



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Análisis de impacto presupuestal de
lenalidomida más terapia de soporte
comparada con terapia de soporte sin
lenalidomida para el tratamiento de
pacientes con síndrome mielodisplásico y
deleción 5q en Colombia**

Reporte N° 176

Mayo de 2016

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

Autores

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

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

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

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

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

Agradecimientos

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

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

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

Medina, Mónica. Directora Ejecutiva, Fundación OPNICER Colombia.

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

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Vera L, Cortés A, López N, Estrada I, Serrano S. Análisis de impacto presupuestal de lenalidomida más terapia de soporte comparada con terapia de soporte sin lenalidomida para el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico y delección 5q en Colombia. Bogotá D.C. Universidad

Industrial de Santander, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2015.

Correspondencia

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

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2015.

Tabla de contenido

| | |
|---|----|
| Introducción | 8 |
| 1. Tecnologías evaluadas | 10 |
| 1.1. Tratamiento actual | 10 |
| 1.2. Tecnología evaluada | 14 |
| 2. Insumos y métodos | 18 |
| 2.1. Perspectiva | 18 |
| 2.2. Horizonte temporal | 18 |
| 2.3. Población total | 18 |
| 2.4. Población objeto de análisis | 18 |
| 2.5. Tratamientos | 23 |
| 2.6. Métodos de costeo y costos | 25 |
| 3. Modelo | 27 |
| 3.1. Datos del modelo | 27 |
| 3.2. Escenarios | 27 |
| 4. Resultados | 28 |
| 4.1. Impacto total e incremental | 28 |
| 4.2. Impacto por escenarios | 28 |
| 4.3. Análisis de sensibilidad | 29 |
| Referencias bibliográficas | 30 |

Lista de abreviaturas y siglas

| | |
|--------|---|
| ACE | Análisis de costo-efectividad |
| AIP | Análisis de impacto presupuestal |
| BDUA | Base de Datos Única de Afiliados |
| CNPMDM | Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos |
| CUPS | Compilación de la Clasificación Única de Procedimientos en Salud |
| Del 5q | Deleción 5q |
| IETS | Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud |
| IPC | Índice de Precios al Consumidor |
| IT | Independencia transfusional |
| LMA | Leucemia mieloide aguda |
| POS | Plan Obligatorio de Salud |
| RC | Respuesta citogenética |
| SGSSS | Sistema General de Seguridad Social en Salud |
| SISMED | Sistema de Información de Precios de Medicamentos |
| SISPRO | Sistema Integral de Información de la Protección Social |
| SMD | Síndrome mielodisplásico |

Resumen

| | |
|-----------------------|--|
| Tecnologías evaluadas | Análisis de impacto presupuestal de lenalidomida (10 mg/día) más terapia de soporte comparada con terapia de soporte sin lenalidomida para el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico y delección 5q. |
| Población | Pacientes adultos con SMD y Del 5q en Colombia. |
| Perspectiva | La perspectiva de análisis es la del tercer pagador, que en el caso colombiano corresponde al Sistema General de Seguridad Social en Salud. |
| 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 | Se consideran eventos generadores de costos todos los recursos directos (medicamentos y procedimientos) asociados al uso de las tecnologías evaluadas. |
| Fuente de costos | SISMED 2015, Manual de Tarifas ISS 2001 + 30%, Circular No. 02 de 2015 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos, 4 laboratorios clínicos y 2 hemocentros del país. |
| Escenarios | Se realizó un análisis por escenarios que contempló que la tasa de inserción de la nueva tecnología sea del 100% y uno donde se introduce de forma progresiva la nueva tecnología. |
| Resultados | En el escenario 1 donde la incorporación de la nueva tecnología es progresiva, el impacto presupuestal es de \$7.002.403.319,77 para el primer año. En el segundo escenario donde la inserción de la nueva tecnología es del 100% en el año 1, el impacto presupuestal es de \$8.634.282.761,73. |

Introducción

El Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud (POS), y como resultado de un proceso de priorización, seleccionó un conjunto de tecnologías con el fin de realizar la evaluación de su efectividad y seguridad, costo-efectividad e impacto presupuestal en indicaciones específicas, dentro de las que se encuentra la lenalidomida para el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) y delección 5q (Del 5q).

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

Los SMD son una de las neoplasias más comunes en personas de edad avanzada a nivel mundial. La edad promedio de diagnóstico es entre 65 y 70 años, aunque el 25% de los casos se presentan en personas mayores de 80 años (3), de modo que la edad constituye uno de los principales factores de riesgo. Otros factores de riesgo se asocian con la exposición a medicamentos antineoplásicos, radiaciones ionizantes y exposición ocupacional a los derivados del benceno (4). Así mismo, se ha establecido que el hábito de fumar aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad. Presenta una incidencia ligeramente mayor en el sexo masculino con una relación de hasta 2:1 en algunas revisiones.

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

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

En pacientes con SMD y Del 5q, la lenalidomida es una intervención terapéutica efectiva que ha demostrado su beneficio clínico, principalmente en parámetros específicos de respuesta (independencia transfusional – IT y respuesta citogenética – RC) (6, 7). De igual forma, la evidencia clínica ha demostrado que la lenalidomida tiene una mayor efectividad en dosis de 10 mg/día y ciclos de 28 días, los días 1 a 21 (7). No obstante, la dosis deberá ser ajustada por el especialista de acuerdo a los análisis de laboratorio y, en casos severos (grado 3 o 4) de trombocitopenia (plaquetas < 25.000/mm³), neutropenia (neutrófilos < 500 /mm³) o rash, puede ser necesario interrumpir el tratamiento (6, 7).

