Razón incremental de costo-efectividad
SGSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SISMED	Sistema de información de Precios de Medicamentos
SISPRO	Sistema Integral de información de la Protección Social
SSTR	Receptores de somatostatina humana

Resumen

Problema de investigación	Calcular los costos y la efectividad esperados de lanreótide, octreótide y cabergolina para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de gigantismo o acromegalia no candidatos al tratamiento quirúrgico en Colombia.
Tipo de evaluación económica	Evaluación de costo-efectividad
Población objetivo	Pacientes con diagnóstico de gigantismo o acromegalia no candidatos al tratamiento quirúrgico en Colombia
Intervención y comparadores	Se comparan los tratamientos farmacológicos octreótide, lanreótide y cabergolina
Horizonte temporal	18 meses de observación, de acuerdo a los estudios de seguimiento de las tecnologías
Perspectiva	Sistema general de seguridad social en salud
Tasa de descuento	Dado el horizonte temporal de 18 meses no se emplea tasa de descuento
Estructura del modelo	Árbol de decisión
Fuentes de datos de efectividad y seguridad	Se parte del informe de seguridad y efectividad de las tecnologías (1), se complementa la información con meta-análisis y revisiones sistemáticas de literatura, de acuerdo a la población y tecnologías de la pregunta de investigación.
Desenlaces y valoración	Años de vida ajustados por calidad
Costos incluidos	Costos directos del tratamiento de acuerdo a las alternativas evaluadas, seguimiento de los pacientes y comorbilidades asociadas a la enfermedad cuando no se hace un adecuado control de síntomas
Fuentes de datos de costos	Para medicamentos SISMED, para procedimientos tarifario ISS2001 + 30% y tarifario SOAT 2014
Resultados del caso base	Tomando como caso base como control de síntomas: normalización de IGFI y HC, el octreótide es la estrategia menos costosa y más efectiva.
Análisis de sensibilidad	No existe una diferencia estadísticamente significativa en efectividad entre octreótide y lanreótide, los dos medicamentos se encuentran bajo regulación de precios por lo que los costos también son similares.

	<p>Al realizar análisis de sensibilidad univariados sobre las probabilidades de control de síntomas, la relación de dominancia de octreótide desaparece.</p> <p>También se realizaron las estimaciones solo teniendo en cuenta como control de síntomas la normalización de los niveles de IGFI para este caso es el lanreótide el que resulta ser menos costoso y más efectivo.</p> <p>Cabergolina se estudia dentro de un análisis de subgrupos dentro de la población señalada y no se realizan análisis de sensibilidad sobre los resultados de esta tecnología.</p>
Conclusiones y discusión	<p>Si bien se planteó al inicio del estudio la comparación entre octreótide, lanreótide y cabergolina de acuerdo al marco del estudio de efectividad y seguridad (1) y con los expertos consultados. En el desarrollo de la investigación fue necesario aclarar que cabergolina es una tecnología usada en pacientes que representan una minoría dentro de la población de estudio, teniendo en cuenta lo anterior se abordó el uso de cabergolina como un análisis de subgrupos y se continuó con la estimación de la razón de costo-efectividad de lanreótide y octreótide.</p> <p>Octreótide es la alternativa menos costosa y más efectiva si se toma como control de síntomas la normalización de IGFI+HC. Sin embargo, si solo se estima la razón de costo-efectividad con la normalización de IGFI, lanreótide resulta ser la estrategia dominante.</p> <p>Dados los resultados no es posible concluir que una u otra alternativa entre octreótide o lanreótide domine a su comparador.</p>

1. Introducción

El análisis de costo-efectividad de lanreótide, octreótide y cabergolina para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de acromegalia 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.

Con respecto a la acromegalia, dentro de los escasos estudios publicados acerca de su incidencia y prevalencia, se reporta una incidencia anual de tres o cuatro casos nuevos por millón de habitantes y la prevalencia entre 40 y 90 casos por millón. La estimación más cercana fue hecha en México, donde se estimó una prevalencia de 18 casos por millón (1). En Colombia no existen estudios que estimen cuántos pacientes con acromegalia o gigantismo hay en el país. Los registros de prestación disponibles en el Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO) cuentan entre 170 y 300 casos nuevos en los años recientes (1), lo que es coherente con los datos de incidencia en el mundo.

El gigantismo y la acromegalia se deben a la producción excesiva de hormona de crecimiento (HC), generalmente como consecuencia de un adenoma hipofisiario (2). Cuando la hipersecreción de la HC se presenta en niños antes de completar el crecimiento se desarrolla gigantismo; cuando esta se produce posterior a la terminación de la etapa de crecimiento, se denomina acromegalia (1). Más del 90 % de los pacientes con acromegalia presentan un adenoma hipofisiario benigno monoclonal (3). En el caso del gigantismo, la causa más frecuente es la aparición de un tumor benigno de hipófisis aunque existen otras causas asociadas como el complejo de Carney, el Síndrome de McCune Albright, la neoplasia endocrina múltiple y la neurofibromatosis (4).

El tratamiento de elección, dado que la principal causa es tumoral, es el tratamiento quirúrgico. La radioterapia es la última opción terapéutica reservada para pacientes que no logran el control posterior al tratamiento médico o quirúrgico inicial. En pacientes no candidatos a cirugía la opción terapéutica es la farmacológica, que es usada como complementaria de la cirugía en una proporción importante de casos (5). Para ello existen en la actualidad 3 grupos de fármacos: análogos de la somatostatina (lanreótide, octreótide), agonistas dopaminérgicos (cabergolina) y antagonistas periféricos de la HC (pegvisomant). Tanto los análogos de la somatostatina como los agonistas dopaminérgicos actúan sobre los niveles de la HC, por lo tanto son los medicamentos objeto de interés para esta evaluación, en tanto que el pegvisomant se usa en caso de falla en las otras alternativas farmacológicas (1). Esta evaluación está orientada a la terapia farmacológica para personas con diagnóstico de gigantismo o acromegalia que no son aptos para el tratamiento quirúrgico, así que las tecnologías de interés son los análogos de la somatostatina y los agonistas dopaminérgicos que mostraron ser efectivos para el control de síntomas en el reporte de efectividad y seguridad desarrollado por el IETS (1).

La acromegalia es una condición que impacta de manera importante la calidad de vida de los pacientes, en tanto que no controla sus síntomas conlleva al desarrollo de comorbilidades como la hipertensión o la diabetes (1), que a su vez son condiciones generadoras de morbilidad y costos dentro del sistema de salud. El octreótide y el lanreótide, como alternativa farmacológica, son medicamentos que actualmente no se encuentran dentro de los contenidos del plan obligatorio de salud (POS) y están bajo esquema de regulación de precios por parte del MSPS.

El objetivo del presente análisis es establecer la razón de costo-efectividad de octreótide, lanreótide y cabergolina para las indicaciones de gigantismo y acromegalia desde la perspectiva del sistema de salud colombiano y generar información para establecer si alguna de las alternativas tiene ventajas, en el contexto de la posible financiación de estas tecnologías por medio del POS. La metodología empleada en este reporte siguió los lineamientos propuestos en el Manual para la Elaboración de Evaluaciones Económicas en Salud y el Manual de procesos participativos publicados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) (6,7).

En la primera sección de este reporte se describe el problema de investigación, en la segunda se describe el diseño del modelo y la información empleada para su construcción; en la tercera parte se resumen los resultados obtenidos y en la cuarta sección se presentan el análisis y la discusión de hallazgos. Las secciones de este reporte dan cuenta de las etapas que se llevaron a cabo para el desarrollo de la investigación. Este proceso estuvo acompañado de la consulta y participación de actores claves como expertos especialistas, pacientes y pares investigadores, quienes ampliaron y fortalecieron los análisis y conclusiones de este informe.

2. Metodología

2.1. Problema de decisión

El problema de decisión se planteó como una pregunta de investigación económica diseñada con la estrategia PICO, la cual se construyó en coherencia con la pregunta y conclusiones de la evaluación de efectividad y seguridad desarrollada para las tecnologías de interés (1), en la cual se concluyó que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la efectividad de octreótide comparada con lanreótide. Otra conclusión fue que no se encontraron diferencias entre octreótide y bromocriptina, y no se encontró evidencia para ninguna comparación contra cabergolina. Dentro de este marco y en coherencia con la PICO de la evaluación de efectividad y seguridad, la primera pregunta que se planteó para este estudio económico tuvo en cuenta los cuatro medicamentos: lanreótide, octreótide, cabergolina y bromocriptina, enfocándose en los tres primeros de acuerdo con las recomendaciones de los expertos clínicos consultados.

A partir de dicha propuesta inicial, los componentes de la pregunta PICO (población, intervenciones, comparadores, resultados) fueron socializados, discutidos y refinados con los actores clave invitados a participar de este proceso, como médicos especialistas, pacientes y

profesionales expertos en el desarrollo de evaluaciones económicas (lo anterior se describe con detalle en el informe de participación) (8).

A continuación se presentan los componentes de la pregunta de investigación:

Población objetivo

De acuerdo a las opciones terapéuticas y la práctica clínica, la población considerada para esta evaluación fue pacientes con diagnóstico de gigantismo o acromegalia no candidatos al tratamiento quirúrgico.

El análisis comprende dos grupos etarios: población menor de 18 años (gigantismo) y población mayor de 18 años (acromegalia).

Intervención

Las tecnologías evaluadas como intervención son los análogos de la somatostatina: octreótide y lanreótide, los cuales se emplean en el tratamiento de pacientes que presentan niveles altos de hormona de crecimiento, así como de IGFI (factor de crecimiento insulínico tipo 1). Los análogos de la somatostatina inhiben mecanismos endocrinos, neuroendocrinos, exocrinos y paracrinós (9).

Mecanismo de acción octreótide: es un octapéptido cíclico, análogo de la somatostatina, que inhibe la hormona del crecimiento, glucagón y la insulina y con una duración de acción superior, respecto a la hormona natural, la somatostatina. También reduce la hormona del crecimiento y IGFI (somatomedina C) en la acromegalia (9).

Dosificación y forma de administración: en el tratamiento de acromegalia la dosis inicial recomendada de 20 mg intramuscular a intervalos de 4 semanas durante 3 meses. Después de los 3 meses iniciales, continuar 20 mg IM cada 4 semanas si la hormona del crecimiento es menor que o igual a 2,5 nanogramos/ml (ng/ml), la somatomedina C (IGFI) es normal, y los síntomas clínicos mejoran; 30 mg IM cada 4 semanas si GH es mayor que 2,5 ng/ml, IGFI es elevado, y/o los síntomas clínicos no están controlados; disminuir a 10 mg IM cada 4 semanas si la HC es menor o igual a 1 ng/ml, el IGFI es normal, y los síntomas clínicos están controlados. En pacientes cuyo GH, IGFI, y los síntomas no están controlados adecuadamente con 30 mg, aumentar la dosis a 40 mg IM cada 4 semanas. No se recomiendan dosis superiores a 40 mg (9, 10).

Indicaciones aprobadas por INVIMA: alivio de síntomas asociados a tumores endocrinos gastroentero pancreáticos. Acromegalia, diarreas secretorias asociadas al sida, y vipomas, síndrome carcinoide, manejo y prevención de complicaciones quirúrgicas gastroenteropancreáticas (fistulas enterocutaneas y pancreáticas, síndrome de dumping).

Tratamiento de urgencia de varices esofágicas sangrantes secundarias a la cirrosis y prevención de la recidiva hemorrágica precoz.

Mecanismo de acción lanreótide: es un análogo de la somatostatina, inhibe mecanismos endocrinos, neuroendocrinos, exocrinos y paracrin. Tiene afinidad por receptores de somatostatina humana (SSTR) 2, 3 y 5, y menos afinidad por los SSTR 1 y 4. Se considera que la actividad en los SSTR 2 y 5 es el mecanismo responsable de la inhibición de la HC (9, 11).