En general, los beneficios del uso de lenalidomida se relacionan con su capacidad para reducir la dependencia de transfusión del paciente (todo lo cual puede mejorar su calidad de vida relacionada con la salud). No obstante, la evidencia clínica disponible no es concluyente acerca de su capacidad para prolongar el tiempo de progresión de SMD a LMA (6, 7).

De acuerdo con las consideraciones anteriores, el objetivo de este análisis de impacto presupuestal (AIP) es estimar el esfuerzo financiero necesario para la adopción de lenalidomida (10 mg/día) más terapia de soporte en el tratamiento de pacientes con SMD y Del 5q en Colombia. Los resultados de este AIP serán empleados como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud (POS), en el marco de su actualización integral para el año 2016. En el desarrollo del presente informe se realizó un proceso participativo, de conformidad con lo estipulado en el Manual Metodológico de participación y deliberación (8), y se siguieron las recomendaciones técnicas del Manual Metodológico para la elaboración de análisis de impacto presupuestal (9).

1. Tecnologías evaluadas

1.1. Tratamiento actual

El tratamiento actual de pacientes con SMD y Del 5q en Colombia se realiza con terapia de soporte sin lenalidomida. Esta opción de tratamiento se basa en la transfusión de glóbulos rojos y plaquetas, ambos procedimientos incluidos en el POS. Un paciente tipo requiere un promedio de 1,89 transfusiones de glóbulos rojos y 0,02 transfusiones de plaquetas durante cada ciclo de 28 días.

En una transfusión de glóbulos rojos se transfunden en promedio 4,57 unidades, mientras que en una transfusión de plaquetas se transfunden en promedio 0,06 unidades. No obstante, el elevado volumen de sangre transfundida lleva rápidamente a una sobrecarga férrica que puede generar serias complicaciones cardíacas, hepáticas y diabéticas. Por esta razón, los expertos inician terapia de quelación de hierro con 2 comprimidos dispersables diarios de deferasirox (EXJADE® 500 mg) durante cada día del ciclo, paralelamente con la terapia transfusional. El deferasirox no se encuentra incluido en el POS. Así mismo, para monitorear la efectividad de la terapia de quelación es necesario medir en cada ciclo el nivel de ferritina sérica, prueba que se encuentra dentro del POS.

Con la terapia de soporte sin lenalidomida el 14,9% de los pacientes sufren episodios severos de neutropenia (7). A estos pacientes se les administran en cada ciclo 2 inyecciones subcutáneas de 30 μ g/0,5 ml de filgrastim (NEUPOGEN®), un factor estimulante de colonias de granulocitos. El filgrastim se encuentra por fuera del POS. De igual modo, en cada ciclo de tratamiento con terapia de soporte sin lenalidomida se recomienda el uso de 2 inyecciones de 30 μ g/0,5 ml de agentes estimulantes de la eritropoyesis (MIRCERA® 100 mcg/0,3 ml). Sin embargo, la evidencia clínica ha demostrado que estos agentes solo están indicados para el 28% de los pacientes con SMD y Del 5q. La función principal de este medicamento, excluido del POS, es activar el proceso de producción de eritrocitos, de modo que coadyuva a aumentar gradualmente el nivel de hemoglobina sérica y, en consecuencia, contribuye a reducir las necesidades transfusionales.

Como parte del monitoreo general de SMD y Del 5q es necesario realizar un hemograma tipo IV, una cuantificación de los niveles de eritropoyetina (EPO) en suero, un panel metabólico completo y dos consultas por medicina especializada durante cada ciclo de 28 días. Todos estos procedimientos se encuentran incluidos en el plan de beneficios del POS.

| CUM | Principio Activo | Nombre Comercial | ATC | Forma farmacéutica | Presentación comercial | Indicación | Consideraciones especiales, especificaciones de cobertura en el plan de beneficios |
|----------|------------------|-------------------------|---------|---|---|---|---|
| 19964305 | Deferasirox | EXJADE® 500 mg. | V03AC03 | Comprimidos dispersables | Caja por 28 comprimidos en blister aluminio/aluminio película PA/ALU/PVC | Tratamiento de la sobrecarga de hierro crónica debida a transfusiones sanguíneas frecuentes (≥ 7 ml/kg/mes de glóbulos rojos sedimentados) en pacientes mayores a 6 años de edad. | Contraindicado para pacientes con hipersensibilidad a deferiasirox o a cualquiera de los componentes del medicamento, personas con enfermedad renal. Medicamento no POS. |
| 19906434 | Filgrastim | NEUPOGEN® 30 MU/0,5 ml. | L03AA02 | Solución inyectable en jeringa precargada | Caja por 1 jeringa de vidrio tipo I tapón interno de caucho butila prellenada con 0,5 ml de solución inyectable | Reduce la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica convencional. Ayuda a la movilización de las células progenitoras de sangre periférica. Aumenta el recuento de neutrófilos y reduce la incidencia y duración de los acontecimientos relacionados con infecciones. | Contraindicado para pacientes con hipersensibilidad al filgrastim o a cualquiera de sus excipientes. No administrar a pacientes con neutropenia congénita grave (Síndrome de Kostmann) con citogenética anormal. Medicamento no POS. |

| | | | | | | | |
|----------|---------------------------------------|-----------------------------|---------|---|--|---|--|
| 19988117 | Metoxi-polietilenglicol epoetina beta | MIRCERA® 100 mcg/0,3 ml. | B03XA03 | Solución inyectable en jeringa precargada | Caja por 1 jeringa prellenada de vidrio tipo I de 1 ml conteniendo 0,3 ml de solución inyectable | Indicado como activador continuo del receptor de la eritropoyetina. También es utilizado en el tratamiento de anemia sintomática asociada a enfermedad renal crónica. | Contraindicado para pacientes con hipersensibilidad a metoxi-polietilenglicol epoetina beta o a cualquier otro componente del medicamento. No recomendable en personas que sufren de presión arterial alta y en pacientes con cáncer en estado avanzado. |
|----------|---------------------------------------|-----------------------------|---------|---|--|---|--|

| Nombre del procedimiento | Código CUPS | Componentes | Consideraciones especiales |
|---|-------------|--|--|
| Transfusión de glóbulos rojos | 912002 | Pruebas de inmunohematología – Procesamiento de sangre y derivados – Aplicación de la unidad de glóbulos rojos | La realización de transfusiones frecuentes causa sobrecarga de hierro en diferentes órganos del cuerpo (corazón, hígado, páncreas, glándulas endócrinas, entre otros). |
| Transfusión de plaquetas | 912003 | Pruebas de inmunohematología – Procesamiento de sangre y derivados – Aplicación de la unidad de plaquetas | Los efectos secundarios son poco frecuentes y pueden incluir sarpullidos, temblores o fiebre. Las transfusiones frecuentes pueden ocasionar que el paciente se vuelva refractario a plaquetas de donantes al azar. |
| Cuantificación de los niveles de ferritina sérica | 903016 | Ferritina en suero | – |
| Conteo sanguíneo completo (hemograma tipo IV) | 902210 | Hemoglobina – Hematocrito – Recuento de eritrocitos – Índices | – |

| | | | |
|--|--|---|---|
| | | eritrocitarios (volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, concentración de la hemoglobina corpuscular media) – Ancho de distribución de los eritrocitos – Recuento total de leucocitos – Recuento diferencial de leucocitos – Recuento de plaquetas – Morfología de sangre periférica por métodos electrónicos y manuales | |
| Cuantificación de los niveles de eritropoyetina (EPO) en suero | 902106 | Eritropoyetina | – |
| Panel metabólico completo | 903841 – 903810 – 903803 – 903863 – 903864 – 903859 – 893801 – 903813 – 903856 – 903824 – 903833 – 903866 – 903867 – 90380 | Glucosa – Calcio – Albúmina – Proteína total – Sodio – Potasio – Dióxido de carbono – Cloruro (electrolitos) – Nitrógeno ureico en sangre (NUS) – Creatinina – Fosfatasa alcalina – Alanino amino transferasa – Aspartato amino transferasa – Bilirrubina | – |
| Consulta de control o seguimiento por medicina especializada | 890302 | Consulta médica | – |

1.2. Tecnología evaluada

El plan de tratamiento con lenalidomida (REVLIMID® 10 mg/día) implica que a los pacientes con SMD y Del 5q se les debe administrar 1 cápsula diaria los días 1-21 durante cada ciclo de 28 días. La acción farmacológica de la lenalidomida contribuye significativamente a alcanzar IT, sin embargo, este medicamento no se encuentra incluido dentro del POS. Debido a que el uso de lenalidomida incrementa significativamente la frecuencia de eventos adversos, los expertos clínicos recomiendan administrar 2 inyecciones subcutáneas de filgrastim (NEUPOGEN® 30 mu/0,5 ml) a los pacientes que sufren episodios severos de neutropenia (75,4% del total de pacientes tratados durante cada ciclo). El filgrastim es un medicamento no POS.

Igual que con la terapia de soporte sin lenalidomida, en el tratamiento con lenalidomida más terapia de soporte es crucial monitorear el estado general de salud del paciente con SMD y Del 5q. Por tal motivo, durante cada ciclo se debe realizar un conteo sanguíneo completo (hemograma tipo IV), una cuantificación de los niveles de EPO en suero, un panel metabólico completo y dos consultas por medicina especializada. Cabe señalar que todos estos procedimientos se encuentran incluidos en el POS.