Dosificación y forma de administración: al inicio se recomienda una dosis de 60 mg cada 28 días; en pacientes tratados anteriormente con lanreótide la dosis recomendada es 30 mg cada 14 días de la forma farmacéutica LAR. Si es necesario se puede aumentar a 30 mg cada 7 a 10 días; los pacientes que ya han recibido la forma intramuscular, pueden recibir una sola dosis de la preparación subcutánea una vez cada 28 días. En los pacientes con buena respuesta al tratamiento se puede reducir gradualmente hasta dosis de mantenimiento de 120 mg subcutáneo a intervalos de hasta 56 días. En los que no están controlados adecuadamente, se puede utilizar una dosis máxima de 120 mg cada 28 días. Las dosis se ajustan de acuerdo a los síntomas y las concentraciones de la hormona de crecimiento y de IGFI (9, 11).

Indicaciones aprobadas por INVIMA: tratamiento de pacientes con acromegalia en los que el tratamiento quirúrgico y/o la aplicación de radioterapia (tratamientos convencionales) es inadecuado o ineficaz.- tratamiento de los síntomas clínicos asociados a los tumores neuroendocrinos (tumores carcinoides, vipomas: tumor endocrino péptido intestinal vasoactivo, gastrinomas, glucagonomas, insulinomas), en pacientes adultos.- tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (gep-nets) grado 1 y subconjunto del grado 2 (índice de ki-67 hasta el 10%); del intestino medio, pancreáticos o de origen desconocido si los sitios del intestino posterior han sido excluidos, en pacientes adultos con enfermedad metastásica o localmente avanzada no resecable.

Comparadores

La cabergolina es un agonista de la dopamina derivado sintético de la ergolina, un alcaloide sintético derivado de la ergotamina de larga duración que actúa a nivel central. La cabergolina origina una supresión dosis dependiente de los niveles de prolactina gracias a una actividad agonista sobre los receptores de dopamina-2 de la pituitaria anterior (12)

La dosis reportada en algunos estudios fue de 0,3 a 7 mg por semana (mg/sem) con una dosis promedio de 2.6 mg/sem (13)

La indicación aprobada por el INVIMA para cabergolina es: tratamiento de desórdenes hiperprolactinémicos. Supresión de la lactancia e inhibición de la lactancia ya establecida. De acuerdo con lo anterior, la indicación para acromegalia o gigantismo es un uso fuera de etiqueta para este medicamento. Existe evidencia del uso de cabergolina para la indicación estudiada,

adicionalmente en la consulta de expertos, aunque quedó claro que su uso no es la práctica habitual, se podría considerar como un posible comparador de acuerdo a los objetivos de esta investigación.

En el Anexo 1 se encuentra el resumen de información de las tecnologías objeto de este análisis.

La evaluación de efectividad y seguridad que antecede este estudio dio como conclusión que la bromocriptina (agonista de la dopamina) es efectivo para el tratamiento de la acromegalia (1). Esta opción terapéutica fue discutida con expertos, quienes indicaron que la bromocriptina no se usa en la práctica clínica actual (8). De otro lado, al revisar la evidencia que soporta la efectividad de la bromocriptina, se encuentra que esta es anterior a 1995 (14, 15). Así, la bromocriptina fue una de las primeras opciones terapéuticas para el tratamiento de estas condiciones, pero el reciente desarrollo de los análogos de la somatostatina dio paso al uso de éstas nuevas tecnologías. De acuerdo a lo anterior, se decidió no tener en cuenta la bromocriptina como comparador de esta evaluación.

Desenlaces

El desenlace principal que se empleó en la evaluación fue los años de vida ajustados por calidad (AVAC) para las personas con el diagnóstico de acromegalia o gigantismo. Este desenlace permite capturar el impacto de las tecnologías sobre la calidad de vida relacionada con la salud. Las manifestaciones clínicas de la acromegalia/gigantismo dependen de las concentraciones de HC y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGFI); para realizar el diagnóstico y seguimiento de los pacientes, se requiere la demostración de concentraciones elevadas de HC e IGFI (1). Por lo se consideró como control de síntomas los resultados de normalidad en los niveles de HC y IGFI, de acuerdo a la talla y peso de los pacientes.

Pregunta de evaluación económica

¿Cuál es la costo-efectividad de lanreótide y octreótide comparados con cabergolina para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de gigantismo o acromegalia no candidatos al tratamiento quirúrgico en Colombia?

En el marco de la evaluación de la efectividad y seguridad de los medicamentos (1) y después de la consulta con expertos y de la consulta ampliada de la pregunta de investigación se consideró la anterior como la PICO con la que se inició la búsqueda de información para la construcción del modelo de los tratamientos, en este proceso de acuerdo a la evidencia se realizaron dos hallazgos importantes que condujeron a la construcción de una pregunta alternativa para continuar la investigación. Los hallazgos fueron:

- No se encontró evidencia para el uso de estas tecnologías en menores de edad o para la indicación de gigantismo.
- El uso de la cabergolina en la práctica actual esta orientada a un subgrupo de la población planteada, por lo tanto sería una imprecisión considerarlo como un comparador frente a las otras dos tecnologías.

Es así como surge la pregunta alternativa para la continuación de la investigación de la siguiente manera:

¿Cuál es la costo-efectividad de lanreótide, octreótide y cabergolina para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de acromegalia en Colombia?

2.2. Horizonte temporal

Los estudios consultados para la extracción de datos dan cuenta de la observación de la respuesta de los pacientes a los tratamientos en periodos entre 12 semanas hasta 24 meses (16).

El tratamiento con estos medicamentos es permanente para el mantenimiento del control de síntomas, los estudios coinciden en concluir que de acuerdo a los mecanismos de acción los pacientes responden rápidamente controlando los niveles de HC por debajo de 2,5 ng/ml y normalizados los niveles de IGFI y dicha respuesta se mantiene de forma constante en el tiempo (17, 18, 19). No se encontró ningún estudio prospectivo en el que exista observación de pacientes por un periodo superior a los mencionados, por lo que existe incertidumbre sobre la respuesta de los pacientes a los tratamientos en periodos superiores a 2 años.

De acuerdo a los procesos participativos que hacen parte integral de la metodología de desarrollo de este estudio, en la etapa de diseño del modelo se consultó con expertos clínicos sobre el horizonte temporal, que de acuerdo a la realidad de los pacientes, mejor pudiera reflejar la efectividad de los tratamientos, los expertos estuvieron de acuerdo en estructurar el modelo dentro de un horizonte temporal de 18 meses con puntos de decisión cada 3 meses para el monitoreo del control de síntomas tal y como se describe en la sección 2.5.

2.3. Perspectiva

La perspectiva de esta evaluación corresponde al Sistema General de Seguridad social en salud SGSSS. Lo anterior implica incluir el valor de todos los recursos directos asociados al uso de la tecnología objeto de la evaluación y los beneficios en salud percibidos directamente por los pacientes.

2.4. Tasa de descuento

Dado el horizonte temporal de 18 meses no se emplea tasa de descuento.

2.5. Modelo de decisión

2.5.1 Diseño

Para dar respuesta a la pregunta de evaluación económica planteada en la sección anterior, se diseñó un árbol de decisión que describe el curso clínico de la acromegalia. Para llegar al diseño final del modelo, se surtieron los pasos metodológicos que se describen a continuación (6,7), debido al corto horizonte temporal y a los puntos de decisión cada 3 meses, además a la tendencia sostenida de la respuesta a los medicamentos que hace que los pacientes no transiten de un estado a otro si no que una vez controlados se mantengan (17), se consideró que le mejor forma de modelar la condición era un árbol de decisión.

En primer lugar, se realizó una búsqueda de evaluaciones económicas en la base de datos del CRD (Centre for Reviews and Dissemination) de la Universidad de York, empleando términos libres y controlados relacionados con la enfermedad y las tecnologías de interés (vea detalle de búsqueda y resultados en los anexos 2 y 3). Esta búsqueda se complementó con búsquedas libres en el buscador Google. En total se identificaron 7 referencias que coincidían en la indicación y tecnologías de interés.

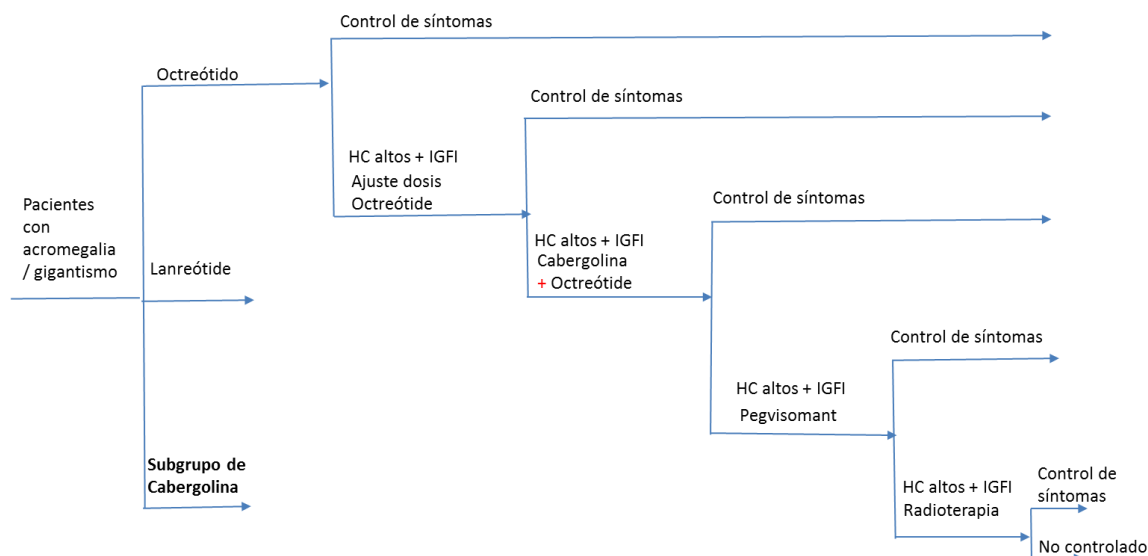
Dos estudios (Marty 2012 y Duan 2015) no abordaban el mismo objetivo de esta evaluación, Moore y colaboradores presentan dos estudios en 2001 y 2002 en donde comparan los análogos de la somatostatina con la cabergolina y la bromocriptina, resultando los primeros mejores opciones que sus comparadores. Valentim 2008, Biermasz 2009 y Cristancho 2012 presentan evaluaciones de costo-efectividad modelando a través de árboles de decisión los tratamientos farmacológicos descritos.

Para la construcción preliminar del modelo se tuvieron en cuenta los trabajos de Valentim y colaboradores (20) y Moore y colaboradores (21). Estos dos trabajos presentan árboles de decisiones con los siguientes componentes en común: población objetivo (pacientes con acromegalia), las diferentes rutas de tratamiento, la respuesta que cada tratamiento tiene en los pacientes en términos de niveles de HC y de IGFI y las opciones terapéuticas ante falla en la respuesta. La principal diferencia entre estos dos estudios es que el primero compara lanreótide contra octreótide y el segundo hace la comparación entre análogos de la somatostatina, cabergolina y bromocriptina. Los resultados de los dos estudios muestran consistencia en cuanto a las tecnologías que resultan dominantes en la comparación. Estos dos trabajos fueron insumos para la construcción de la propuesta que posteriormente se refinó con expertos y con la información disponible, en ningún caso se extrapolaron los resultados, información o estructura de estos estudios referentes.

Partiendo de las referencias descritas se construyó una primera versión de árbol de decisión que modela el curso de la enfermedad y los puntos de decisión de acuerdo a la respuesta de los pacientes a los medicamentos. Este primer diseño fue puesto a consideración de expertos clínicos

y pacientes, quienes aportaron desde sus campos para refinar la propuesta y llegar al modelo en su versión final (Figura 1).

Figura 1. Árbol de decisión para pacientes con acromegalia o gigantismo.