| CUM | Principio Activo | Nombre Comercial | ATC | Forma farmacéutica | Presentación comercial | Indicación | Consideraciones especiales, especificaciones de cobertura en el plan de beneficios |
|----------|------------------|----------------------------|---------|---|---|---|---|
| 19999700 | Lenalidomida | REVLIMID® 10 mg. | L04AX04 | Cápsulas duras | Caja por 21 cápsulas en blister PVC/PCTFE con folia de aluminio | Tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a SMD de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de Del 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas. | Contraindicado para pacientes con hipersensibilidad a lenalidomida, mujeres en embarazo, mujeres con capacidad de gestación, a menos que se siganm todas las medidas necesarias para evitarlo. Medicamento no POS. |
| 19906434 | Filgrastim | NEUPOGEN® 30 MU/0,5 ml. | L03AA02 | Solución inyectable en jeringas precargadas | Caja por 1 jeringa de vidrio tipo I tapón interno de caucho butila prellenada con 0,5 ml de solución inyectable | Reduce la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica convencional. Ayuda a la movilización de las células progenitoras de sangre periférica. Aumenta el recuento de neutrófilos y reduce la incidencia y duración de | Contraindicado para pacientes con hipersensibilidad al filgrastim o a cualquiera de sus excipientes. No administrar a pacientes con neutropenia congénita grave (Síndrome de Kostmann) con citogenética anormal. Medicamento no POS. |

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|---|--|
| | | | | | | los acontecimientos relacionados con infecciones. | |
|--|--|--|--|--|--|---|--|

| Nombre del procedimiento | Código CUPS | Componentes | Consideraciones especiales* |
|--|--|---|-----------------------------|
| Conteo sanguíneo completo (hemograma tipo IV) | 902210 | Hemoglobina – Hematocrito – Recuento de eritrocitos – Índices eritrocitarios (volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, concentración de la hemoglobina corpuscular media) – Ancho de distribución de los eritrocitos – Recuento total de leucocitos – Recuento diferencial de leucocitos – Recuento de plaquetas – Morfología de sangre periférica por métodos electrónicos y manuales | – |
| Cuantificación de los niveles de eritropoyetina (EPO) en suero | 902106 | Eritropoyetina | – |
| Panel metabólico completo | 903841 – 903810 – 903803 – 903863 – 903864 – 903859 – 893801 – 903813 – 903856 – 903824 – 903833 – 903866 – 903867 – 90380 | Glucosa – Calcio – Albúmina – Proteína total – Sodio – Potasio – Dióxido de carbono – Cloruro (electrolitos) – Nitrógeno ureico en sangre (NUS) – Creatinina – Fosfatasa alcalina – Alanino amino | – |



| | | | |
|--|--------|--|---|
| | | transferasa – Aspartato amino transferasa – Bilirrubina | |
| Consulta de control o seguimiento por medicina especializada | 890302 | Consulta médica | – |

2. Insumos y métodos

2.1. Perspectiva

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

2.2. 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.

2.3. Población total

Dado que este AIP tiene como objetivo apoyar el proceso de toma de decisiones, y en consonancia con la adoptada perspectiva del SGSSS, la población total corresponda al total de la población Colombiana. Asumiendo que el SGSSS tiene cobertura universal, se consultaron los registros consolidados de la población afiliada en la Base de Datos Única de Afiliados (BDUA).

2.4. Población objeto de análisis

Como población de análisis se tienen en cuenta todos los pacientes adultos con SMD y Del 5q diagnosticados en Colombia. No se toman en consideración los menores de 18 años por dos razones: primero, porque los casos diagnosticados en menores de edad son infrecuentes; y segundo, porque la efectividad y seguridad del medicamento no han sido establecidas para pacientes pertenecientes a este grupo poblacional (10-12)

- Población con la condición de salud (etapa 2)

- Hallazgos en Guías

Con el objetivo de documentar el número de casos diagnosticados de SMD y Del 5q se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica en las fuentes listadas a continuación. La fecha de búsqueda fue octubre de 2015.

- National Guideline Clearinghouse (NGC): 1 guía.

- Guidelines International Network (GIN): 1 guía.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): 0 guías.
- New Zealand Guidelines Group (NZGG): 0 guías.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): 0 guías.
- Ministerio de Salud y Protección Social - IETS: 0 guías.
- GuíaSalud: 0 guías.
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC): 1 guía.

La búsqueda se complementó con una consulta en el motor de búsqueda Google, enfocada en identificar estudios realizados en Colombia. La estrategia de búsqueda se compuso de los términos clave "síndrome mielodisplásico", "Guía de Práctica Clínica" y "Colombia".

Las búsquedas fueron realizadas sin restricción de idioma y fecha de publicación. A continuación se resumen los hallazgos de las guías identificadas:

| GUÍAS INTERNACIONALES | | | |
|--|----------------|---|--|
| Título | Fuente - Año | Autor(es) | Información |
| Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines | NGC – 2010 | Santini V, Alessandrino PE, Angelucci E, Barosi G, Billio A, Di Maio M, Finelli C, Locatelli F, Marchetti M, Morra E, Musto P, Visani G, Tura S, Italian Society of Hematology | Población ≥ de 70 años: 20 casos x 100.000 personas/año |
| Myelodysplastisch syndroom. Regional consensus-based guideline | GIN – 2002 | IKNL (NL) – Comprehensive Cancer Organization, the Netherlands | Población 70-79 años: 30 casos x 100.000 personas/año Población ≥ de 80 años: 51,5 casos x 100.000 personas/año |
| Diagnóstico y tratamiento del síndrome mielodisplásico | CENETEC – 2010 | Coordinador: Carlos Martínez Murillo Autores : Odin De la Mora Estrada Susana Guerrero Rivera Victoria García Vidrios Efreem Montaña Figueroa María Guadalupe Rodríguez G. | Población general: 4-12 casos x 100.000 personas/año. Población ≥ de 70 años: 30 casos x 100.000 personas/año. |

| | | | |
|---|--|---|--|
| Guía andaluza de síndromes mielodisplásicos | Grupo Andaluz de Síndromes Mielodisplásicos – 2012 | <p>Ángeles Medina Pérez Joaquín Sánchez García Juan Nicolás Rodríguez Rodríguez Francisca Hernández Mohedo Alicia Bailén García José Falantes González Lourdes Hermosín Ramos Antonio Paz Coll Pedro María Alba García Ángeles Torres Sabariego M^a Ángeles Portero Frías Silvia Esteban Muñoz Francisco Javier Fernández Álvarez Manuel Almagro Sánchez de Puerta Antonio Fernández Jurado</p> | <p>Población general: 5 casos x 100.000 personas/año.</p> <p>Población ≥ de 70 años: 20-50 casos x 100.000 personas/año.</p> |
| Myelodysplastic Syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines | European Society for Medical Oncology - 2014 | Fenaux P, Haase D, Sanz GF, Santini V, Buske C. | <p>Población general: 4 casos x 100.000 personas/año.</p> <p>Población ≥ de 70 años: 40-50 casos x 100.000 personas/año.</p> |
| Myelodysplastic Syndromes: Clinical Practice Guidelines in Oncology | National Comprehensive Cancer Network – 2013 | Greenberg PL, Attar E, Bennett JM, et al. | <p>Población general: 5 casos x 100.000 personas/año.</p> <p>Población ≥ de 70 años: 22-45 casos x 100.000 personas/año.</p> |

○ Revisión de literatura

Se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos: MEDLINE/PubMed, Embase, Lilacs, Econlit, NHS Economic Evaluation Database y Google Académico. Los términos de búsqueda empleados fueron “myelodysplastic syndromes” (para búsqueda en inglés) y “síndrome mielodisplásico” (para búsqueda en español). A continuación se resumen los hallazgos de estudios primarios identificados.

Resumen de hallazgos

| Título | Fuente - Año | Autor(es) | Información |
|---|---|--|---|
| Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes | Am J Med. 2012;125(7 Suppl): S2-S5 | Ma X. | <p>Población ≥ 18 años y ≤ 40 años: 0,2 casos x 100.000 personas/año.</p> <p>Población ≥ 41 años y ≤ 69 años: 4,8 casos x 100.000 personas/año.</p> <p>Población ≥ 70 años y ≤ 79 años: 30 casos x 100.000 personas/año.</p> <p>Población ≥ 80 años: 51,5 casos x 100.000 personas/año.</p> |
| Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet | Blood. 2013;122(17):2943- 2964. | Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, et al. | <p>Población general: 5 casos x 100.000 personas/año.</p> <p>Población \geq de 60 años: 20-50 casos x 100.000 personas/año.</p> |
| Myelodysplastic Syndromes | N Engl J Med. 2009;361(19):1872- 85. | Tefferi A, Vardiman JW. | <p>Población \geq de 70 años: 20 casos x 100.000 personas/año</p> <p>Tasas de incidencia más altas en hombres por un factor aproximado de 1,8.</p> |
| Myelodysplastic Syndromes—Many New Drugs, Little Therapeutic Progress | Mayo Clinic Proceedings. 2010;85(11):1042- 1045. | Tefferi A. | <p>Población ≤ 50 años: 1 caso x 100.000 personas/año.</p> <p>Población > 50 años y ≤ 60 años: 2 casos x 100.000 personas/año.</p> <p>Población ≥ 61 años y ≤ 69 años: 8 casos x 100.000 personas/año.</p> <p>Población ≥ 70 años: 20 casos x 100.000 personas/año.</p> |

- Búsqueda de reportes en SISPRO

Se consultó la base de SISPRO, filtrando por SÍNDROME MIELODISPLÁSTICO (Código CIE 10 D46) encontrando 2.857 personas diagnosticadas entre el periodo de 2009-2013. Estos casos suponen un promedio anual de 571 pacientes diagnosticados en Colombia.

| Códigos CIE10 | Nombre | Frecuencia reportada |
|---------------|--------------------------|--|
| D46 | Síndrome mielodisplásico | 2.857 casos diagnosticados en el periodo 2009-2013 |

- Población refinada (etapa 3)

La decisión de tratamiento con cualquiera de las dos alternativas contempladas en este AIP no requiere más especificidades que el diagnóstico confirmado de SMD y Del 5q y una edad superior a los 18 años. Por esta razón no es necesario hacer refinamientos adicionales a la población objeto de análisis.

- Discusión y decisión

Para determinar el tamaño de la población con esta condición de salud en Colombia se siguieron dos vías alternas. Primero, se hizo una estimación a partir de las incidencias por rangos de edad reportadas en el estudio de Ma X. (2); y segundo, se tomó el promedio anual 2009-2013 de pacientes diagnosticados en el país cuyo registro puede ser consultado en el SISPRO. Por la primera vía la población estimada fue de 1.586 personas/año, mientras que por la segunda vía fue de 571.