El modelo inicia con población con diagnóstico de acromegalia o gigantismo con baja probabilidad de opción quirúrgica (por ejemplo por tumor extraselar de gran magnitud) (22), por lo que el tratamiento de elección es el farmacológico, con alguna de las tres tecnologías objeto de evaluación: octreótide, lanreótide o cabergolina; esta última analizada para un subgrupo de pacientes que se describe más adelante. Una vez iniciado el tratamiento, continúa un periodo de seguimiento de 3 meses (23) después de los cuales se hace la medición de niveles de HC y de IGFI. Se considera que los síntomas están controlados con niveles de HC menores a 2.5 µl/ L (microgramos por litro) (22) y los niveles de IGFI se miden de acuerdo a la edad y sexo del paciente. Si el paciente tiene una buena respuesta al medicamento, tendrá los síntomas controlados y se mantendrá así, además de continuar con la dosis del tratamiento con la que tuvo éxito, según lo señalado por los especialistas. En el modelo, la calidad de vida relacionada con la salud derivada del control de síntomas, es el objetivo principal del tratamiento.

Si el paciente no obtiene respuesta al medicamento, es decir que los niveles de HC e IGFI se mantienen altos, se realizará un aumento de la dosis del mismo medicamento con el que comenzó el tratamiento; tres meses después se hará el seguimiento y medición de los efectos. Si el paciente tiene una buena respuesta al medicamento, tendrá los síntomas controlados y se mantendrá así.

Para la rama de octreótide se inicia con el tratamiento de 20 mg cada 4 semanas, luego de los 3 primeros meses si no hay respuesta, se puede ajustar la dosis a 30 mg, de acuerdo a las presentaciones de octreótide LAR que se comercializan en el país.

Para la rama de lanreótide se inicia con la dosis de 90 mg cada 28 días hasta una dosis máxima de 120 mg cada 28 días. En Colombia a la fecha de este estudio se encuentra disponible lanreótide autogel en presentaciones de 60, 90 y 120 mg, luego de consulta con los expertos clínicos se decidió que la dosis de arranque de acuerdo a la práctica actual es de 90 mg.

Para el análisis de subgrupo de cabergolina se estableció una dosis inicial de 1 mg a la semana con un ajuste máximo de 3 mg a la semana.

Si el paciente no logra el control de síntomas con las anteriores opciones de monoterapia, se inicia una terapia combinada con cabergolina. Si el tratamiento inicial fue cabergolina, en este punto se adiciona al tratamiento un análogo de somatostatina (octreótide o lanreótide). Nuevamente, se evalúa la respuesta y si aún no se consigue normalizar los niveles de HC e IGFI, se inicia tratamiento con pegvisomant (antagonista periférico de la HC).

Por último, si las opciones farmacológicas no permiten normalizar los niveles de HC e IGFI, deberá considerarse la radioterapia.

Los supuestos sobre los cuales se construyó el modelo son:

- El paciente que logra el control de sus síntomas no empeora sus niveles de HC (8).
- Los pacientes no candidatos a la cirugía son aquellos que por el tamaño del tumor tienen baja probabilidad de intervención quirúrgica o por elección (17)
- La dosis de cabergolina en el tratamiento combinado es la misma que la inicial del tratamiento (8).
- Cuando un paciente llega a tratamiento con pegvisomant suspende los tratamientos que tenía con anterioridad (17)
- La disminución en la calidad de vida de los pacientes que no controlan los síntomas está asociada a la presencia de comorbilidades, las cuales incluyen la artropatía, la hipertensión, la apnea obstructiva del sueño (OSA), la diabetes, cardiopatía, pólipos en el colon, el bocio y dolor de cabeza. El éxito de los tratamientos farmacológicos controlan estas comorbilidades en la mayoría de los casos, pero algunos pueden persistir en pacientes, incluso después de control bioquímico de la acromegalia (17). Las comorbilidades serán incluidas en el modelo como costos de los tratamientos para la población que no consigue el control de los síntomas. La disminución en la calidad de vida de los pacientes que no controlan los síntomas está asociada a la presencia de comorbilidades.

Como ya se describió, en la etapa de análisis de la evidencia se encontró que la cabergolina es usada en un grupo específico de pacientes, por lo tanto no es un estricto comparador de lanreótide y octreótide. Por esto, se decidió mantener las tres ramas del modelo que se presenta en la figura 1 toda vez que se continuó el abordaje de cabergolina como un análisis de subgrupo, sin embargo se deja claro que las estimaciones de costo-efectividad se realizaron sobre las alternativas de octreótide y lanreótide.

2.5.2 Probabilidades del modelo

A continuación se describen los valores y las fuentes de donde se obtuvieron las probabilidades utilizadas en el árbol de decisión.

Dentro del modelo se revisó con atención las probabilidades de éxito de las alternativas de acuerdo al seguimiento de 3 meses y 6 meses, haciendo de la forma más equiparable la información, toda vez que no se encontraron comparaciones que pudieran ajustarse a la propuesta del modelo, fue necesario hacer revisión de estudios clínicos y extraer la mejor información disponible. En primer lugar se realizó una búsqueda de evidencia para hallar la efectividad de los medicamentos de acuerdo a las dosis como se propuso en el modelo descrito en la figura 1, esta búsqueda descrita en el anexo 4, dio como resultado el estudio de Fleseriu 2011 (16), a partir de esta revisión de literatura se profundizó y se revisaron los estudios que allí se mencionaban para seleccionar la mejor información de acuerdo a las características del modelo propuesto.

Los estudios señalados en la tabla 1 fueron analizados para decidir los mejores datos para alimentar el modelo de acuerdo con el diseño, las necesidades de información que el modelo exige son las siguientes:

- La primera dosis de octreótide es de 20 mg en los primeros 3 meses, si no se logra control de síntomas se aumenta la dosis a 30 mg en los siguientes 3 meses.
- La primera dosis de lanreótide es de 90 mg en los primeros 3 meses, si no se logra control de síntomas se aumenta la dosis a 120 mg en los siguientes 3 meses.

Tabla 1 Extracción de datos de los estudios referenciados en la revisión de literatura

OCTREOTIDE							
		Primer seguimiento		Segundo seguimiento			
Autor	Resultado	20 mg	30 mg	20 mg	30 mg	Fin del estudio	
Lancranjan 1999	HC	54 (54%) 24 semanas	53 (59,5%) 24 semanas	3 (13,63%) 48 semanas	1 (5%) 48 semanas	69,8%	12 meses
	IGF1	ND				65,8%	
	N	100	89	22	20	151	
Colao 2001	HC	34,3% 12 semanas		25,7% 24 semanas		71,4%	24 meses
	IGF1	20% 12 semanas		42,8% 24 semanas		67,8%	
	N	36				36	
Cozzi 2003	HC	ND				72 (65,4%)	54 meses
	IGF1					75 (68,2%)	
	N					110	
Colao 2007	HC + IGF1	24 (42,9%) 12 semanas			15(26,8%) 48 semanas	80,3%	24 meses
	N	56			56	56	
Colao 2009	HC + IGF1	25% 24 semanas		27,5% 48 semanas		27,50%	50 semanas
	N	40		40		40	

LANREOTIDE									
		Primer seguimiento			Segundo seguimiento				
Autor	Resultado	60 mg	90 mg	120 mg	60 mg	90 mg	120 mg	Fin del estudio	
Caron 2004	HC	ND			ND			83(68%)	12 meses
	IGF1								
	HC + IGF1								
	N							130	
Ronchi 2007	HC							Solo dosis de 120 mg	
	IGF1								
	HC + IGF1								
	N								
Attanasio 2008	HC							Solo dosis de 120 mg	
	IGF1								
	HC + IGF1								
	N								
Chanson 2008	HC		47 (77%) 12 semanas		9 (100%) 48 semanas	6 (75%) 48 semanas	39 (84,8%) 48 semanas	54 (85,7%)	48 semanas
	IGF1		16 (26%) 12 semanas		9 (100%) 48 semanas	5 (62,5%) 48 semanas	12 (26%) 48 semanas	27 (43%)	
	HC + IGF1		16 (26,2%) 12 semanas		9 (100%) 48 semanas	4 (50%) 48 semanas	11 (23,9%) 48 semanas	24 (38%)	
	N				9	8	46	63	
Melmed 2010	HC	49% - 4 semanas			ND			54%	12 meses
	IGF1	54% - 4 semanas						59%	
	HC + IGF1	38% - 4 semanas						43%	
	N							99	

Los estudios señalados en la tabla anterior fueron analizados para decidir los mejores datos para alimentar el modelo de acuerdo con el diseño, las necesidades de información que el modelo exige son las siguientes:

- La primera dosis de octreótide es de 20 mg en los primeros 3 meses, si no se logra control de síntomas se aumenta la dosis a 30 mg en los siguientes 3 meses.
- La primera dosis de lanreótide es de 90 mg en los primeros 3 meses, si no se logra control de síntomas se aumenta la dosis a 120 mg en los siguientes 3 meses.

De acuerdo a lo anterior estos son los análisis de los estudios:

Tabla 2. Comentarios sobre los estudios de la revisión de literatura

Octreótide	
Lancranjan 1999	No se registran los resultados combinados de IGFI y HC
Colao 2001	Aunque los resultados se presentan en los períodos de tiempo requeridos en el modelo, no se especifican las dosis empleadas
Cozzi 2003	No se presenta la información ni en los periodos de tiempo requeridos, ni en las dosis específicas.
Colao 2007	Presenta la información requerida para el modelo
Colao 2009	Aunque los resultados se presentan en los períodos de tiempo requeridos en el modelo, no se especifican las dosis empleadas
Giustina 2009	El estudio solo incluye dosis de 60 mg o 30mg cada 21 días
Lanreótide	
Caron 2004	No se presenta la información ni en los periodos de tiempo requeridos, ni en las dosis específicas.
Ronchi 2007	El estudio solo incluye dosis de 120 mg
Attanasio 2008	El estudio solo incluye dosis de 120 mg
Chanson 2008	Presenta la información requerida para el modelo
Melmed 2010	No se presenta la información ni en los periodos de tiempo requeridos, ni en las dosis específicas.

De esta manera es que resulta que la publicación de Colao 2007 y la de Chanson 2008 son las que brindan la mejor información para el modelo propuesto para octreótide y lanreótide respectivamente.

Para realizar una segunda estimación del modelo como un análisis de sensibilidad empleando únicamente los resultados de control de síntomas con la normalización de IGFI, se empleó Colao 2001 para la rama de octreótide y Chanson 2008 para lanreótide. El resumen de las probabilidades que alimentan el modelo del caso base: IGFI+HC y el modelo de IGFI se muestran en la tabla 3

Tabla 3 Parámetros del modelo

Parámetros del modelo	Valor esperado	Análisis de sensibilidad		Fuente
		Mín	Máx	
Octreótide				
Control de síntomas en el primer seguimiento IGF1 + HC	42,9%	29,0%	56,7%	Colao 2007 (24)

Control de síntomas después de ajuste de dosis segundo seguimiento IGF1 + HC	26,8%	14,3%	39,3%	Colao 2007 (24)
Control de síntomas en el primer seguimiento IGF1	20%(a)	8,2%	30,7%	Colao 2001 (25)
Control de síntomas después de ajuste de dosis segundo seguimiento IGF1	42,8%(a)	28,9%	56,6%	Colao 2001 (25)
Control de síntomas con tratamiento combinado (más cabergolina)	63%	59,09%	66,91%	26
Control de síntomas con pegvisomant	91%	69,5%	100%	27
Control de síntomas con radioterapia	37%	25%	49%	28

(a) Por la naturaleza de la información para la estimación del modelo solo con la normalización de IGFI se toma la efectividad del medicamento en cualquier dosis.

Lanreótide

Control de síntomas en el primer seguimiento IGF1 + HC	26,2%	14,6%	37,9%	Chanson 2008 (29)
Control de síntomas después de ajuste de dosis segundo seguimiento IGF1 + HC	23,9%	13,7%	38,5%	Chanson 2008 (29)
Control de síntomas en el primer seguimiento IGF1	26% (a)	13,9%	36,9%	Chanson 2008 (29)
Control de síntomas después de ajuste de dosis segundo seguimiento IGF1	43% (a)	29%	56,7%	Chanson 2008 (29)
Control de síntomas con tratamiento combinado (más cabergolina)	51%	37,40%	64,6%	26
Control de síntomas con pegvisomant	57,9%	44,45%	71,35%	27
Control de síntomas con radioterapia	37%	25%	49%	28

(a) Por la naturaleza de la información para la estimación del modelo solo con la normalización de IGFI se toma la efectividad del medicamento en cualquier dosis.

Cabergolina				
Control de síntomas en el primer seguimiento (3 meses)	28%	28%	46%	26
Control de síntomas después de ajuste de dosis (6 meses)	33%	33%	67%	26
Control de síntomas con pegvisomant	13,5%	11%	38%	27
Control de síntomas con radioterapia	55%	55%	63%	28

De acuerdo con la evidencia de efectividad de la cabergolina y de la consulta a expertos, se encuentra que la cabergolina es usada en pacientes con acromegalia mínimamente activa (26) o con moderadas elevaciones de HC e IGFI observados (30), lo que la hace una opción para un porcentaje pequeño de pacientes. Los anteriores argumentos permitieron concluir que los pacientes con diagnóstico de acromegalia, no candidatos a cirugía y con niveles altos de HC e IGFI (no control de síntomas) no serían tratados con cabergolina como una opción de primera línea por lo tanto no se realizaron comparaciones entre esta tecnología y lanreótide y octreótide. Finalmente, la cabergolina se incluye en el modelo como terapia combinada ante fallas en la monoterapia de octreótide o lanreótide como primera línea.

2.5.3 Desenlaces y valoración

La búsqueda de valores de utilidad para el desarrollo del modelo se realizó bajo la estrategia que describe el Anexo 5, a partir de la cual se encontraron dos referencias de interés, la búsqueda se completó con la consulta de la base de datos de valoraciones del Center for the Evaluation of Value and Risk in Health (CEVR), de la cual se obtiene otra referencia. Luego de revisar las opciones que presentan los estudios encontrados (31, 32, 21), se optó por utilizar los valores reportados por Moore y colaboradores, ya que corresponden a los niveles de control de síntomas que se proponen en el modelo como se muestra la tabla 4

Tabla 4 Ponderaciones por años de vida ajustados por calidad

Nivel de HC	Valor de utilidad	Análisis de sensibilidad		Fuente
		Mín	Máx	
No control de síntomas	0,6	0,5	0,8	(21)

Control de síntomas	0,81	0,7	0,95	(21)
---------------------	------	-----	------	------

2.6 Identificación, medición y valoración de costos

La incorporación de los costos económicos del modelo se realizó identificando los posibles tratamientos farmacéuticos para el control de síntomas de la acromegalia, las tecnologías necesarias para realizar el seguimiento de los pacientes y los tratamientos asociados a las comorbilidades presentes en pacientes que no llegan al control de síntomas. A continuación se presentan las tecnologías identificadas y los costos asociados.

2.6.1 Medicamentos

Para el costeo de medicamentos se realizó la búsqueda en las circulares de regulación de precios de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos, para establecer cuales medicamentos están bajo regulación. Seguido se realizó una búsqueda de registros en el Sistema de información de Precios de Medicamentos (SISMED) de la siguiente manera:

- Se buscaron los códigos únicos de medicamentos (CUMS) para cada uno de los principios activos evaluados.
- Se realizó la búsqueda en la base de datos SISMED para el año 2014
- Se filtraron los registros por tipo de precio (ventas, VEN), de tipo de entidad (laboratorio, LAB) y de canal de distribución (institucional, INS);
- Se estimó el precio promedio ponderado por el número de unidades reportadas, para "valor mínimo", "valor promedio" y "valor máximo".

Se estableció que el tratamiento y seguimiento de pacientes con acromegalia está basada en el control clínico del especialista y en la medición de los niveles de HC y IGFI en el paciente (17, 19), de esta manera hicieron parte del modelo los medicamentos de interés: octreótide, lanreótide y cabergolina, también se tuvo en cuenta el pegvisomant para uso en caso de fallo con los tratamientos de primera línea. La información obtenida para cada medicamento se resume en la tabla 5.

2.6.2 Procedimientos, insumos o dispositivos

La Prueba IGFI (FACTOR I DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA), se identificó como el procedimiento para el seguimiento del paciente y para la determinación de control o no control de síntomas. También se incorporaron en el momento las consultas a especialistas y la radioterapia como recurso final para pacientes que no logran controlar los síntomas después de las opciones farmacológicas. En la tabla 6 se presentan los costos asociados a los procedimientos.

Tabla 5 Costos unitarios de medicamentos expresados en pesos colombianos de 2014.

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% por unidades reportadas	Posología		Total mg por presentación	Valor mínimo ponderado mg g, UI o mg/mL	Valor promedio ponderado mg g, UI o mg/mL	Valor máximo ponderado mg g, UI o mg/mL	Circular	Valor mínimo ciclo de 3 meses	Valor promedio ciclo de 3 meses	Valor máximo ciclo de 3 meses
				Dosis	Cantidad por 3 meses								
Octreotide	VIAL DE 20MG	228254 - 1	39,8%	20 o 30 mg cada 4 semanas	3	20	100.040,58	101.855,32	107.859,83	111.495	6.002.436	6.119.240	6.505.341
	VIAL 30 MG	228256 - 2	60,2%			30							

Valor promedio de una dosis octreótide de 20 mg es de: \$2.039.746 (SISMED, 2014).

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% por unidades reportadas	Posología		Total mg por presentación	Valor mínimo ponderado mg g, UI o mg/mL	Valor promedio ponderado mg g, UI o mg/mL	Valor máximo ponderado mg g, UI o mg/mL	Circular	Valor mínimo ciclo de 3 meses	Valor promedio ciclo de 3 meses	Valor máximo ciclo de 3 meses
				Dosis	Cantidad por 3 meses								
Lanreotide	CAJA CON JERINGA PRELLENADA 60 MG	19935650 - 1	18,6%	90 mg cada 28 días	3	60	21.635,07	21.692,85	22.252,09	24.930,00	5.856.049	5.840.705	5.942.490
	CAJA CON JERINGA PRELLENADA 120 MG	19995723 - 1	52,7%			120							
	CAJA CON JERINGA PRELLENADA 90 MG	19935648 - 1	28,7%			90							

Valor promedio de una dosis lanreótide de 90 mg es de: \$ 1.952.016 (SISMED, 2014).

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% por unidades reportadas	Posología		Total mg por presentación	Valor mínimo ponderado mg g, UI o mg/mL	Valor promedio ponderado mg g, UI o mg/mL	Valor máximo ponderado mg g, UI o mg/mL	Circular
				Dosis	Cantidad por 3 meses					
Cabergolina	CAJA X UN FRASCO DE POLIETILENO TEREFALATO MBAR CON TAPA DE POLIPROPILENO COLOR BLANCO X 8 TABLETAS 0.5 MG	19966533 - 10	2,67%	1 mg por semana	12	40	5.757	7.191	13.514	No aplica
	CAJA X UN FRASCO DE POLIETILENO TEREFALATO MBAR CON TAPA DE POLIPROPILENO COLOR BLANCO X 4 TABLETAS 0.5 MG	19966533 - 8	19,56%			20				
	CAJA POR UN FRASCO AMBAR TIPO I CONTENIENDO 4 COMPRIMIDOS 0.5 MG	20009704 - 2	0,71%			20				
	CAJA POR UN FRASCO AMBAR TIPO I CONTENIENDO 8 COMPRIMIDOS 0.5 MG	20009704 - 3	0,14%			40				
	CAJA X 2 TABLETAS EN FRASCO DE VIDRIO AMBAR TIPO I CON TAPA PILFER PROOF 0.5 MG	223599 - 3	1,73%			10				
	CAJA X 8 TABLETAS EN FRASCO DE VIDRIO AMBAR TIPO I CON TAPA PILFER PROOF 0.5 MG	223599 - 1	1,91%			40				
	CAJA CON 1 FRASCO DE VIDRIO AMBAR CONTENIENDO 4 TABLETAS 0.5 MG	20021802 - 2	53,72%			20				
	CAJA CON 1 FRASCO DE VIDRIO AMBAR CONTENIENDO 8 TABLETAS 0.5 MG	20021802 - 3	19,56%			40				

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	Posología		Total mg por presentación	Valor mínimo ponderado mg g, UI o mg/mL	Valor promedio ponderado mg g, UI o mg/mL	Valor máximo ponderado mg g, UI o mg/mL	Observaciones
		Dosis	Cantidad por 3 meses					
Pegvisomant	15 MG 30 VIALES * 30 VIALES	15 MG al día	90 mg	15	300.000	328.100 ^a	500.000	El Pegvisomant es un medicamento vital no disponible, no tiene registro de comercialización en Colombia

- a. Precio de la presentación 3.090 euros. Tasa de cambio a Octubre de 2014 : 3185 peso por euro. Fuente: <https://www.oanda.com/lang/es/currency/historical-rates/>

Tabla 6. Costos de procedimientos.

Procedimientos					
Intervención o procedimiento	CUPS (si aplica)	Cantidad total en 18 meses	% de uso	Valor unitario	Valor total
Citas de control especialista (endocrino)	8903	6	100	\$ 35.500	\$ 213.000
Factor I de crecimiento similar a la insulina [somatomedina c]	904101	6	100	\$ 60.885	\$ 365.310
Radioterapia	920201 920202	1	100 ^a	\$ 3.500.000	\$ 3.500.000

- a. La radioterapia es una opción solo cuando las alternativas farmacológicas o quirúrgicas no han tenido respuesta

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 ajustado por calidad (AVAC). Esta razón indicaría el costo adicional por cada AVAC. En esta evaluación, dado que se incluyen 3 posibles comparadores, cada tecnología se comparará con la siguiente tecnología menos costosa.

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 $< \lambda$ (33).

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 (6)

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 (22, 5). 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 (\$15.790.648,537 Banco de la República. PIB total y por habitante. Disponible en: <http://www.banrep.gov.co/es/pib>).

Adicional a los resultados del caso base, se presentarán los análisis de sensibilidad determinísticos. 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 presentan en la tabla 7.

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 2013.

3. Resultados

El control de síntomas en los pacientes bajo tratamiento farmacológico se logra cuando se consiguen los siguientes dos resultados: niveles de HC menores a 2,5 mg/ml y normalización de niveles de IGFI de acuerdo al peso y edad del paciente. La evidencia consultada para la estimación de efectividad de la respuesta de los medicamentos dentro del modelo es heterogénea en la presentación de estos resultados (ver tabla 1), se encuentran los resultados combinados y de cada una de los niveles, IGFI y HC, por separado. Después de consultar la información disponible y a experto, se estableció como caso base la estimación de efectividad con la normalización de IGFI y HC y como análisis complementarios los resultados solo con la medición de IGFI.

3.1 Resultados del caso base

La tabla 7 y la figura 2 presentan los resultados del análisis de costo-efectividad en el cual se comparan lanreótide y octreótide.

Se observa que la alternativa menos costosa y más efectiva es el octreótide. El costo esperado del tratamiento con octreótide para los 18 meses fue de \$50,9 millones y para lanreótide de \$52,1 millones. Para este mismo horizonte temporal, octreótide genera 1,07 años de vida ajustados por calidad; para el caso de lanreótide, se obtienen 1,04 AVAC. Bajo el caso base, octreótide es la estrategia dominante.