Tras la discusión con expertos clínicos y metodológicos se decidió que, para efectos de la estimación en este AIP, lo más apropiado era tomar como población objeto de estudio el promedio anual de pacientes diagnosticados en Colombia (adicionando dos casos por ajuste estadístico), puesto que en ninguno de los años para los que se tiene registro el total de diagnosticados fue tan elevado como supone la estimación por incidencia poblacional, de modo que tal estimación puede sobrevalorar la incidencia de SMD y Del 5q en país.

2.5. Tratamientos

- Tratamiento actual: terapia de soporte sin lenalidomida

| Tipo de tecnología | Nombre de tecnología | Presentación | % uso | Posología | | Total paciente ciclo (% uso * Dosis ciclo) | Total paciente año (total ciclo * 13 ciclos/año) |
|--------------------|---|--|-------|-------------------------|--------------------------|---|---|
| | | | | Dosis diaria | Dosis ciclo | | |
| Principal | Transfusión de glóbulos rojos | Unidades | 100 | - | 8,64 Unidades | 8,64 Unidades | 112,32 Unidades |
| Complementaria | Transfusión de plaquetas | Unidades | 100 | - | 0,0012 Unidades | 0,0012 Unidades | 0,0156 Unidades |
| Complementaria | EXJADE® (deferasirox) | Caja por 28 comprimidos dispersables de 500 mg | 100 | 2 comprimidos (1000 mg) | 56 comprimidos (2 cajas) | 56 comprimidos (2 cajas) | 728 comprimidos (26 cajas) |
| Adversos | NEUPOGEN® (filgrastim) | Solución Inyectable. Jeringa de vidrio tipo 1 prellenada | 14,9 | - | 2 inyecciones | 0,298 inyecciones | 3,874 inyecciones |
| Complementaria | MIRCERA® (metoxipolietilenglicol epoetina beta) | Solución Inyectable de 100 mcg/0,3 ml. Jeringa de vidrio tipo 1 prellenada | 28 | - | 2 inyecciones | 0,56 inyecciones | 7,28 inyecciones |
| Complementaria | Cuantificación niveles de ferritina sérica | Test | 100 | - | 1 test | 1 test | 13 tests |
| Complementaria | Hemograma tipo IV | Test | 100 | - | 1 test | 1 test | 13 tests |
| Complementaria | Cuantificación niveles de eritropoyetina | Test | 100 | - | 1 test | 1 test | 13 tests |
| Complementaria | Panel metabólico completo | Test | 100 | - | 1 test | 1 test | 13 tests |

| | | | | | | | |
|----------------|-------------------------------|----------|-----|---|-------------|-------------|--------------|
| Complementaria | Consulta médica especializada | Consulta | 100 | - | 2 consultas | 2 consultas | 26 consultas |
|----------------|-------------------------------|----------|-----|---|-------------|-------------|--------------|

- Tratamiento con nueva tecnología: lenalidomida más terapia de soporte

| Tipo de tecnología | Nombre de tecnología | Presentación | % uso | Posología | | Total paciente ciclo (% uso * Dosis ciclo) | Total paciente año (total ciclo * 13 ciclos/año) |
|--------------------|--|--|-------|-----------------------|-------------------------|---|---|
| | | | | Dosis diaria | Dosis ciclo | | |
| Principal | REVLIMID® (lenalidomida) | Caja por 21 cápsulas duras de 10 mg | 100 | 1 comprimido (10 mg.) | 21 comprimidos (1 caja) | 21 comprimidos (1 caja) | 273 comprimidos (13 cajas) |
| Adversos | NEUPOGEN® (filgrastim) | Solución Inyectable. Jeringa de vidrio tipo 1 prellenada | 75,4 | - | 2 inyecciones | 1,508 inyecciones | 19,6 inyecciones |
| Complementaria | Hemograma tipo IV | Test | 100 | - | 1 test | 1 test | 13 tests |
| Complementaria | Cuantificación niveles de eritropoyetina | Test | 100 | - | 1 test | 1 test | 13 tests |
| Complementaria | Panel metabólico completo | Test | 100 | - | 1 test | 1 test | 13 tests |
| Complementaria | Consulta médica especializada | Consulta | 100 | - | 2 consultas | 2 consultas | 26 consultas |

2.6. Métodos de costeo y costos

Los costos incluidos en el AIP fueron identificados, medidos y valorados por microcosteo, y discutidos con actores clave. Se estimaron los costos directos por ciclo y anuales (13 ciclos) de todos los recursos médicos asociados con cada opción de tratamiento para un paciente tipo.

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

- Costos del tratamiento actual: terapia de soporte sin lenalidomida

| Tipo de tecnología | Nombre de tecnología | PO S | Presentación | Costo unitario | Total dosis paciente año | Costo total paciente/año |
|--------------------|---|------|--|------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Principal | Transfusión de glóbulos rojos | Si | Unidades | \$486.719 | 112,32 Unidades | \$54.668.278,08 |
| Complementaria | Transfusión de plaquetas | Si | Unidades | \$204.268 | 0,0156 Unidades | \$3.186,58 |
| Complementaria | EXJADE® (deferasirox) | No | Caja por 28 comprimidos dispersables de 500 mg | \$2.390.360 (por caja) | 728 comprimidos (26 cajas) | \$62.149.360 |
| Adversos | NEUPOGEN® (filgrastim) | No | Solución Inyectable. Jeringa de vidrio tipo 1 prellenada | \$95.300 | 3,874 inyecciones | \$369.192,2 |
| Complementaria | MIRCERA® (metoxipolietilenglicol epoetina beta) | No | Solución Inyectable de 100 mcg/0,3 ml. Jeringa de vidrio tipo 1 prellenada | \$541.796 | 7,28 inyecciones | \$3.944.274,88 |
| Complementaria | Cuantificación niveles de | Si | Test | \$68.500 | 13 tests | \$890.500 |