Tabla 7. Resultados del caso base control de niveles de IGFI y HC

Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
Octreótide	50.900.907	0	1,07	0	Dominante
Lanreótide	52.152.936	1.252.029	1,04	-0,03	

Figura 2. Plano de costo-efectividad IGFI +HC

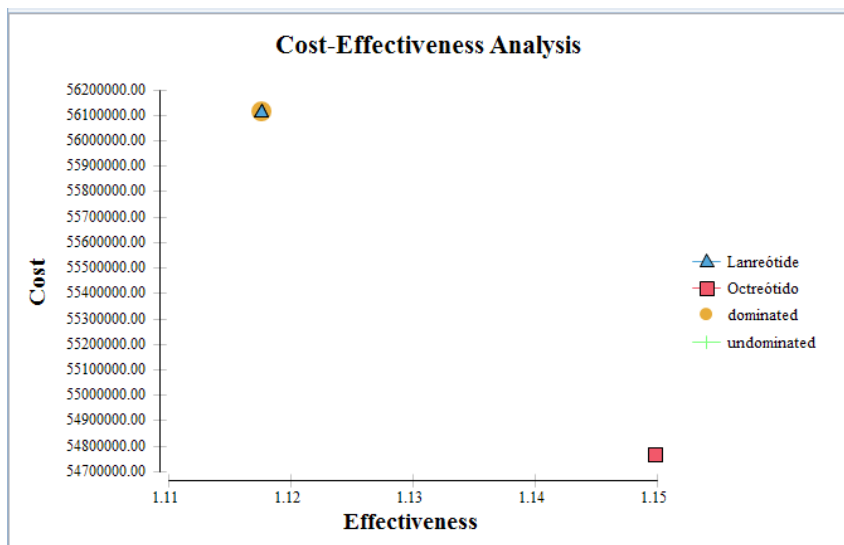


Tabla 8. Resultados cabergolina

Alternativas	Costo esperado de los 18 meses	Efectividad de control de síntomas a primer seguimiento	Efectividad de control de síntomas segundo seguimiento
Cabergolina	35.428.863	28%	33%

A partir del análisis de subgrupo que se llevó a cabo para cabergolina se puede concluir que para la población particular en donde se hace uso de este medicamento el costo promedio en los 18 meses, de acuerdo al modelo planteado es de \$35.428.863.

3.2 Análisis de sensibilidad

Primero se presentan los análisis de tasas de descuento sobre costos y beneficios (Tabla 9), y luego se presenta un análisis univariado mediante el diagrama de tornado (Figura 3), con el cual se pueden identificar las variables que más afectan la estimación de la razón incremental de costo-efectividad. Se observa que las probabilidades de control de síntomas con octreótide y con lanreótide se ubican de segunda y tercera variable con mayor afectación para la estimación de la RICE. Esta variabilidad es sensible al cambio en los resultados presentados del caso base, como se observa en la Tabla 9.

Tabla 9. Análisis de resultados con diferentes tasas de descuento

0 %	Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
	Octreótido	54.765.804		1,15	0	Dominante
	Lanreótide	56.112.900	1.347.096	1,12	-0,03	
3.5 %	Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
	Octreótido	52.390.631		1,1		Dominante
	Lanreótide	53.679.304	1.288.673	1,07	-0,03	
7 %	Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
	Octreótido	49.480.468	0	1,04	0	Dominante
	Lanreótide	50.697.559	1.217.090	1,01	-0,03	
12 %	Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
	Octreótido	46.204.304		0,97	0	Dominante
	Lanreótide	47.340.809	1.136.505	0,94	-0,03	

Figura 3. Análisis de tornado

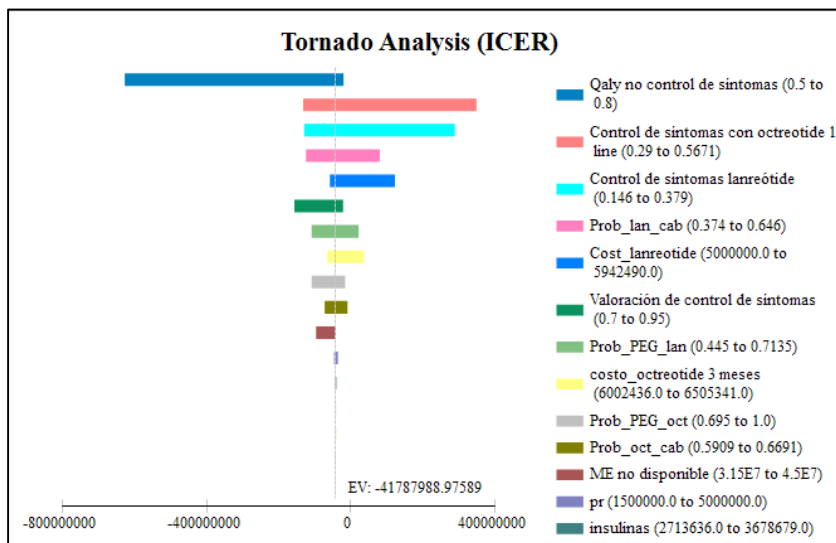


Tabla 9. Análisis de sensibilidad variando las probabilidades de control de síntomas de las alternativas

Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
Probabilidad de control de síntomas con octreótide 0,29 (mín)					
Lanreótide	56.112.899,81		1,12		
Octreótide	60.667.386,26	4.554.486,45	1,13	0,01	348.108.464
Probabilidad de control de síntomas con lanreótide 0,379 (máx)					
Lanreótide	51.295.025		1,14		
Octreótide	54.765.804	3.470.780	1,15	0,01	288.140.001,06

Si la probabilidad de control de síntomas con octreótide se ubica en el límite inferior, los costos esperados de la estrategia de lanreótide resultan menores y octreótide pasa a ser no costo-efectiva dado un umbral máximo de tres veces el PIB. Si la probabilidad de control de síntomas con lanreótide se ubica en el límite superior, de nuevo octreótide resulta ser no costo-efectiva, por lo que se concluye que en los análisis de sensibilidad no se mantienen los resultados del caso base.

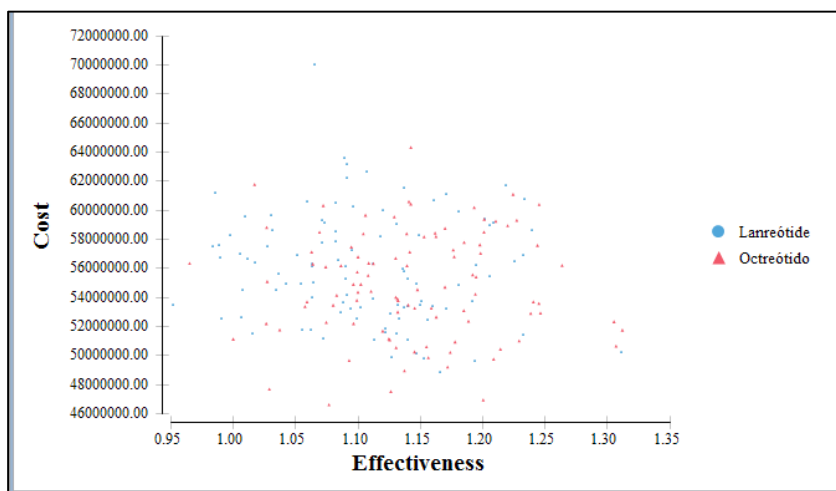
De acuerdo con los resultados del análisis de sensibilidad univariado, se propuso realizar un análisis de sensibilidad probabilístico representando mediante distribuciones de probabilidad las dos variables que generaban cambios en las estimaciones del modelo (Tabla 10). Se realizó una simulación de Montecarlo con 10.000 iteraciones.

Tabla 10. Parámetros de las distribuciones de probabilidad

Variable	Distribución de probabilidad	Valor caso base	Parámetros	
			α	β
Probabilidad control de síntomas octreótide	Beta	42,9%	56	24
Probabilidad control de síntomas lanreótide	Beta	26,2%	61	16

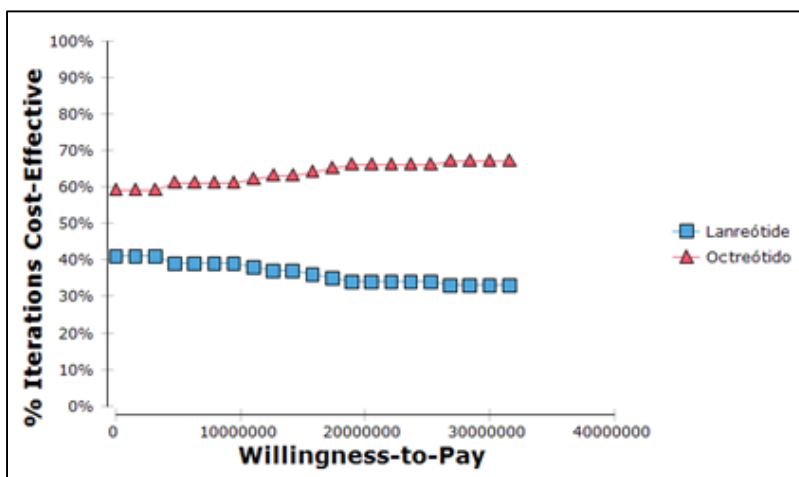
Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico (Figura 4) sugieren que ambas tecnologías presentan una efectividad y un costo esperado similar.

Figura 4. Gráfico de dispersión de RICE de acuerdo al análisis probabilísticos



La curva de aceptabilidad ilustra la probabilidad de que cada alternativa sea costo-efectiva dado diferentes valores de disponibilidad a pagar (Figura 5). En este análisis se encuentra que a mayor disponibilidad a pagar, octreótide tiene mayor probabilidad de ser costo-efectiva. Para un umbral de disponibilidad a pagar cercano a los 15 millones de pesos (un PIB per cápita) el octreótide tiene una probabilidad del 60% de ser costo-efectiva y lanreótide un 40 %.

Figura 5. Curva de aceptabilidad



Análisis de costo-efectivo con seguimiento de IGFI

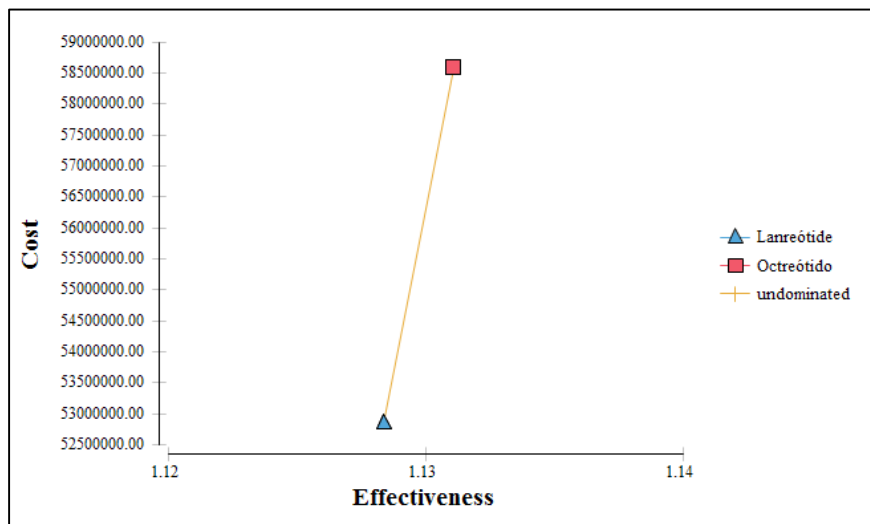
Para complementar el análisis y dada la heterogeneidad de los resultados presentados en los distintos estudios revisados (véase tabla 1), se realizó la estimación de la costo-efectividad solo haciendo seguimiento al control de síntomas con la normalización de IGFI, obteniendo los siguientes resultados.

Tabla 11. Resultados control de niveles de IGFI

Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
Lanreótide	49.118.584		1,05		Dominante
Octreótido	54.452.303	5.333.719	1,05	0,025	

La Tabla 11 y la Figura 6 presentan los resultados del análisis de costo-efectividad en el cual se comparan lanreótide y octreótide con respecto al control de síntomas de IGFI. Se observa que la alternativa menos costosa es lanreótide, pero ambas son similares en cuanto a efectividad. El costo esperado del tratamiento con octreótide para los 18 meses fue de \$54,4 millones y para lanreotide de \$49,1 millones. Para este mismo horizonte temporal, ambas tecnologías generan 1,05 AVAC. Para este análisis la RICE fue de \$212 millones lo cual está por encima del umbral máximo de 3 veces el PIB colombiano, esto valor es explicado por las pequeñas diferencias entre la efectividad de las alternativas.