| | | | | | | |
|----------------|--|----|----------|--------------|--------------|----------------|
| | ferritina sérica | | | | | |
| Complementaria | Hemograma tipo IV | Si | Test | \$19.700 | 13 tests | \$256.100 |
| Complementaria | Cuantificación niveles de eritropoyetina | Si | Test | \$116.000 | 13 tests | \$1.508.000 |
| Complementaria | Panel metabólico completo | Si | Test | \$192.148,79 | 13 tests | \$2.497.934,27 |
| Complementaria | Consulta médica especializada | Si | Consulta | \$29.923,92 | 26 consultas | \$778.021,92 |

- Costos del tratamiento con nueva tecnología: lenalidomida más terapia de soporte

| Tipo de tecnología | Nombre de tecnología | POS | Presentación | Costo unitario | Total dosis paciente año | Costo total paciente/año |
|--------------------|--|-----|--|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Principal | REVLIMID® (lenalidomida) | No | Caja por 21 cápsulas duras de 10 mg | \$10.401.930 (por caja) | 273 cápsulas (13 cajas) | \$135.225.090 |
| Adversos | NEUPOGEN® (filgrastim) | No | Solución Inyectable. Jeringa de vidrio tipo 1 prellenada | \$95.300 | 19,6 inyecciones | \$1.867.880 |
| Complementaria | Hemograma tipo IV | Si | Test | \$19.700 | 13 tests | \$256.100 |
| Complementaria | Cuantificación niveles de eritropoyetina | Si | Test | \$116.000 | 13 tests | \$1.508.000 |
| Complementaria | Panel metabólico completo | Si | Test | \$192.148,79 | 13 tests | \$2.497.934,27 |
| Complementaria | Consulta médica especializada | Si | Consulta | \$29.923,92 | 26 consultas | \$778.021,92 |

3. Modelo

3.1. Datos del modelo

A continuación se resumen los parámetros de población y de costos anuales por paciente con cada opción de tratamiento.

| | |
|--|-----------------|
| Población Objetivo (resultado etapa 3): | 573 |
| Costo total tratamiento con terapia de soporte sin lenalidomida (tratamiento actual por persona al año): | \$127.064.847,2 |
| Costo total tratamiento con lenalidomida más terapia de soporte (tratamiento nuevo por persona al año): | \$142.133.403,5 |

3.2. Escenarios

Se consideraron dos escenarios. En el escenario 1 se asumió que el tratamiento con lenalidomida más terapia de soporte se aplicaría al 81,1% de los pacientes diagnosticados con SMD y Del 5q durante el primer año y luego se realizaron incrementos del 9,45% para los años 2 (90,55%) y 3 (100%). El porcentaje del año 1 en este escenario corresponde al porcentaje nacional de las tutelas interpuestas en 2013 en las que se invocó la vulneración del derecho a la salud y cuyo fallo fue favorable para el accionante en decisión de primera instancia (13). Por su parte, en el escenario 2 se asumió que para los tres años el 100% de los pacientes diagnosticados serían tratados con lenalidomida más terapia de soporte, suponiendo que el tomador de decisiones adoptará esta tecnología dada su costo-efectividad (reportada en el ACE).

| | Escenario 1 | | |
|-------------------------------------|-------------|--------|-------|
| Tecnologías | Año 1 | Año 2 | Año 3 |
| Lenalidomida más terapia de soporte | 81,1% | 90,55% | 100% |
| Terapia de soporte sin lenalidomida | 18,9% | 9,45% | 0% |
| | Escenario 2 | | |
| Tecnologías | Año 1 | Año 2 | Año 3 |
| Lenalidomida más terapia de soporte | 100% | 100% | 100% |
| Terapia de soporte sin lenalidomida | 0% | 0% | 0% |

4. Resultados

4.1. Impacto total e incremental

Los resultados de este análisis muestran que el impacto presupuestal total, es decir, el valor en pesos colombianos que deberá invertirse para adoptar el tratamiento con lenalidomida más terapia de soporte sin tener en cuenta la inversión en el tratamiento actual (terapia de soporte sin lenalidomida), equivale a \$81.442.440.187,85 el primer año. Así mismo, el impacto presupuestal incremental en el año 1 del escenario base del análisis, es decir, el obtenido de restar la inversión necesaria en la adopción del tratamiento con lenalidomida más terapia de soporte menos lo invertido en el tratamiento con terapia de soporte sin lenalidomida, equivale a \$8.634.282.761,73 (tratamiento nuevo – tratamiento actual = \$81.442.440.187,85 – \$72.808.157.426,12).