Figura 6. Plano de costo-efectividad IGFI.



Análisis de sensibilidad para el seguimiento de IGFI

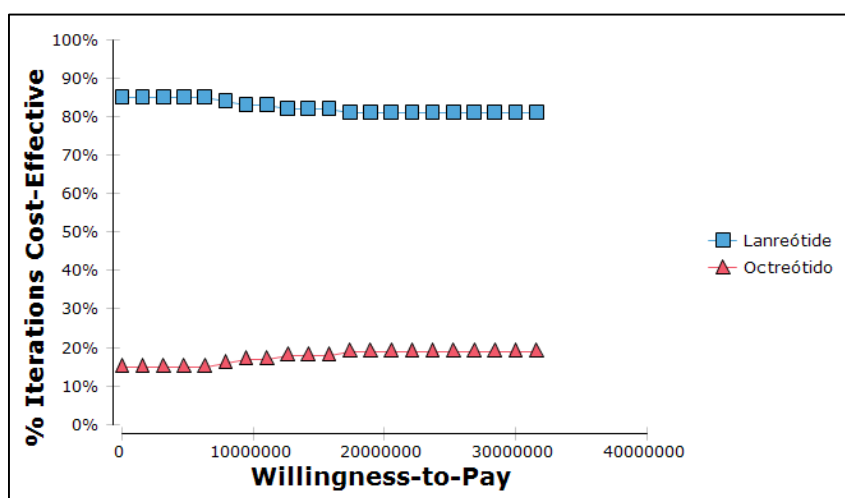
A continuación, se presenta el análisis de sensibilidad univariado de tasas de descuento, en donde se observa que la relación de dominancia del lanreótide no cambia.

Tabla 122. Análisis de sensibilidad de tasas de descuento.

Tasa	Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
0%	Lanreótide	52.848.149		1,13		
	Octreótido	58.586.857	5.738.708	1,13	0.0027	212.784.468,8
3,5%	Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
	Lanreótide	50.556.144		1,08		
	Octreótido	56.045.967	5.489.822	1,08	0,0026	212.784.468,8
7%	Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
	Lanreótide	47.747.882	0	1,02		0
	Octreótido	52.932.760	5.184.877	1,02	0,0024	212.784.468,8

12%	Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
	Lanreótide	44.586.435		0,95		
	Octreótido	49.428.014	4.841.580	0,95	0,0023	212.784.468,8

Figura 7. Curva de aceptabilidad con seguimiento IGF1



Para este análisis la curva de aceptabilidad del análisis de sensibilidad probabilístico señala que con diferentes valores de disponibilidad a pagar lanreótide tiene mayor probabilidad de ser costo-efectivo, alrededor del 90%, en comparación con octreótide.

4. Discusión

La acromegalia es una enfermedad rara y crónica, causada por la sobreproducción de la hormona del crecimiento y provocada en el 98% de los casos por un adenoma somatotrofo hipofisiario (5), en Colombia los registros de prestación disponibles en el SISPRO cuentan entre 170 y 300 casos nuevos al año (1), lo que es coherente con los datos de incidencia en el mundo.

La acromegalia es una condición que incide en forma importante en la calidad de vida de los pacientes, en tanto que no controlar los síntomas conlleva al desarrollo de comorbilidades, las cuales incluyen la artropatía, la hipertensión, la apnea obstructiva del sueño (OSA), la diabetes, cardiopatía, pólipos en el colon, el bocio y dolor de cabeza (17). Los pacientes no candidatos a cirugía tienen como alternativa farmacológica los medicamentos objeto de este estudio: octreótide, lanreótide y cabergolina. De las tecnologías estudiadas ninguna actualmente está cubierto por el POS, lo que hace importante desde la perspectiva del Sistema general de

seguridad social en salud evaluar las alternativas terapéuticas para estos pacientes, adicionalmente octreótide y lanreótide son medicamentos sometidos a regulación de precio, por lo que es interesante considerar a la luz de la evaluación de costo-efectividad si los valores establecidos en la regulación están en coherencia con la efectividad de las tecnologías.

Este estudio se planteó considerando la comparación entre octreótide y lanreótide contra cabergolina, dando continuidad a lo planteado en la evaluación de efectividad y seguridad (1), al consultar los comparadores para esta evaluación con los expertos clínicos (8), ellos advirtieron que si bien este medicamento tiene evidencia para la indicación, no es la práctica más frecuente y tiene usos en un número limitado de pacientes. Lo anterior fue ratificado en el momento de realizar la búsqueda de evidencia y extracción de información para la construcción del modelo, encontrando evidencia para el uso de cabergolina en pacientes con acromegalia mínimamente activa (26) o con moderadas elevaciones de HC e IGFI observados (30), lo que la hace una opción para un porcentaje reducido de pacientes. Los anteriores argumentos permitieron concluir que los pacientes con diagnóstico de acromegalia, no candidatos a cirugía y con niveles altos de HC e IGFI (no control de síntomas) no serían tratados con cabergolina como una opción de primera línea por lo tanto no se realizaron comparaciones entre esta tecnología y lanreótide y octreótide. Sin embargo se consideró importante describir que el tratamiento de cabergolina para un ciclo de 3 meses con una dosis de 1 mg por semana tiene un costo de \$86.290 y un porcentaje de control de síntomas para la población señalada entre 28% y 33% (26) como se describió en la tabla 3.

En cuanto a la comparación entre octreótide y lanreótide, si se analiza a la luz del caso base. la alternativa menos costosa y más efectiva es octreótide. El costo esperado de la estrategia con octreótide para los 18 meses fue de \$54,7 millones y para lanreótide de \$56,1 millones. Para este mismo horizonte temporal, octreótide genera 1,15 años de vida ajustados por calidad en comparación con 1,12 AVAC obtenidos con lanreótide.

El horizonte temporal de la evaluación fue de 18 meses, por tal razón no se realizaron análisis de sensibilidad sobre tasas de descuento. Se realizaron análisis determinísticos univariados que dejaron ver que ante cambios en los valores de la probabilidad de control de síntomas de los medicamentos, habría cambios sobre los resultados obtenidos en el caso base. De esta manera, si la probabilidad de control de síntomas con octreótide se ubica en el límite inferior, octreótide resulta ser no costo-efectiva con un umbral máximo de tres veces el PIB per cápita, lo mismo ocurre si lanreótide se ubica en el máximo del valor de efectividad.

Adicionalmente, con el objetivo de evaluar la incertidumbre conjunta de las variables, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico, en las simulaciones diseñadas, con un umbral de un PIB per cápita (\$15.790.648,53) cerca del 60% de los casos se obtuvo que el octreótide es costo efectiva y 40% lo es lanreótide.

Complementando el análisis de costo-efectividad se realizó un segundo modelo teniendo como control de síntomas solamente la normalización de niveles de IGF1, en este caso los resultados dieron a favor de la estrategia lanreótide, debido a que la efectividad de las alternativas es casi la misma y el costo esperado para este caso es menor para lanreótide.

Los resultados obtenidos en esta evaluación son consistentes con las de otros trabajos similares, como las publicaciones de Valentim y colaboradores (20) y Moore y colaboradores (21), en donde se presentan árboles de decisiones con elementos en común como la población objetivo (pacientes con acromegalia), las rutas de tratamiento, la respuesta que cada tratamiento tiene en los pacientes en términos de niveles de HC y de IGF1 y las opciones terapéuticas ante falla en la respuesta. El primero de estos estudios compara lanreótide contra octreótide, en una ruta de tratamiento similar a la presentada en esta evaluación y obtiene como resultado que octreótide es la estrategia dominante para Brasil, el segundo estudio hace la comparación entre análogos de la somatostatina, cabergolina y bromocriptina, para este análisis se concluye que los análogos de la somatostatina son mejor opción que sus comparadores y describe que el octreótide consigue una mejor efectividad que lanreótide.

Como antecedente relevante de esta evaluación está el informe de Efectividad y seguridad de lanreótide y octreótido en personas con diagnóstico de gigantismo o de acromegalia (1), cuyos resultados fueron orientadores para este análisis, la pregunta inicial del estudio siguió la misma dirección que la presentada por ese estudio, en cuanto a comparadores e indicación, sin embargo en el desarrollo del estudio la pregunta de investigación se alejó de la planteada en la evaluación de efectividad y seguridad en los siguientes aspectos: i) se omitió la bromocriptina como comparador ya que no es una práctica actual, ii) se analizó la cabergolina solo para uso de pacientes específicos y iii) el modelo sólo da respuesta sobre la indicación de la acromegalia debido a la ausencia de evidencia sobre el gigantismo.

El desarrollo de esta evaluación se encontró con tres limitaciones relevantes; la primera fue la ausencia de evidencia que relacionara la condición de gigantismo con las tecnologías de interés. La segunda fue que los estudios de seguimiento de pacientes con acromegalia coincidían en periodos de observación no mayores a dos años, lo que hace imposible llevar a la expectativa de vida los resultados del análisis, debido a la incertidumbre que genera la condición de los pacientes después de los periodos observados. Una limitación final fue que en Colombia no se dispone de estimaciones o estudios que permitan medir la utilidad de los estados de salud para calcular los AVAC, a falta de datos locales se utilizaron ponderaciones basadas en la literatura internacional.

Dados los resultados no es posible concluir que una u otra alternativa entre octreótide o lanreótide domine a su comparador.

Conclusiones

La cabergolina tiene usos específicos sobre una proporción pequeña de pacientes, por lo que se decidió realizar los análisis de costo-efectividad sólo sobre las alternativas octreótide y lanreótide. Se deja en el informe la información sobre efectividad y costos del tratamiento de cabergolina como una información útil para el manejo de aquellos pacientes con mínima actividad de la enfermedad.

Dados los resultados no es posible concluir que una u otra alternativa entre octreótide o lanreótide domine a su comparador. Esto es coherente con la conclusión del estudio efectividad y seguridad (1) en donde se concluye que no existe diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la efectividad de octreótide y lanreótide

Finalmente, las tecnologías octreótide, lanreótide actualmente se encuentran bajo regulación de precios por parte del Ministerio de Salud, con respecto a esto se puede decir que al precio regulado, octreótide es una tecnología costo-efectiva para Colombia evaluando el control de síntomas como la normalización de los niveles de IGFI y HC. En tanto que lanreótide es costo-efectiva si el seguimiento de síntomas solo se concentra en los niveles de IGFI.

Se sugiere dado que no existen diferencias en la efectividad de las tecnologías se llegue a un precio unificado entre ellas.

Debido a la falta de evidencia no fue posible concluir sobre el uso de las tecnologías para la condición de gigantismo.

Referencias bibliográficas

1. Pérez AV, Cañón L, Vanegas E, Rojas W, Lammoglia J, Pautt T. Efectividad y seguridad de lanreótide y octreótide en personas con diagnóstico de gigantismo o de acromegalia. Reporte N° 106. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.
2. Racine MS, Barkan AL. Somatostatin analogs in medical treatment of acromegaly. *Endocrine*. 2003;20(3):271-8. PubMed PMID: 12721507.
3. M.C. ARROYO AMN, S.M. WEBB. Acromegalia Concepto, epidemiología, morbilidad y mortalidad de la acromegalia. La epidemiología de la acromegalia en España. *Endocrinol Nutr*. 2005; 52(Supl 3):2-6.
4. R. Gracia Bouthelie ABB. atología del tallo. Tumores adenohipofisarios. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2010; 1.
5. Tovar H., Rojas W., 2010. Experiencia en acromegalia en el Hospital de San José Reporte de serie de casos 1990-2007. *Acta Med Colomb* Vol. 35 N° 2 ~ 2010
6. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014.

7. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual de Procesos Participativos. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
8. IETS Informe de Participación. Evaluación económica y análisis de impacto presupuestal de octreótide y lanreótide. 2015
9. Home - MICROMEDEX® [Internet]. 2014 [cited 10/11/14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>.
10. AEMPS. Ficha técnica Sandostatin LAR. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios: 2010.
11. MHRA. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Lanreotide Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), www.mhra.gov.uk, info@mhra.gsi.gov.uk: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London, SW8 5NQ, UK. Telephone 020 7084 2000 (weekdays 0900 -1700), 020 7210 3000 (other times), Fax 020 7084 2353, E-mail info@mhra.gsi.gov.uk, Website www.mhra.gov.uk; 2013 [updated 2014-07-07; cited 2014 5/12/14]. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/%20Medicinesinformation/SPCandPILs/index.htm?prodName=SOMATULINE%20AUTOGEL%2060MG%20%20SOLUTION%20FOR%20INJECTION&subsName=LANREOTIDE&pageID=SecondLevel>.
12. Vademecum <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c001.htm>
13. Sandret, L., Maison, P. & Chanson, P. Place of cabergoline in acromegaly : a meta-analysis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 96, 1327-1335 2011.
14. Halse J, Harris AG, Kvistborg A, Kjartansson O, Hanssen E, Smiseth O, et al. A randomized study of SMS 201-995 versus bromocriptine treatment in acromegaly: clinical and biochemical effects. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1990; 70(5):1254-61. PubMed PMID: 2186055.
15. de Herder Ww UPvdLAJHLJLSW. Octreotide, but not bromocriptine, increases circulating insulin-like growth factor binding protein 1 levels in acromegaly. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies.133 (2):195-9.
16. Fleseriu 2011. Clinical efficacy and safety results for doses escalation of somatostatin receptor ligands in patients with acromegaly: a literature review. Pituitary (2011) 14: 184-193.
17. Vieira L, Abucham J, Antônio L, Boguszewski C, Bronstein MD, Czepielewski M, R Jallad, Musolino N, Naves L, Ribeiro-Oliveira A, Vilar L, Faria M, Gadelha M. Recommendations of Neuroendocrinology Department from Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for diagnosis and treatment of acromegaly in Brazil. Arq Bras Endocrinol Metab. 2011;55/2
18. Colao, 2001, Long-Term Effects of Depot Long-Acting Somatostatin Analog Octreotide on Hormone Levels and Tumor Mass in Acromegaly*
19. Melmed, 2010, Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide Autogel therapy: a randomized, placebo-controlled, multicenter study with a 52 week open extension.
20. Valentim J., Passos V., Mataveli F. and Calabró A., Cost-Effectiveness Analysis of Somatostatin Analogues in the Treatment of Acromegaly in Brazil, 2008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19197453>

21. Moore D., Meads C., Roberts L., Song F., The Effectiveness and Cost-effectiveness of Somatostatin Analogues in the Treatment of Acromegaly. 2002. Birmingham: West Midlands Health Technology Assessment Collaboration (WMHTAC). DPHE Report No. 37. 2002.
22. S. Melmed, A. Colao, A. Barkan, M. Molitch, A. B. Grossman, D. Kleinberg, D. Clemmons, P. Chanson, E. Laws, J. Schlechte, M. L. Vance, K. Ho, and A. Giustina. Guidelines for Acromegaly Management: An Update. J Clin Endocrinol Metab, May 2009, 94(5):1509–1517
23. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, Trainer P, Ghigo E, Ho K, Melmed S; Acromegaly Consensus Group. A consensus on criteria for cure of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jul; 95(7):3141-8. doi: 10.1210/jc.2009-2670. Epub 2010 Apr 21.
24. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Galdieron M, Savastano S, Lombardi G. 2007, Beneficial effect of dose escalation of Octreotide-LAR as first-line therapy in patients with acromegaly. Section of Endocrinology, Department of Molecular and Clinical Endocrinology and Oncology, University 'Federico II' of Naples, via S Pansini 5, 80131 Naples, Italy
25. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Cappabianca P, Cirillo S, Boerlin V, Lancranjan I, Lombardi V. 2001. Long-Term Effects of Depot Long-Acting Somatostatin Analog Octreotide on Hormone Levels and Tumor Mass in Acromegaly*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism Printed in U.S.A. by The Endocrine Society.
26. Kauski L., Vierira L., Gadelha M., 2014. Cabergoline treatment in acromegaly: cons. Endocrine 46: 220-225.
27. A. Giustina, Ambrosio, P. Beck Peccoz, F. Bogazzi, S. Cannavo', L. De Marinis, E. De Menis, S. Grottoli, and R. Pivonello., 2014. Use of Pegvisomant in acromegaly. An Italian Society of Endocrinology guideline. J Endocrinol Invest. 2014; 37(10): 1017–1030.
28. Abd Moain Abu Dabrh, Noor Asi, Wigdan H Farah, Khaled Mohammed, Zhen Wang, Magdoleen H Farah, Larry J Prokop, Laurence Katznelson, Mohammad Hassan Murad 2015 Radiotherapy Vs. Radiosurgery in treatment patients with acromegaly: systematic review data and meta-analysis. Endocr Pract 2015 Aug;21(8):943-56
29. Chanson P., Borson-Chazott F., Kuhn J., Blumberg J., Maissonobe P., Delemer B. 2008. Control of IGF-I levels with titrated dosing of lanreotide autogel over 48 weeks in patients with acromegaly. Clinical Endocrinology 69, 299 – 305.
30. Marazuela M, Ramos-Leví A, Sampedro-Núñez M, Bernabeu I. Marazuela 2014. Cabergoline treatment in acromegaly: pros. Endocrine. 2014 Jun;46(2):215-9
31. Badia X., Webb S, Prieto L and Lara N. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). Health and Quality of Life Outcomes 2004, 2:13
32. Tiemensma J. Kaptein A, Pereira A, Smit J, Romijn J, and Biermasz N. Affected Illness Perceptions and the Association with Impaired Quality of Life in Patients with Long-Term Remission of Acromegaly. J Clin Endocrinol Metab, November 2011, 96(11):3550–3558.
33. 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.

Anexos

Anexo 1. Información de las tecnologías

Nombre	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos
Octreótide	No para forma farmacéutica, concentración en empaques en condición de salud estudiada	Si	Si	La dosis inicial recomendada es 20 mg administrada de forma intramuscular (IM) cada 4 semanas durante 3 meses. Después de los 3 meses iniciales, continuar 20 mg IM cada 4 semanas si la hormona del crecimiento (GH) es menor que o igual a 2,5 nanogramos/ml (ng/ml), la somatomedina C (IGFI) es normal, y los síntomas clínicos mejoran; 30 mg IM cada 4 semanas si GH es mayor que 2,5 ng/ml, IGFI es elevado, y/o los síntomas clínicos no están controlados; disminuir a 10 mg IM cada 4 semanas si GH es menor o igual a 1 ng/ml, el IGFI es normal, y los síntomas clínicos están controlados. En pacientes cuyo GH, IGFI, y los síntomas no están controlados adecuadamente con 30 mg, aumentar la dosis a 40 mg IM cada 4 semanas. No están recomendadas dosis superiores a 40 mg.	Se deben realizar los siguientes paraclínicos de seguimiento: monitorización de los niveles de hormona de crecimiento a intervalos entre 1 a 4 horas, durante 8 a 12 horas posterior a la aplicación del medicamento; también se puede monitorizar los niveles de somatomedina C (IGFI) dos semanas después de iniciar el tratamiento o al modificar las dosis. Así mismo se deben realizar pruebas periódicas de la función tiroidea, glucosa en sangre y electrocardiograma. (micromedex)	Comunes Gastrointestinales: disconfort abdominal 34 -61%, dolor abdominal 25 a 28,7%, diarrea 34-61%, flatulencias hasta 25,7%, náusea 10,3 a 61%. Músculoesquelético: dolor de espalda 1 a 26,9%. Neurológico: mareo 5 a 20%, dolor de cabeza 6 a 30%. Otros: fatiga 1 a 11,5%. Serios: Cardiovascular: bradiarritmia 19 a 25%, disritmia, falla cardíaca menos del 1%, cambios en EKG. Metabólicas o endocrinas: hiperglicemia 15 a 16%, hipoglicemia 1,5 a 4%, hipotiroidismo 2 a 12%. Gastrointestinal : Colangitis ascendente

Lanreótide	No	Si	Si	<p>Se recomienda una dosis de 60 mg cada 28 días; en pacientes tratados anteriormente con lanreotide la dosis recomendada es 30 mg cada 14 días de la forma farmacéutica LAR. Si es necesario se puede aumentar a 30 mg cada 7 a 10 días; los pacientes que ya han recibido la forma intramuscular, pueden recibir una sola dosis de la preparación subcutánea una vez cada 28 días. En los pacientes con buena respuesta al tratamiento se puede reducir gradualmente hasta dosis de mantenimiento de 120 mg subcutáneo a intervalos de hasta 56 días. En los que no están controlados adecuadamente, se puede utilizar una dosis máxima de 120 mg. cada 28 días. Las dosis se ajustan de acuerdo a los síntomas y las concentraciones de la hormona de crecimiento y de IGF1</p>	<p>Debe ser prescrito y su seguimiento se debe realizar por un médico especialista y en una institución habilitada para tal fin. Se deben realizar controles periódicos para realizar el control de síntomas y hacer los posibles ajustes de dosis. Debe hacerse prueba de la hormona de crecimiento (HC) y del factor de crecimiento de la insulina (IGFI) de la siguiente forma: 3 meses después del inicio, de forma periódica durante el tratamiento y seis semanas después de hacer cualquier ajuste de dosis. Igualmente se debe hacer al inicio del tratamiento y de forma periódica controles de glucosa en sangre, pruebas de la función tiroidea, y seguimiento a la reducción de la motilidad de la vesícula biliar o de formación de cálculos biliares.</p>	<p>COMUNES: Dermatológicos: Reacción en sitio de aplicación: 9% - 15% (Incluye la extravasación en sitio de infusión s, molestias, granuloma, hematoma, hemorragia, induración, masa, nódulo, dolor, prurito, sarpullido e inflamación) Gastrointestinales: Dolor abdominal: 19 -34%; Colelitiasis: 12% - 14%; Estreñimiento: 8%; Diarrea: 37%; Flatulencia: 7%; Heces sueltas: 6%; Náusea: 11% Musculoesqueléticos: Artralgia: 7%; Dolor musculoesquelético: 19% Neurológicos: Mareo: 9%; Dolor de cabeza: 7% - 16% Psiquiátricos: Depresión: 7% Respiratorios: Disnea: 6%</p> <p>SERIOS: Cardiovasculares: Bradiarritmia: 1% - 2,8%; Disminución de la frecuencia cardíaca: 23%; Hipertensión: 5% - 14%; Bradicardia sinusal: 3,1% Endocrinos / Efectos metabólicos: Diabetes mellitus; Hiperglucemia: 14%; Hipoglucemia; Hipotiroidismo: < 1%; Pérdida de peso: 8% Gastrointestinales: Pancreatitis: < 1% (Reporte de caso), se ha reportado pancreatitis durante el uso postcomercialización; Vómitos: 7% - 19% Hematológicos: Anemia: 3% Inmunológicos: Anafilaxia, angioedema, y otras reacciones alérgicas han sido reportados en la vigilancia posterior a la comercialización; Desarrollo de</p>
------------	----	----	----	--	---	---



						anticuerpos: 3,7% - 10,5%; Reacción de hipersensibilidad
--	--	--	--	--	--	--

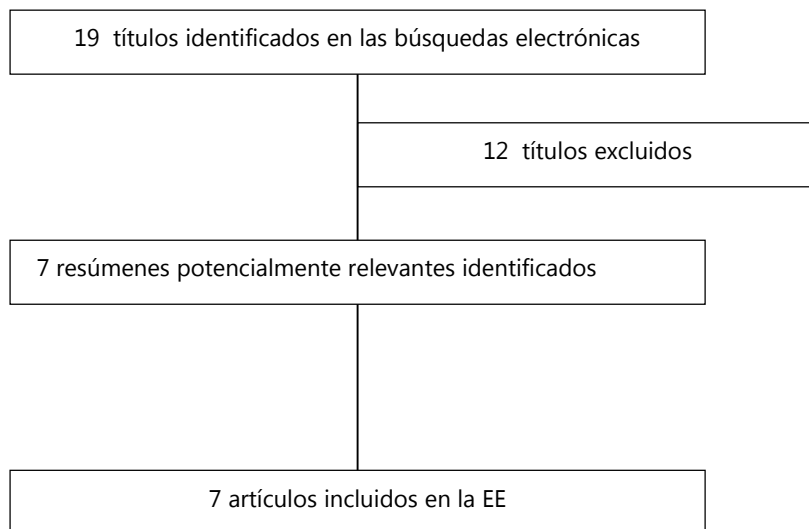
Nombre	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos
Cabergolina	No	Indicación fuera de etiqueta	No	La dosis reportada en algunos estudios fue de 0.3 a 7 mg/sem con una dosis máxima promedio de 2.6 mg/sem (http://www.endocrinologia.org.mx/smne/medicos/articulo_semana/1025.php)	Debe ser formulado por especialista. Requiere seguimiento farmacoterapéutico. Debe hacerse seguimiento a: Velocidad de sedimentación granular (VSG), al inicio y de forma periódica durante el tratamiento. Ecocardiograma al inicio y cada 6 a 12 meses después del inicio de la terapia, para evaluar la presencia de enfermedad valvular. Radiografía de tórax al inicio y en pacientes con riesgo de valvulopatía o fibrosis cardíaca realizar radiografía de tórax y tomografía. Hacer seguimiento a signos y síntomas de enfermedad de pleura-pulmón, insuficiencia renal, uretral u obstrucción abdominal vascular como indicativo de progresión de fibrosis.	Comunes: Gastrointestinales: estreñimiento 7-10%, Náusea 27-29%. Neurológico: Mareo 9-17% , Dolor de cabeza 9-30%. Otros. Fatiga: 5-10%. Serios: Cardiovasculares, Falla cardíaca congestiva, Enfermedades del pericardio, daño de las válvulas cardíacas. Gastrointestinal: fibrosis retroperitoneal. Respiratorios: fibrosis pleural, derrame pleural, fibrosis pulmonar.

Anexo 2. Búsqueda de literatura económica

Bases de datos utilizadas en la búsqueda: Se realizó una búsqueda en CRD con la siguiente estrategia:

1	(MeSH DESCRIPTOR acromegaly EXPLODE ALL TREES)
2	(acromegaly)
3	(MeSH DESCRIPTOR gigantism EXPLODE ALL TREES)
4	(gigantism)
5	(somatotropin NEAR2 hypersecretion NEAR2 syndrome*)
6	(inappropriate NEAR2 GH NEAR2 secretion NEAR2 syndrome*)
7	(inappropriate NEAR2 growth hormone NEAR2 secretion NEAR2 syndrome*)
8	(pituitary NEAR2 gigantism)
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	(somatotropin)
11	(Lanreotid*)
12	(MeSH DESCRIPTOR octreotide EXPLODE ALL TREES)
13	(Octreotide)
14	(MeSH DESCRIPTOR bromocriptine EXPLODE ALL TREES)
15	(Bromocriptin*)
16	(Cabergolin*)
17	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16
18	#9 AND #17
19	(9) AND (17):TI IN NHSEED, HTA

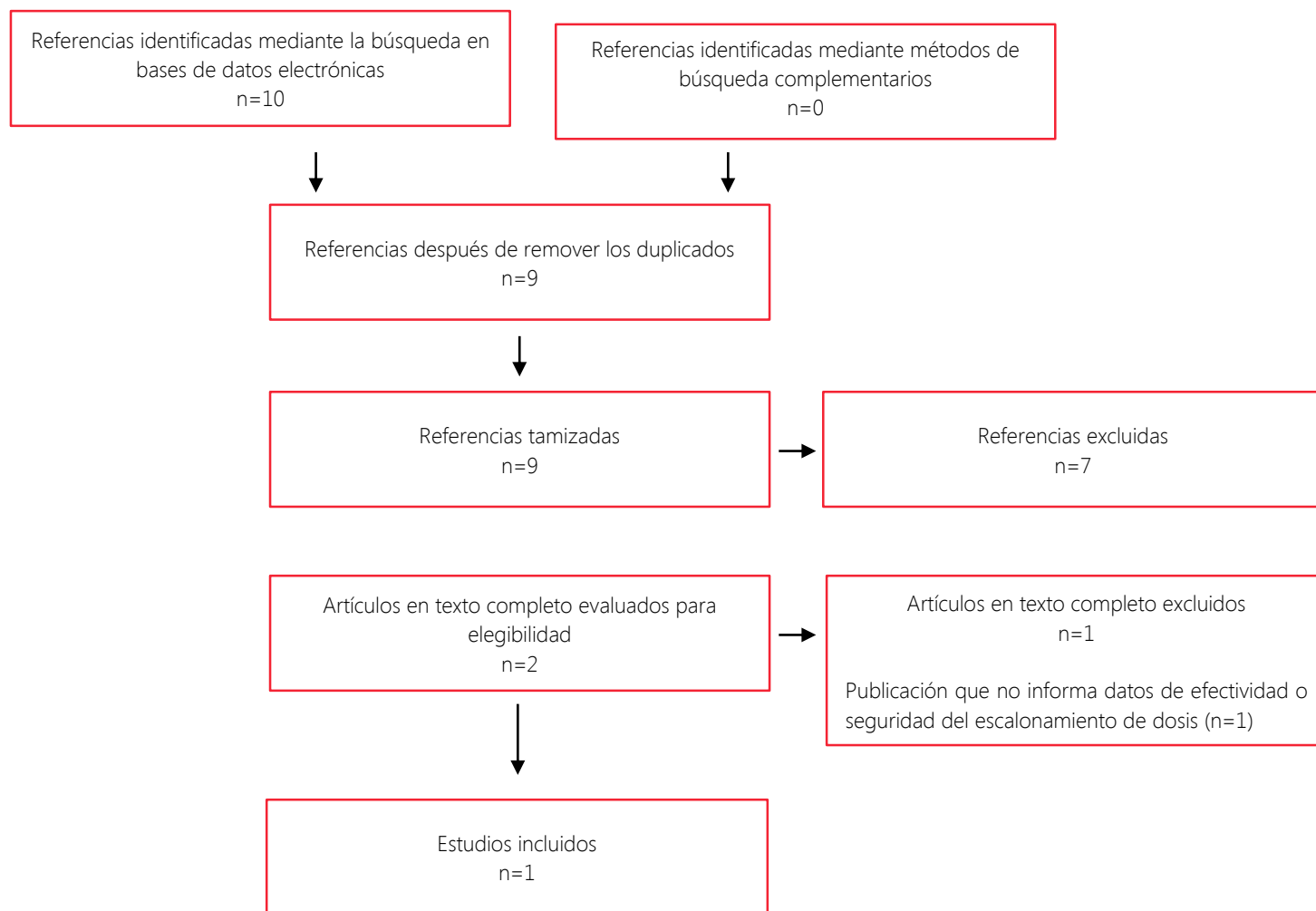
Adicionalmente, fue llevada a cabo una búsqueda libre en Google. En suma, las búsquedas arrojaron los siguientes resultados:



Anexo 3. Resumen de los estudios seleccionados

Autor/año	Título	Tipo de modelo	Conclusiones
Marty R, Roze S, Kurth H. 2012	Decision-tree model for health economic comparison of two long-acting somatostatin receptor ligand devices in France, Germany, and the UK	Árbol de decisión	El aumento de uso del dispositivo para la inyección Somatuline (Lanreotide) de SRL podría dar lugar a un ahorro sustancial para los proveedores de atención de la salud en toda Europa. [uso en casa]. Compara presentaciones de la tecnología
Valentim J, Passos V, Mataveli F, Calabró A. 2008	Cost-effectiveness analysis of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly in Brazil	Árbol de decisión	Octréotide domina a lanreotide en Brasil
Moore D, Meads C, Roberts L, Song F. 2002	The effectiveness and cost-effectiveness of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly. UK	Árbol de decisión	Estos dos estudios son el mismo, salvo una actualización de información. La relación de dominación que encuentran es la siguiente:
Moore D, Meads C, Roberts L, Song F. 2001	The effectiveness and cost-effectiveness of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly. UK	Árbol de decisión	Octréotide > lanreotide > cabergoline > bromocriptine
Biermasz NR, Roelfsema F, Pereira AM, Romijn JA. 2009	Cost-effectiveness of lanreotide Autogel in treatment algorithms of acromegaly. Holanda	Árbol de decisión	Octréotide domina a Lanreotide
Rafael Alfonso-Cristancho, Santiago Herran Diazgranados, Kariluz Maestre for the Treatment of Martinez, Oscar David Diaz-Sotelo 2012	Cost-Effectiveness of Somatostatin Analogues for the Treatment of Acromegaly in Colombia	Árbol de decisión	Octréotide \$53 millones, lanreotide \$83 millones. Control de síntomas Octréotide 65% lanreotide 59,5%. Octréotide más costo efectiva
Duan L1, Huang M2, Yan H3, Zhang Y4, Gu F5. 2015	Cost-effectiveness analysis of two therapeutic schemes in the treatment of acromegaly: a retrospective study of 168 cases. China	Árbol de decisión	En los pacientes con acromegalia con macroadenoma, el análisis de costo-efectividad reveló resultados más satisfactorios en el tratamiento preoperatorio, en comparación con la cirugía primaria.

Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia - Búsqueda de revisiones sistemáticas.



Bitácoras de búsqueda en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica No.1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE (incluyendo los repositorios <i>In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily Update</i> y OLDMEDLINE)
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	13/12/2015
Rango de fecha de búsqueda	2009-2015
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones (máxima sensibilidad)
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Acromegaly/ (7711) 2 acromegal\$.tw. (7806) 3 akromegalia.tw. (0) 4 megalakria.tw. (0) 5 or/1-4 (9637) 6 escalation.tw. (12703) 7 5 and 6 (9) 8 limit 7 to ("reviews (maximizes sensitivity)" and last 5 years) (2)
Referencias identificadas	2

Reporte de búsqueda electrónica No.2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	13/12/2015
Rango de fecha de búsqueda	2009-2015
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones (máxima sensibilidad)
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp acromegaly/ (11167) 2 acromegal\$.tw. (9325) 3 akromegalia.tw. (0) 4 megalakria.tw. (0) 5 or/1-4 (12403) 6 exp drug dose escalation/ (17388) 7 escalation.tw. (23489) 8 or/6-7 (37911) 9 5 and 8 (38) 10 limit 9 to ("reviews (maximizes sensitivity)" and last 5 years) (8)
Referencias identificadas	8

Anexo 5. Criterios de búsqueda para valores de utilidad

Reporte de búsqueda electrónica valores de utilidad	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE, incluyendo los repositorios MEDLINE(R), MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, MEDLINE(R) Daily Update y OLDMEDLINE(R)
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	18/08/2015
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Acromegaly/ (7620) 2 (acromegaly).tw. (6766) 3 (somatotropin adj5 hypersecretion adj5 syndrome\$.tw. (0) 4 exp Gigantism/ (1213) 5 gigantism.tw. (1065) 6 (pituitary adj5 gigantism).tw. (95) 7 or/1-6 (10543) 8 EuroQol-5D.tw. (666) 9 eq 5d.tw. (3683) 10 eq-5d.tw. (3683) 11 eq5d.tw. (241) 12 or/8-11 (4253) 13 7 and 12 (5)
Referencias identificadas	5



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](#)