| Costo de Tratamiento Actual en un año | |
|--|--|
| Terapia de soporte sin lenalidomida | |
| \$72.808.157.426,12 | |
| Tratamiento Nuevo | |
| Lenalidomida más terapia de soporte | |
| Costo de tratamiento nuevo para el año 1 | Impacto presupuestal (tratamiento nuevo - tratamiento actual año 1) |
| \$81.442.440.187,85 | \$8.634.282.761,73 |
| Costo de tratamiento nuevo para el año 2 | Impacto presupuestal (tratamiento nuevo - tratamiento actual año 2) |
| \$92.962.352.539,03 | \$11.519.912.351,18 |
| Costo de tratamiento nuevo para el año 3 | Impacto presupuestal (tratamiento nuevo - tratamiento actual año 3) |
| \$106.306.476.057,03 | \$13.344.123.518,00 |

4.2. Impacto por escenarios

| Impacto Presupuestal (Escenario 1) AÑO 1 | Impacto Presupuestal (Escenario 2) AÑO 1 |
|---|--|
| Escenario donde el tratamiento con lenalidomida más terapia de soporte (tecnología nueva) tiene una participación del mercado del 81,1% | Escenario donde el tratamiento con lenalidomida más terapia de soporte (tecnología nueva) tiene una participación del mercado del 100% |
| \$7.002.403.319,77 | \$8.634.282.761,73 |
| Impacto Presupuestal (Escenario 1) AÑO 2 | Impacto Presupuestal (Escenario 2) AÑO 2 |

| | |
|--|--|
| Escenario donde el tratamiento con lenalidomida más terapia de soporte (tecnología nueva) tiene una participación del mercado del 90,55% | Escenario donde el tratamiento con lenalidomida más terapia de soporte (tecnología nueva) tiene una participación del mercado del 100% |
| \$12.220.438.609,01 | \$11.519.912.351,18 |
| Impacto Presupuestal (Escenario 1) AÑO 3 | Impacto Presupuestal (Escenario 2) AÑO 3 |
| Escenario donde el tratamiento con lenalidomida más terapia de soporte (tecnología nueva) tiene una participación del mercado del 100% | Escenario donde el tratamiento con lenalidomida más terapia de soporte (tecnología nueva) tiene una participación del mercado del 100% |
| \$14.275.476.702,14 | \$13.344.123.518,00 |

4.3. Análisis de sensibilidad

Adicional a los resultados del caso base se presentan análisis de sensibilidad univariados para todos los costos extremos (máximos y mínimos) del modelo en ambos escenarios. Para evaluar la incertidumbre conjunta se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico. En el escenario 2 el análisis probabilístico solo aplica para el valor promedio. Los costos de los medicamentos no fueron objeto de análisis de sensibilidad en el modelo debido a que fueron tomados de la Circular No. 02 de 2015 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos, por lo que se espera que su precio de mercado sea igual al precio máximo establecido en la circular. Para el caso de los procedimientos se estableció un rango de costos de $\pm 20\%$ para sus valores máximo y mínimo, respectivamente.

| Análisis de sensibilidad determinístico | | ESCENARIO 1 | Análisis de sensibilidad probabilístico | |
|---|---------------------|-------------|---|---------------------|
| Impacto Presupuestal | | | Impacto Presupuestal | |
| Mínimo | \$5.127.006.031,39 | | Mínimo | \$2.246.715.879,72 |
| Base | \$7.002.403.319,77 | | Base | \$7.107.595.654,49 |
| Máximo | \$9.246.602.225,33 | | Máximo | \$21.072.030.714,80 |
| Análisis de sensibilidad determinístico | | ESCENARIO 2 | Análisis de sensibilidad probabilístico | |
| Impacto Presupuestal | | | Impacto Presupuestal | |
| Mínimo | \$ 7.979.236.932 | | Mínimo | \$ 6.897.516.960 |
| Base | \$ 8.634.282.761,73 | | Base | \$ 8.627.163.397,76 |
| Máximo | \$ 9.324.545.997 | | Máximo | \$ 12.917.292.890 |
| | | | | |

Referencias bibliográficas

1. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013;122(17):2943-64.
2. Ma X. Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes. *Am J Med*. 2012;125(7 Suppl): S2-S5.
3. Greenberg PL, Attar E, Bennett JM, et al. Myelodysplastic Syndromes: Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(7):838-874.
4. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(19):1872-85.
5. Gaballa MR, Besa EC. Myelodysplastic syndromes with 5q deletion: pathophysiology and role of lenalidomide. *Ann Hematol*. 2014;93(5):723-33.
6. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1456-65.
7. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*. 2011;118(14):3765-76.
8. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual Metodológico de participación y deliberación. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
9. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual Metodológico para la elaboración de análisis de impacto presupuestal. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
10. Celgene Ltd. Lenalidomide for the treatment of myelodysplastic syndromes associated with deletion 5q cytogenetic abnormality: submission to National Institute of Health and Clinical Excellence. Single technology appraisal (STA). Uxbridge: Celgene; 2013.
11. National Institute of Health and Clinical Excellence. Lenalidomide for treating myelodysplastic syndromes associated with an isolated deletion 5q cytogenetic abnormality. NICE technology appraisal guidance 322. London: NICE, 2014.
12. European Medicines Agency [Internet]. London: EMA; 2008 [updated 30 March 2015; cited 27 October 2015]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000717/human_med_001034.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

13. Defensoría del Pueblo. La tutela y los derechos a la salud y la seguridad social 2013. Bogotá D.C.: Defensoría del Pueblo; 2014.



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](#)
